S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)[1]

AWMF-Registriernummer: 021/016

Irritable Bowel Syndrome: German Consensus Guidelines on Definition, Pathophysiology and Management.

German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society of Neurogastroenterology and Motility (DGNM)

Authors P. Layer, V. Andresen, C. Pehl, H. Allescher, S. C. Bischoff, M. Claßen, P. Enck, T. Frieling, S. Haag, G. Holtmann, M. Karaus, S. Kathemann, J. Keller, R. Kuhlbusch-Zicklam, W. Kruis, J. Langhorst, H. Matthes, H. Mönnikes, S. Müller-Lissner, F. Musial, B. Otto, C. Rosenberger, M. Schemann, I. van der Voort, K. Dathe, J. C. Preiß

Affiliation Für die Konsensusgruppe „Reizdarmsyndrom"; Konsensuskonferenz 18./19.9.2009

Bibliography
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245976
Published online 1.2.2011
Z Gastroenterol 2011; 49: 237–293 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Correspondence
Prof. Dr. Peter Layer
Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus
Orchideenstieg 14
22297 Hamburg
Tel.: ++49/40/51 12 50 01
Fax: ++49/40/51 12 50 09
layer@ik-h.de

Inhaltsverzeichnis		Seite
Abkürzungsverzeichnis		238
Teil I	Einführung und Methodik	238
	Hintergrund und Ziele	238
	Methodik	238
Teil II	Grundlagen	242
Kapitel 1	Definition und Epidemiologie	242
1 – 1	Definition und Epidemiologie des RDS bei Erwachsenen (AG 1)	242
1 – 2	Definition und Epidemiologie des RDS bei Kindern (AG 9)	245
Kapitel 2	Pathophysiologie	247
2 – 1	Pathophysiologie des RDS bei Erwachsenen (AGs 2, 11, 12)	247
2 – 1	Pathophysiologie des RDS bei Kindern (AG 9)	251
Teil III	Diagnosesicherung	252
Kapitel 3	Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS	252
3 – 1	Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS bei Erwachsenen (AG 3)	252
3 – 2	Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS bei Kindern (AG 9)	256
3 – 3	Abgrenzung des RDS von spezifischen Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms (AG 10)	257
Teil IV	Allgemeine (symptomunabhängige) Therapieverfahren	259
Kapitel 4	Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren	259
4 – 1	Allgemeine Grundsätze in der Therapie des RDS (AG 6)	259
4 – 2	Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren beim RDS bei Erwachsenen (AG 6)	260
4 – 3	Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren beim RDS bei Kindern (AG 9)	262
Kapitel 5	Ernährung	262
5 – 1	Diagnostische und therapeutische Rolle der Ernährung beim RDS bei Erwachsenen (AG 5)	262

(Fortsetzung)

Inhaltsverzeichnis		Seite
5 – 2	Diagnostische und therapeutische Rolle der Ernährung beim RDS bei Kindern (AG 5, AG 9)	266
Kapitel 6	Psyche	266
6 – 1	Diagnostische und therapeutische Rolle der Psyche beim RDS bei Erwachsenen (AG 4)	266
6 – 2	Diagnostische und therapeutische Rolle der Psyche beim RDS bei Kindern (AG 9)	268
Teil V	Gezielte (symptomorientierte) Therapie	268
Kapitel 7	Therapie der RDS-Symptome Diarrhö und Schmerz	268
7 – 1	Therapie von Diarrhö und Schmerz beim RDS von Erwachsenen (AG 7)	268
	A) Symptom Schmerz	268
	B) Symptom Diarrhö	271
7 – 2	Therapie von Schmerzen und Diarrhö bei Kindern mit RDS (AG 9)	272
Kapitel 8	Therapie der RDS-Symptome Obstipation und Blähungen	273
8 – 1	Therapie von Obstipation und Blähungen beim RDS von Erwachsenen (AG 8)	273
	A) Symptom Obstipation	273
	B) Symptomkomplex „Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz"	276
8 – 2	Therapie von Obstipation und Blähungen bei Kindern mit RDS (AG 9)	278
Appendix I	Beispiele für gebräuchliche Therapieschemata von pharmakologischen Behandlungen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen	279
Appendix II	Beispiele von Substanzen in der Entwicklung oder von Substanzen aus anderen Indikationen zum potenziellen Einsatz beim RDS	279
Appendix III	Ältere Diagnose-Kriterien des RDS	281
Literatur		282

[1] In Zusammenarbeit mit Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Deutsche Reizdarmselbsthilfe e.V. (Patientenorganisation).

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Abkürzungsverzeichnis

ACPO	akute kolonische 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 Megakolon/-rektum
LGG	Lactobacillus GG
NNT	Number Needed to Treat, engl.
NTC	Normal Transit Constipation, engl.
SERT	Seretonin Wiederaufnahme (engl. reuptake) Transporter
STC	Slow-Transit Constipation, engl.
QOL	Quality of Life, engl.
PBMC	periphere mononukleäre Blutzellen
PHQ	Patient Health Quenstionnaire
PI-RDS	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom
RCT	radomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder, engl.
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-A	RDS mit wechselndem (alternierendem) Stuhlverhalten (z. B. Phasen von Diarrhö im Wechsel mit Phasen von Obstipation)
RDS-D	Reizdarmsyndrom, Diarrhö-prädominant
RDS-O	Reizdarmsyndrom, Obstipations-prädominant
RDS-M	Reizdarmsyndrom mit gemischtem Stuhlverhalten (z. B. innerhalb eines Tages sowohl Diarrhö als auch Obstipation)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. reuptake inhibitor)
TCA	Trizyklische Antidepressiva

Teil I – Einführung und Methodik

Hintergrund und Ziele

Seit Formulierung der ersten deutschen Konsensus-Empfehlungen [1] hat sich unser Verständnis des Reizdarmsyndroms von seinen Grundlagen bis hin zur Behandlung wesentlich verbessert. Verantwortlich hierfür sind bedeutende Fortschritte in der Aufklärung der Pathomechanismen sowie eine beträchtliche Zahl valider epidemiologischer Befunde und prospektiver, randomisiert-kontrollierter Studien unterschiedlichster Therapiekonzepte.

Die vorliegende S3-Leitlinie wurde daher auf eine breite interdisziplinäre Grundlage gestellt: unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) wirkten 11 weitere nationale Fachgesellschaften sowie die Patientenorganisation (Deutsche Reizdarmselbsthilfe e.V.) aktiv bei der Vorbereitung und Formulierung mit (**Tab. E-1**). Weitere Fortschritte im Vergleich mit dem Celle-Konsens betreffen die erstmalige Einbeziehung der Empfehlungen zum kindlichen Reizdarmsyndrom sowie die Abgrenzung des Reizdarmsyndroms von klar definierten Motilitätsstörungen des unteren Gastrointestinaltrakts. Die Behandlungsempfehlungen wurden nicht nach den unterschiedlichen Therapiemodalitäten, sondern nach den dominanten Beschwerden gegliedert. Hierdurch sollte die praktische Anwendbarkeit verbessert und die Integration der unterschiedlichen Methoden in ein individualisiertes Managementkonzept für den einzelnen Patienten und sein spezifisches Symptomprofil erleichtert werden.

Tab. E-1 Teilnehmende Fachgesellschaften.

Federführung und Koordination	
1.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Koordination mit
2.	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM) und in Zusammenarbeit mit
3.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
4.	Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen (bng)
5.	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
6.	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
7.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
8.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)
9.	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)
10.	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM)
11.	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
12.	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)
13.	Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde
14.	Deutsche Reizdarmselbsthilfe e. V. (Patientenorganisation)

Aktuelle internationale Leitlinien, insbesondere die der britischen und amerikanischen Fachgesellschaften [2–4] sowie die Ergebnisse des Rom-III-Konsensus [5] wurden zur Vorbereitung eingehend herangezogen, erwiesen sich aber besonders im Hinblick auf die konkrete Anwendbarkeit der diagnostischen und therapeutischen Algorithmen als nur eingeschränkt nutzbar: Viele der Vorgaben sind nämlich nicht unmittelbar auf das deutsche Gesundheitssystem mit seinen teilweise völlig anderen Patientenpfaden, Diagnosewegen, verfügbaren Therapien und Kostenaspekten übertragbar. Außerdem sind die dort zugrunde liegenden, aber teilweise realitätsfernen, nicht praktikablen Definitionen ebenso wie die unzureichende oder fehlende Differenzierung der Schweregrade kritisch zu werten. Insbesondere im Rom-III-Konsens, aber auch in anderen internationalen Leitlinien werden die häufigen banalen gastrointestinalen Befindlichkeitsstörungen ohne wesentlichen Krankheitswert nicht ausreichend vom klinisch relevanten „eigentlichen" Reizdarmsyndrom abgegrenzt.

Ziel dieser Leitlinie war es, den aktuellen Kenntnisstand zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie aller Formen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen und Kindern (≥4 Jahre) zusammenzufassen, zu bewerten und in praxisrelevante Empfehlungen zu übertragen. Abschnitte in dieser Leitlinie, die sich auf Kinder (≥4 Jahre) und Jugendliche beziehen, sind als solche erkennbar und beziehen sich inhaltlich auf diesen Altersbereich. Die Gruppe der Kinder <4 Jahre ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Die Empfehlungen der Leitlinie 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.

Hierfür war es eine grundlegende Vorbedingung, die Leitlinie auf das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms im engeren Sinne (wie oben dargelegt) zu beschränken, denn nur dieses indiziert durch die Schwere, Häufigkeit und Chronizität der Beschwerden und dadurch nachvollziehbare Beeinträchtigung der Lebensqualität eine angemessene diagnostische Abklärung und eine systematische Behandlung.

Methodik

Auswahl der Leitlinien-Mitglieder

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) beauftragten Prof. Dr. P. Layer und PD Dr. C. Pehl, den Konsensusbericht zum Reizdarmsyndrom aus dem Jahre 1999 zu überarbeiten. Diese bildeten ein Koordinationskomitee und stellten die Arbeitsgruppen (▶ **Tab. E-2**) zusammen.

Tab. E-2 Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1. Definition, Epidemiologie, natürlicher Verlauf, Prognose, Schweregrad, Lebensqualität und assoziierte Störungen
Leitung: Prof. Dr. Thomas Frieling, Krefeld
PD Dr. Andreas Franke, Flensburg
Prof. Dr. Peter Henningsen, München
PD Dr. Jörg Hoffmann, Ludwigshafen
Prof. Dr. Michael Karaus, Göttingen
Dipl.-Psych. Rita Kuhlbusch-Zicklam, Krefeld (Literatursuche)
AG 2. Ätiologie, Pathogenese/Pathophysiologie (zentral/peripher)
Leitung: Prof. Dr. Michael Schemann, München
Dr. MBA Birgit Adam, Essen
Prof. Dr. Ulrike Ehlert, Zürich
PD Dr. Dieter Saur, München
Dr. Ulrich Wahnschaffe, Greifswald
AG 3. Diagnostik/Diagnose
Leitung: Prof. Dr. Peter Layer, Hamburg (DGVS, DGIM)
Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher, Garmisch-Partenkirchen (DGIM)
Dr. MSc Viola Andresen, Hamburg (DGNM) (Literatursuche)
Dr. Berndt Birkner, München
Dr. Bernd Bokemeyer, Minden (bng)
Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg
Prof. Dr. Stephan Hollerbach, Celle
AG 4. Psyche
Leitung: Prof. Dr. Paul Enck, Tübingen (DGNM)
PD Dr. Sigrid Elsenbruch, Essen
Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien
Dr. Dipl.-Psych. Christina Rosenberger, Hamburg (Literatursuche)
Prof. Dr. Antonius Schneider, München (DEGAM)
Dr. Dipl. Psych. Sefik Tagay, Düsseldorf
AG 5. Ernährung
Leitung: Prof. Dr. Stephan C. Bischoff, Stuttgart (DGEM, DGPM)
PD Dr. Jürgen Gschossmann, Forchheim
Prof. Dr. Martin Katschinski, Bremen
PD Dr. Bärbel Otto, München (Literatursuche)
PD Dr. Hans-Joachim Thon, Bonn

Tab. E-2 (Fortsetzung)

AG 6. Allgemeines therapeutisches Management
Leitung: Prof. Dr. Dipl. Psych. Hubert Mönnikes, Berlin (DGVM, DGPM)
Dr. Dipl. Psych. Ulrich Cuntz, Prien
PD Dr. Andreas Klauser, Starnberg
Dr. Ute Martens, Tübingen
PD Dr. Frauke Musial, Essen (DG für Naturheilkunde) (Literatursuche)
Dr. Andrea Riedl, Berlin
Dr. Marco Schmidtmann, Berlin
Dr. Stefan Schmiedel, Hamburg (DTG)
Anna-Sophia Habbel, Berlin
AG 7. Therapie von Schmerzen und Diarrhö
Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Kruis, Köln
PD Dr. Winfried Häuser, Saarbrücken (DGSS)
PD Dr. Ulf Helwig, Oldenburg
PD Dr. Jost Langhorst, Essen (DG für Naturheilkunde) (Literatursuche)
Dr. Tobias Liebregts, Essen
Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke, Berlin
PD Dr. Antje Timmer, München
AG 8. Therapie von Obstipation und Meteorismus/Flatulenz
Leitung: PD Dr. Christian Pehl, Vilsbiburg (DGNM)
Dr. Felix Gundling, München
Dr. Hermann Harder, Mannheim
PD Dr. Ahmed Madisch, Hannover
Dr. Harald Matthes, Berlin (Literatursuche)
Prof. Dr. Heiner Krammer, Mannheim
Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, Berlin
PD Dr. Winfried Voderholzer, Berlin
AG 9. Besondere pädiatrische Aspekte
Leitung: Dr. Martin Claßen, Bremen
Dr. Thomas Berger, Datteln
Dr. Stephan Buderus, Bonn
Dr. Axel Enninger, Stuttgart
Dr. Simone Kathemann, Essen
PD Dr. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum (GPGE)
AG 10. Abgrenzung Motilitätsstörungen Dünn- und Dickdarm, „Kurzleitlinie“
Leitung: PD Dr. Jutta Keller, Hamburg
Prof. Dr. Martin Kreis, München (DGAV)
Dr. Holger Seidl, München
Dr. Ivo van der Voort, Berlin (Literatursuche)
Prof. Dr. Thilo Wedel, Kiel
AG 11. Pathophysiologie: Stress
Leitung: Prof. Dr. Gerald Holtmann, Essen
Prof. Dr. Wolfgang Senf, Düsseldorf
Dr. MSc Sebastian Haag, Essen (Literatursuche)
AG 12. Pathophysiologie: Psyche
Leitung: Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, Berlin
Mitglieder ohne AG-Zuordnung
Dr. Wolfgang Blank, München (DEGAM)
Petra Ilgenstein (Deutsche Reizdarmselbsthilfe e. V.)
Koordinationskomitee
Prof. Dr. Peter Layer (DGVS, DGIM)
PD Dr. Christian Pehl (DGNM)
Dr. MSc Viola Andresen (Leitliniensekretärin) (DGNM)
Dr. Katarina Dathe (Leitlinienkoordinatorin der DGVS)
Dr. Jan Preiß (Methodik)
Methodische Unterstützung
Wolfgang Höhne, Berlin (TMF-Leitlinien-Plattform)
Torsten Karge, Berlin (TMF-Leitlinien-Plattform)
Daniela Menge, Hamburg (redaktionelle Unterstützung)
Ursula Bruckmann, Berlin (Unterstützung AG 8)

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Die Auswahl der Leitliniengruppe erfolgte vornehmlich auf dem Boden fachlicher Expertise. Zudem war eine Vertreterin der Deutschen Reizdarmselbsthilfe (Patientenvertreterin) bei allen Sitzungen der AG-Leiter und der abschließenden Konsensuskonferenz als stimmberechtigtes Mitglied anwesend. Jede der neben DGVS und DGNM beteiligten Fachgesellschaften benannte ebenfalls Vertreter.

Die Struktur der Leitlinie orientiert sich am Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) und entspricht den Anforderungen der AWMF an eine S3-Leitlinie [6].

Die von den AGs 1, 2, 11 und 12 verfassten Texte orientieren sich formal an den in den Grundlagenwissenschaften etablierten Methoden zur Literatursuche und -bewertung. Die AG10, die sich mit Motilitätsstörungen befasste, erarbeitete parallel zur Leitlinie Reizdarmsyndrom eine S3-Leitlinie zu Motilitätsstörungen des unteren Verdauungstrakts. Die Arbeit dieser AG erfolgte stets in enger Absprache mit den anderen AGs, da zahlreiche Überschneidungspunkte bestanden. Die Empfehlungen, die die Abgrenzung verschiedener Motilitätsstörungen vom RDS betreffen, wurden in der vorliegenden RDS-Leitlinie im Kapitel 3 als spezielle differenzialdiagnostische Erweiterung mit aufgenommen. Die gesamten ausführlichen Empfehlungen der AG10 werden als separate Leitlinie gesondert veröffentlicht.

Die Methodik wurde vom Koordinationsteam ausformuliert und für Kommentare und Änderungen zirkuliert. Zudem wurden Änderungsvorschläge von Frau Prof. Dr. I. Kopp (Leitlinienkommission der AWMF sowie AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) eingearbeitet. Details zur Methodik sind in einem separaten Methodenreport dargestellt.

Der zeitliche Ablauf des Konsensusprozesses ist in ▶ **Tab. E-3** dargestellt. Die Leitlinie soll voraussichtlich in 5 Jahren aktualisiert werden.

Tab. E-3 Zeitlicher Ablauf der Leitlinienerstellung.

Termin	Leitlinienabschnitt
Januar 2008	Treffen des Koordinationsteams zur Strukturplanung
Frühling 2008	Zusammenstellung der AG-Leiter und Mitglieder
Sommer 2008	Erstellung der Fragenkataloge durch die AGs
September 2008	Erstellung der Basis-Literatursuche und Workshop zur Literatursuche und Methodik
Oktober–Dezember 2008	Systematische Literatursuche, Clinical Appraisal, Erstellung der Evidenztabellen
Januar–März 2009	Erster Entwurf der Statements und Kommentare
März 2009	Treffen der AG-Leiter und des Koordinationsteams zur ersten Sichtung und Diskussion der Statement-Entwürfe
April 2009	Fertigstellung der ersten Statements und Kommentare
Mai/Juni 2009	1. Delphi-Runde (Online-Kommentierung und Abstimmung)
Juli/August 2009	Überarbeitung der Statements auf Basis der Delphi-1-Kommentare
18./19. September 2009	Konsensuskonferenz in Hamburg
Oktober 2009	2. Delphi-Runde (10 Statements wurden nochmals umformuliert und daher erneut abgestimmt)
November 2009–März 2010	Fertigstellung der ausführlichen Kommentare zu den Statements durch die AGs
April–August 2010	Erstellung des Gesamt-Manuskripts mit Literaturliste durch die Leitliniensekretärin in Abstimmung mit dem LL-Organisationsteam und den Koautoren
September/Oktober 2010	Durchsicht und Freigabe der beteiligten Fachgesellschaften und deren Vertreter

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Erstellung der S3-Leitlinie wurde durch finanzielle Mittel der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ermöglicht. Mit diesen Mitteln wurden Personalkosten (Leitliniensekretariat) sowie im Rahmen der Arbeitsgruppentreffen und Konsensusverfahren angefallene Kosten (Reisekosten, Technik und Catering) finanziert. Eine Beeinflussung der Arbeit der Teilnehmer an dem Konsensusprozess und der daraus abgeleiteten Empfehlungen hat durch die finanzierende Fachgesellschaft nicht stattgefunden.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Die an dem Erstellungsprozess der Leitlinie beteiligten Teilnehmer waren ehrenamtlich tätig. Die Teilnehmer der Leitlinie dokumentierten in einem Formular eventuell bestehende persönliche Interessenskonflikte (das Formular ist in dem separaten Methodenreport zu dieser Leitlinie aufgeführt).

Literatursuche

Jede AG benannte ein Mitglied, das die Literatursuche durchführt. Die Literatursuche erfolgte von der AG mit Unterstützung des Leitliniensekretariats der DGVS. Für die Literatursuche wurde zunächst eine Basissuche definiert. Jede AG definierte darüber hinaus Suchwörter, die mit der Basissuche verknüpft wurden. Bis September 2008 wurden MEDLINE, PREMEDLINE, PsycINFO, CAMbase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchsucht. Diese Literatursuche wurde ergänzt durch Arbeiten, um die die AG-Teilnehmer wussten, die zuvor nicht erfasst wurden.

Es wurden neben kontrollierten Studien nur Beobachtungsstudien mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 4 Wochen berücksichtigt. Wegen der hohen Placeboansprechrate des Krankheitsbilds wurden Fallserien nicht berücksichtigt.

Die in der Literatursuche identifizierte Literatur wurde in Evidenztabellen zusammengefasst, die der Leitliniengruppe vor der ersten Fragebogenrunde zur Verfügung gestellt wurden.

Evidenzgrade und Empfehlungsstärke

In manchen Leitlinien ergibt sich die Stärke der Empfehlung automatisch aus der Evidenzklasse („Level of Evidence“). Dies führt dazu, dass Medikamente, die in großen Studien untersucht wurden, immer eine stärkere Empfehlung erhalten als Medikamente, die möglicherweise wirksamer sind, aber nicht so gut untersucht wurden. Um diesem Dilemma zu entgehen, wird ein solcher Automatismus oft vermieden. Entsprechend dem Regelwerk der AWMF, den methodischen Empfehlungen der GRADE Working Group [7] und einigen der neueren DGVS-Leitlinien haben wir daher die Trennung von Evidenzklasse und Empfehlungsstärke übernommen. Die Evidenzklasse und der Evidenzgrad wurden hier entsprechend des Oxford-Centre for Evidence Based Medicine eingeteilt (▶ **Tab. E-5, E-6**) und basiert auf dem Studiendesign und der direkten oder indirekten Anwendbarkeit [8].

Die Empfehlungsstärke wurde festgelegt in Abhängigkeit von potenziellem Nutzen und Risiko der Intervention, Evidenzgrad, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit und mitunter ökonomischen Überlegungen. Die Empfehlungsstärke spiegelt sich vor allem in der Formulierung der Empfehlung wider und wurde nach GRADE eingeteilt (▶ **Tab. E-4**). Den Statements, z. B. aus dem Bereich Epidemiologie oder Pathophysiologie, die den ak-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. E-4 Empfehlungsstärke.

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
stark positiv	„soll“	Die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten: „Definitely Do it“	Nahezu alle Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht.	↑ ↑
abgeschwächt positiv	„sollte“ oder „kann“	Unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen: „Probably Do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (> 50 %) würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↑
abgeschwächt negativ	„sollte eher nicht“	„Probably don’t do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (> 50 %) würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↓
stark negativ	„soll nicht“	„Definitely don’t do it“	Nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht.	↓
unklar	„Keine Empfehlung“ sollte eine begründete Ausnahme bleiben. In der klinischen Praxis muss ja oft trotz fehlender Daten dennoch eine Entscheidung getroffen werden.			←→

Tab. E-5 Evidenzklassen.

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	systematische Übersicht (SR)[1] von randomisierten klinischen Studien (RCT)	SR[1] von diagnostischen Klasse-1-Studien; CDR[2] von Klasse-1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR[1] von Inzeptionskohortenstudien; CDR[2], validiert in verschiedenen Populationen
1b	einzelne RCT	Validierungskohortenstudie mit gutem Referenzstandard; oder CDR getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit ≥ 80 % Follow-up; CDR[1], validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts	absolute SpPIns[3] (= specific, positive, in) und SnNOuts[3] (= sensitive, negative, out)	Alles-oder-Nichts-Fallserien
2a	SR[1] von Kohortenstudien	SR[1] von diagnostischen Klasse-2- Studien	SR[1] von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebogruppen in RCT
2b	einzelne Kohortenstudie oder RCT minderer Qualität	explorative Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard; CDR[2] nach Ableitung oder validiert nur an Teilgruppen oder Datenbanken	retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR[2] nach Ableitung oder validiert an Teilgruppen
2c	Outcome-Studien, Ökologische Studien		Outcome-Studien
3a	SR[1] von Fallkontrollstudien	SR[1] von Klasse-3-Studien	
3b	einzelne Fallkontrollstudie	nicht konsekutive Studie; oder ohne konsistent angewandten Referenzstandard	
4	(Fallserien oder) Kohorten-/Fallkontrollstudien minder Qualität	Fallkontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evdenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evdenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evdenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

[1] Mit Homogenität.
[2] Clinical Decision Rule (Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen).
[3] SpPIns haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen, SnNOuts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

tuellen Wissensstand wiedergeben, ohne eine Empfehlung zu formulieren, wurde keine Empfehlungsstärke zugeordnet.

Formulierung der Empfehlungen

Die AGs formulierten auf der Basis der existierenden Leitlinien unter Einbeziehung zusätzlicher Literatur Empfehlungen. In einem Treffen von Koordinierungskommitee und den AG-Leitern wurden die Empfehlungen diskutiert und, wo notwendig, umformuliert. Danach wurden die Empfehlungen in einem onlinebasierten Fragebogen von allen Teilnehmern des Leitlinienprojekts bewertet. Mithilfe der Kommentare aus den Fragebogen wurden die Empfehlungen von den AGs und dem Koordinationskomitee erneut bearbeitet.

In einer Konsensuskonferenz im Herbst 2009 erfolgte zunächst eine Diskussion der Empfehlungen in den AGs. Am zweiten

Tab. E-6 Evidenzgrade.

A	direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1
B	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit[1] von Studien der Evidenzklasse 1
C	Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit[1] von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3
D	Studien der Evidenzklasse 5 oder indirekte Anwendbarkeit[1] von Studien der Evidenzklasse 4 oder beunruhigend uneinheitliche oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse

[1] Indirekte Anwendbarkeit bezieht sich auf Situationen, die sich möglicherweise klinisch relevant von der in der vorliegenden Evidenz untersuchten Situation unterscheiden (z. B. unterschiedliche Klasse von Antidepressiva oder die Studie war an einer unterschiedlichen Population von Reizdarmpatienten durchgeführt).

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. E-7 Konsensusstärke.

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50 % der Teilnehmer

Tag der Konsensuskonferenz wurden alle Empfehlungen im Plenum diskutiert und gegebenenfalls erneut überarbeitet. Die Abstimmung erfolgte anonym über ein TED-System. Die Konsensusstärke ist in der gedruckten Leitlinie zusammen mit dem Empfehlungssgrad und der Empfehlungssärke angegeben (**Tab. E-7**). Die Statements zur Pathophysiologie und Epidemiologie wurden auf der Konsensuskonferenz ebenfalls vorgestellt, aber nur in Teilen diskutiert. Dementsprechend ist hier auch keine Konsensusstärke angegeben.
Einzelne Empfehlungen, die nach der oben genannten Fragebogenrunde mindestens 95 % Zustimmung erhielten, wurden zum Großteil ohne erneute Abstimmung im Plenum übernommen. Wo die AG dennoch eine Umformulierung für notwendig hielt, wurde eine zweite Fragebogenrunde durchgeführt.
Nachdem die AGs Kommentare zu den Empfehlungen erstellt hatten, wurden diese von Dr. MSc V. Andresen und Prof. Dr. P. Layer in einem Manuskript zusammengefasst. Das Manuskript wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften kommentiert und autorisiert.
Ein ausführlicher Methodenreport zu dieser Leitlinie ist online im Leitlinienregister der AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien) publiziert.

Teil II – Grundlagen

▼

Kapitel 1 – Definition und Epidemiologie

1 – 1: Definition und Epidemiologie des RDS bei Erwachsenen (AG 1)

Statement 1-1-1: Definition

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

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

[2] Eine Symptomdauer > 2 – 3 Wochen, aber < 3 Monate rechtfertigt noch nicht die Diagnose eines Reizdarmsyndroms [9]. Dennoch gelten die Empfehlungen zum Management (Diagnostik, Therapie) des Reizdarmsyndroms auch für diese Patienten, denn auch diese Patienten bedürfen einer diagnostischen Abklärung und können therapeutisch nicht vertröstet werden. Eine Symptomdauer < 2 – 3 Wochen ist hingegen nicht Gegenstand der aktuellen Leitlinien.

Kommentar

Die bisherigen Definitionen (Manning [10], Kruis [11], Rom I [12], Rom II [13], Rom III [14], siehe auch Appendix III) weisen grundlegende Schwächen auf und bilden die klinische Realität in mehrfacher Hinsicht nicht ausreichend ab:

- Sie sind allenfalls unvollständig validiert.
- Sie basieren 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 [1, 10, 15 – 20].
- Das generell als obligat geforderte typische Symptom-Cluster „Bauchschmerzen plus Stuhlgangveränderungen“ findet sich nur bei Untergruppen der Reizdarmpatienten. Im Gegensatz dazu steht bei vielen Patienten der Symptomkomplex „Blähungen/abdominelle Distension“ als belastend im Vordergrund, wurde aber von bisherigen Definitionen nicht ausreichend abgebildet.
- Der Schweregrad der Symptome wurde in keiner Definition berücksichtigt. Somit konnte das Reizdarmsyndrom bisher nur ungenügend von banalen Verdauungssymptomen abgegrenzt werden. Es ist davon auszugehen, dass 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 Zytokin-Expression etc.; siehe Kapitel 2 und **Tab. 2-1**). Vielmehr sollten nur solche Auffälligkeiten zum Ausschluss eines Reizdarmsyndroms führen, die bereits klar einer anderen Erkrankung zugeordnet sind und die gleichzeitig auch die Symptome erklären können (z. B. Granulome mit der Folge einer Morbus-Crohn-Diagnose als wahrscheinliche Ursache der Beschwerden).

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 1-1-2: Geschichtliche Entwicklung

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

Kommentar

Bereits vor 3000 Jahren beschrieb Hippokrates einen Patienten mit Abdominalbeschwerden, verändertem Stuhlverhalten, Blähungen und Stuhldrang [21]. Unter den nachfolgenden Berich-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

ten [21–25] beschrieben Osler und Hurst [24] 1892 eine „Muköse Kolitis“ (mucous colitis) mit Abgang von Schleim (Mukorrhö), Zelldebris und „Intestinalem Sand“. Viele dieser Patienten wurden als hysterisch, hypochondrisch oder depressiv charakterisiert und litten unter Bauchkoliken. Der Begriff „spastisches Kolon“ bzw. „irritables Colon“ wurde 1928 von Ryle [26] bzw. 1929 von Jordan und Kiefer [24] 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 Diarrhö, nervöse Diarrhö, vegetative Neurose, Dyssnergie des Kolons, Kolonspasmen, spastisches Kolon, Enterospasmus, muköse Kolitis, mukomembranöse Kolitis, irritables Kolonsyndrom) [27]. Chaudhary und Truelove [28] beschrieben 2 unterschiedliche klinische Subtypen, nämlich ein spastisches Kolon mit Abdominalschmerzen und Wechsel von Obstipation und Diarrhö bzw. eine schmerzlose Diarrhö.

Statement 1-1-3: Natürlicher Verlauf und Prognose

Das Reizdarmsyndrom ist bei einem Teil der Patienten spontan rückläufig, häufig aber auch chronisch verlaufend.
Es besteht keine gesteigerte Koprävalenz mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aber durchaus mit schwerwiegenden anderen Erkrankungen, wie z. B. Depression.

Kommentar

Die Untersuchungsdauer über den natürlichen Verlauf des Reizdarmsyndroms umfassen 5, 11 bzw. 13 Jahre [2]. Hiernach haben nach 7 Jahren 55% der Reizdarmpatienten weiterhin RDS-Beschwerden, 13% werden beschwerdefrei und 21% zeigen eine Symptomenminderung, 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.

Statement 1-1-4: Inzidenz und Prävalenz

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

Kommentar

Die Literaturdaten über die Inzidenz und Prävalenz des Reizdarmsyndroms beruhen überwiegend auf postalisch erhobenen Daten an der Allgemeinbevölkerung, sog. „community based samples“. Dies zeigt, dass diese Gruppe insgesamt häufiger zum Arzt geht und nicht nur die Subgruppe von Reizdarmpatienten mit schweren und lang anhaltenden Beschwerden. Prävalenz und Inzidenz sind abhängig von den benutzen 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 [29–33]), 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 Arztbesuchs bei Reizdarmpatienten höher als bei Nicht-Reizdarmpatienten [34–40].
Es liegen zzt. 37 epidemiologische Studien vor [2]. Hierbei ist die Inzidenz in vielen Ländern trotz unterschiedlicher Lebensstile vergleichbar. Nach diesen Studien liegt die Prävalenz zwischen 2,5 und 25% (Manning), 5,5 und 13,6% (Rom I) und 2,5 und 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% [4].
Die wahre Prävalenz der Reizdarmsubgruppen bleibt unklar. Die bisherigen Daten über Inzidenz, Prävalenz und natürlichem Vorkommen des Reizdarmsyndroms haben nicht zwischen den Reizdarmsubgruppen Diarrhö-dominant (RDS-D, ⅓ der Fälle), Obstipations-dominant (RDS-O, ⅓ der Fälle) und gemischt bzw. alternierend (RDS-M, ⅓ der Fälle) unterschieden.

Statement 1-1-5: Geschlecht

Das Reizdarmsyndrom tritt häufiger bei Frauen auf.

Kommentar

Das Reizdarmsyndrom ist häufiger bei Frauen (gepoolte Odds Ratio 1,46 [41–44]). In der zweiten und dritten Lebensdekade überwiegen Frauen im Verhältnis 2:1. Dieses Verhältnis ist im höheren Lebensalter deutlich weniger ersichtlich [45] und bei Patienten unter 50 Jahren deutlicher [41–43]. Das Reizdarmsyndrom kann in allen Altersklassen vorkommen. Die Prävalenz fällt mit höheren Einkommen [42, 44].

Statement 1-1-6: Schweregrade

Es gibt 3 verschiedene validierte Schweregrad-Scores, von denen am häufigsten das IBS-severity scoring system (IBS-SSS) in Studien Anwendung gefunden hat. Es wird kritisiert, dass diese Scores vornehmlich die Arztsicht abfragen, während die von den Patienten empfundene Schwere des Krankheitsbilds mit anderen Parametern zusammenhängt. Es gibt bisher keine Konsensus-Definition zum RDS-Schweregrad.

Kommentar

Es gibt 3 validierte Schweregrad-Scores mit unterschiedlicher Penetranz, alle beziehen sich auf die Arzt-Sichtweise des Schweregrads als Maßstab für ihren Score. Das IBS-SSS [46] wurde an 141 Patienten und 40 Kontrollen validiert und be-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

inhaltet 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 [47–51]. Der Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) [52] 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 [31, 53]. Der Gastrointestinal Symptom Rating Score (GSRS-IBS) [54, 55] wurde zunächst nicht nur für das RDS als allgemeiner Schweregrad-Score entwickelt. Wiklund [55] hat ihn für das RDS weiterentwickelt und an 234 Patienten validiert. Er wurde bisher vornehmlich von schwedischen Arbeitsgruppen genutzt [56–58].

Patientenbezogene (vom Patienten empfundene) Schweregradmessungen bzw. Einflüsse

Eine Konsensus-Definition des RDS-Schweregrads fehlt. Daher wird an den o.g. Scores kritisiert, dass sie zu sehr die Arzt-Sicht zu Schweregradfaktoren in den Fragebogen widerspiegeln und weniger die vom Patienten selbst empfundene Schwere ihrer Symptome [59–61]. Dabei hängt die empfundene Schwere des Krankheitsbilds besonders von den Limitationen im täglichen Leben durch das Reizdarmsyndrom ab [60].

Empfehlungen zur Schweregradmessung in klinischen Studien

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften legen dennoch den Gebrauch eines validierten Symptom-Schweregrad-Fragebogens als einen der Outcome-Parameter nahe [62, 63].

Statement 1-1-7: Lebensqualität

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

Kommentar

Die publizierten Studien zeigen übereinstimmend eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation [42, 60, 64–70]. Dabei ist jedoch anzumerken, dass in zahlreichen Studien die Rekrutierung der Patienten über Arztpraxen und Spezialzentren erfolgte, sodass Reizdarmpatienten, die keine ärztliche Hilfe suchen, unberücksichtigt bleiben. Ferner wurden häufig nur Patienten mit einer deutlichen Symptomatik einbezogen. Hahn et al. konnten eine enge Assoziation zwischen der Einschränkung der Lebensqualität und der Selbsteinschätzung des Schweregrads des Reizdarmsyndroms zeigen [60]. Eine Studie konnte zeigen, dass Patienten, die einen Arzt aufsuchen, im Vergleich zu sog. Non-Consultern eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfahren [64].

Neben allgemeinen Erfassungsinstrumenten (SF-36) zur Erfassung der Lebensqualität werden krankheitsspezifische Instrumente (Irritable Bowel SyndromeQuality of Life [IBSQOL, IBS-QOL], Functional Digestive Disorder Quality of Life [FDDQL]) eingesetzt [71–73], wobei dem IBS-QOL die höchste Validität zugesprochen wird [72, 74]. Ein häufiges, in vielen Studien eingesetztes Erfassungsinstrument ist der SF-36 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (8 Subskalen, 35 Items). Dieses Instrument mit einer hohen Validität und Reliabilität wird vor allem auch zur Überprüfung des Studienoutcomes eingesetzt [75–77].

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 [64] kongestiven Herzinsuffizienz. Gralnek et al. verglichen über den SF-36 die Daten von Reizdarmpatienten mit den zuvor publizierten Daten von Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Depression und terminalem Nierenversagen [67]. Es zeigte sich bei den Reizdarmpatienten im Vergleich zu den Patienten mit Refluxkrankheit bis auf „Körperliche Funktionsfähigkeit“ in allen Skalen ein verringerter Wert. Auch verglichen mit den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität (Ausnahme: Skala körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheitswahrnehmung). Die Reizdarmpatienten zeigten jedoch im Vergleich zu den Patienten mit einer Depression hinsichtlich der psychischen Gesundheit höhere Werte, obwohl den Aspekten Depression und Angst im Rahmen des Reizdarms eine große Rolle zugeschrieben wird. Deutlich eingeschränkter ist die Lebensqualität hinsichtlich der Skala Schmerz, während sich keine Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Rollenerfüllung und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zeigten.

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

Frank et al. konnten im Rahmen des Lebensqualitätsvergleich 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 [68].

Statement 1-1-8: Kosten

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

Statement 1-1-9: Mit dem Reizdarmsyndrom assoziierte Störungen

Das Reizdarmsyndrom ist gehäuft mit somatoformen und psychischen Störungen assoziiert.

Kommentar

Bei 15–48% der Patienten mit RDS sind die Kriterien einer Somatisierungsstörung, der schwersten Ausprägung somatoformer Störungen, erfüllt [78–84]. Umgekehrt nennen praktisch alle Patienten mit der Diagnose „Somatisierungsstörung“ RDS-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

typische Beschwerden [85]. Entsprechend besteht eine hohe Komorbidtät mit sog. funktionellen Syndromen, die in vielen Fällen somatoformen Störungen entsprechen, beispielsweise mit Funktioneller Dyspepsie, Chronic-Fatigue-Syndrom oder Fibromyalgie-Syndrom [86, 87]. 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 vorneherein ausschließen, kommt auf eine Rate von über 90% [78–82, 88–91]. Die Prävalenz steigt mit der Versorgungsstufe [82].

Im Einzelnen schwanken die Angaben für depressive Erkrankungen zwischen 20 und 70% und für Angsterkrankungen zwischen 20 und 50%. Dabei kommt klinisch der Panikstörung mit den für sie pathognomonischen episodischen vegetativen Beschwerden offenbar eine besondere Bedeutung zu; sie wurde in verschiedenen Studien bei rund 30% (15–41%) der untersuchten RDS-Patienten gesehen [80–82, 89, 90, 92, 93]. 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 17–45% [94–98]. Patienten mit klinisch relevanten depressiven Erkrankungen leiden in 25–59%, Patienten mit generalisierter Angststörung an 26–37% auch an einem RDS [98, 99].

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 [90, 100–103]. 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 [104, 105].

1-2: Definition und Epidemiologie des RDS bei Kindern (AG 9)

Vorbemerkung

Der Begriff des Reizdarmsyndroms ist für das Kindesalter weder in der wissenschaftlichen Literatur noch im klinischen Alltag so lange und so klar etabliert wie im Erwachsenenalter. Funktionelle Abdominalbeschwerden von Kindern wurden lange nach den Kriterien von Apley und Naish [106] eingeteilt, und viele ältere Studien inkludierten Patienten nach diesen Kriterien. Es besteht mittlerweile Konsens, dass die Terminologie „Rezidivierende Bauchschmerzen“ nach Apley ein Symptom beschreibt und auch Patienten mit organischen Ursachen umfasst. Kinder mit Reizdarmsyndrom wurden früher hier subsumiert.

Ab 1999 wurden funktionelle Störungen dann überwiegend nach den Definitionen der pädatrischen Rom-II-Konferenz [107] eingeteilt. Studien haben gezeigt, dass die relativ strikten Rom-II-Kriterien (Einschlusskriterien und Dauer der Symptomatik) bis zu 47% von Kindern mit nicht organischen Abdominalbeschwerden nicht klassifizieren konnten [108, 109].

Deswegen wurden in der Rom-III-Konferenz neue Definitionen funktioneller abdomineller Störungen bei Kindern formuliert [110]. Ein Vergleich zwischen Rom II und Rom III zeigt eine z.T. divergente Einstufung in die Kategorien [111].

Ein Kardinalproblem der Leitlinienerstellung zum Reizdarm für die Pädiatrie ist, dass nur wenige Studien zu diesem Thema publiziert sind und dass fast alle Studien sich auf die ältere Rom-II-Definition beziehen.

Eine eindeutige Zuordnung aller Kinder mit Bauchschmerzen zu den Unterkategorien der Rom-Definition ist nicht in allen Fällen möglich. Aus diesem Grund und aus der historisch bedingten fehlenden bzw. unscharfen Trennung in älteren Studien wurden einige der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie (v. a. zur Diagnostik) für die gesamte Gruppe der Kinder mit funktionellen Bauchschmerzen formuliert.

Grundsätzlich können Erkenntnisse aus Erwachsenenstudien nicht auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Die Evidenzbasis ist bei Kindern und Jugendlichen deutlich kleiner als bei Erwachsenen.

Statement 1-2-1

Zur Definition des Reizdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen sollten die Rom-III-Kriterien verwendet werden. Diese differieren von den Erwachsenenkriterien.

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 – wenn auch zahlenmäßig begrenzte – 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 [111, 112].
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 objektiv beobachtbarer Kriterien.

Neben dem RDS werden nach den Rom-III-Kriterien funktionelle Bauchschmerzen, funktionelle Dyspepsie und die abdominelle Migräne klinisch definiert (**Tab. 1-2-1**). Für die Validität dieser Unterscheidung gibt es begrenzte Evidenz [108, 111, 113–119].

Ein Problem in der Abgrenzung der verschiedenen Unterformen funktioneller abdomineller Beschwerden nach anamnestischen Kriterien besteht bei Kindern, wie oben erwähnt, darin, dass die Angaben zur Stuhlfrequenz und -konsistenz in bestimmten Altersgruppen wenig zuverlässig sind und dass Lokalisation und Charakter der Beschwerden von Kindern vor dem 8.–12. Lebensjahr nicht gut spezifiziert werden können.

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 [120] 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 [121].

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. 1-2-1 Rom-III-Kriterien für die mit Bauchschmerzen assoziierten funktionellen gastrointestinalen Störungen bei Kindern (>4 Jahre) und Jugendlichen [110].

H2a. Diagnostische Kriterien[1] für eine funktionelle Dyspepsie
Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. Anhaltend oder wiederkehrend auftretende Schmerzen oder Missempfindungen mit Schwerpunkt im Oberbauch (oberhalb des Nabels).
2. Keine Erleichterung durch Defäkation, keine Assoziation mit dem Beginn eine Änderung von Stuhlfrequenz oder -form (d.h. es liegt kein RDS vor).
3. Keine Anzeichen für einen entzündlichen, anatomischen, metabolischen oder neoplastischen Prozess, der die Symptome des Patienten erklärt.
H2b. Diagnostische Kriterien[2] für ein Reizdarmsyndrom
Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. Abdominelle Missempfindungen (eine unangenehme Empfindung, die nicht als Schmerz beschrieben wird) oder Schmerzen, die mindestens in 25% der Zeit mit 2 oder mehr der folgenden Kriterien assoziiert sind:
a. Besserung durch Defäkation,
b. Auftreten ist mit einer Änderung der Stuhlfrequenz assoziiert,
c. Auftreten ist mit einer Änderung der Form (des Aussehens) des Stuhlgangs assoziiert.
2. Keine Anzeichen für einen entzündlichen, anatomischen, metabolischen oder neoplastischen Prozess, der die Symptome des Patienten erklärt.
H2c. Diagnostische Kriterien[3] für eine abdominelle Migräne
Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. Anfallsartige Episoden mit heftigen, akuten periumbilikalen Schmerzen, die für mindestens 1 Stunde andauern.
2. Zwischenzeitlich Perioden mit normalem Gesundheitszustand über Wochen bis Monate.
3. Der Schmerz beeinträchtigt normale Aktivitäten.
4. Der Schmerz ist mit mindestens 2 der folgenden Symptome assoziiert:
a. Appetitlosigkeit,
b. Übelkeit,
c. Erbrechen,
d. Kopfschmerzen,
e. Lichtscheu,
f. Blässe.
5. Keine Anzeichen für einen entzündlichen, anatomischen, metabolischen oder neoplastischen Prozess, der die Symptome des Patienten erklärt.
H2 d. Diagnostische Kriterien[4] für funktionelle Bauchschmerzen im Kindesalter
Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. Episodischer oder kontinuierlicher Bauchschmerz.
2. Unzureichende Kriterien für andere funktionelle gastrointestinale Störungen.
3. Keine Anzeichen für einen entzündlichen, anatomischen, metabolischen oder neoplastischen Prozess, der die Symptome des Patienten erklärt.
H2 d1. Diagnostische Kriterien[5] für das Syndrom der funktionellen Bauchschmerzen im Kindesalter
Die Kriterien für funktionelle Bauchschmerzen im Kindesalter müssen in mindestens 25% der Zeit erfüllt sein und mindestens eines der Folgenden:
1. Beeinträchtigung alltäglicher Funktionen.
2. Zusätzliche somatische Symptome wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen oder Schlafstörungen.

[1] Die Kriterien sind mindestens einmal pro Woche seit mindestens 2 Monaten vor Diagnosestellung erfüllt.
[2] Die Kriterien sind mindestens einmal pro Woche seit mindestens 2 Monaten vor Diagnosestellung erfüllt.
[3] Die Kriterien sind mindestens zweimal in den letzten 12 Monaten erfüllt.
[4] Die Kriterien sind mindestens einmal pro Woche seit mindestens 2 Monaten vor Diagnosestellung erfüllt.
[5] Die Kriterien sind mindestens einmal pro Woche seit mindestens 2 Monaten vor Diagnosestellung erfüllt.

Eine Korrelation zwischen der psychiatrischen Nomenklatur und der Rom-Klassifikation wurde nicht hergestellt.

Wegen der geringen Zahl von Studien mit Einschlusskriterien nach Rom III werden in dieser Leitlinie auch Studien berücksichtigt, deren Patienten nach den Rom-II-Kriterien rekrutiert wurden. Unterschiede in den Kriterien könnten Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Statement 1-2-2

Die tatsächliche Prävalenz sowie Geschlechts- und Altersverteilung des RDS im Kindesalter sind unklar.

Kommentar

Es existieren nur einzelne, auf die Rom-II-Kriterien bezogene epidemiologische Studien in begrenzten Populationen, die die verschiedenen Typen funktioneller Bauchschmerzen entsprechend differenzieren [108, 109, 122–126]. Daten aus Deutschland sind nicht spezifisch für funktionelle Ursachen [127].

Anzunehmen ist eine Prävalenz unterhalb derjenigen von rezidivierenden Bauchschmerzen. Diese bewegt sich verschiedenen Studien zufolge in einem Bereich von 0,3 –ca. 20% [128]. In Italien konnte – basierend auf den Rom-II-Definitionen – in der Primärversorgung von Patienten bis zum 14. Lebensjahr eine Prävalenz des Reizdarmsyndroms von 0,14% und von funktionellen Bauchschmerzen von 0,62% ermittelt werden [125], auch wenn diese Zahlen aus der Beobachtung des klinisch-pädiatrischen Alltags für Deutschland eher höher zu liegen scheinen.

Unter Patienten, die wegen rezidivierender oder chronischer funktioneller Bauchschmerzen in spezialisierten kindergastroenterologischen Abteilungen vorgestellt werden, sind etwa 22–45% nach den Rom-Kriterien als RDS einzustufen [108, 109, 111, 116].

Zur Geschlechts- und Altersverteilung existieren keine ausreichenden Daten.

Statement 1-2-3

Es gibt Hinweise darauf, dass Angststörungen und Depression bei Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen im Vergleich zu gesunden Kindern gehäuft auftreten. Die Häufigkeit von Angststörungen und Depression bei Kindern und Jugendlichen mit Bauchschmerzen scheint dagegen bei funktionellen Störungen im Vergleich zu organischen Störungen nicht unterschiedlich zu sein.

Kommentar

Literatur zu psychischen Komorbiditäten funktioneller Bauchschmerzen: [129–135]. Separate Daten zum Reizdarmsyndrom liegen nicht vor. Die Kausalitätsbeziehung ist unklar.

Statement 1-2-4

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

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Die Hinweise ergeben sich aus mehreren kleineren Fall-Kontrollstudien und einzelnen Kohortenstudien, die den Langzeitverlauf von Kindern mit chronischen Bauchschmerzen über 5 – 10 Jahre bzw. bis ins Erwachsenenalter verfolgen [127, 130, 131, 133, 136]. Untersuchungen zum Verlauf speziell des kindlichen RDS existieren bisher nicht.

Statement 1-2-5

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

Kommentar
Die Hinweise ergeben sich vor allem aus 2 Kohortenstudien [137, 138]. In beiden Studien entspricht die Diagnose der kindlichen Bauchschmerzen keiner gängigen Definition. Howell fand eine positive Korrelation nur für kindliche Bauchschmerzen in einem begrenzten Altersbereich von 7 – 9 Jahren, nicht jedoch für Bauchschmerzen im Kindesalter insgesamt. Chitkara stützt sich in seiner Befragung ausschließlich auf „erinnerte“ Bauchschmerzen der erwachsenen Probanden. Daher die Einstufung als „schwache“ Hinweise.

Statement 1-2-6

Es gibt Hinweise darauf, dass funktionelle Bauchschmerzen bei Kindern eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität verursachen können. Die Auswirkungen des RDS im Kindesalter auf die Lebensqualität wurden bisher nicht separat untersucht.

Kommentar
Eine Studie zeigte in einer selektierten Patientengruppe, dass funktionelle Bauchschmerzen im Kindesalter eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität verursachen [133, 139]. Diese Beeinträchtigungen waren sogar schwerer als bei organischen gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Refluxkrankheit.

Kapitel 2 – Pathophysiologie

2-1: Pathophysiologie des RDS bei Erwachsenen (AGs 2, 11, 12)

Vorbemerkungen

Die im Folgenden beschriebenen Faktoren sind zwar mit RDS assoziiert, jedoch können daraus keine kausalen Zusammenhänge abgeleitet werden. Alle Faktoren könnten einen relevanten Pathomechanismus für Reizdarm darstellen, obwohl sie häufig nicht spezifisch für Reizdarm sind; vielmehr kommen ähnliche Störungen auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor.
Eine Reihe von Studien identifizierte vielversprechende Biomarker (▶ **Tab. 2-1**). Allerdings existieren momentan keine für RDS spezifischen Biomarker.
Eine eindeutige Korrelation zwischen RDS-Subtypen, entsprechend der Rom-Klassifikation, und den auf molekularer und zellulärer Ebene postulierten Pathomechanismen scheint zunehmend problematischer zu werden.

Statement 2-1-1

RDS-Patienten haben Störungen der intestinalen Barriere, Motilität, Sekretion und/oder viszeralen Sensibilität.

Kommentar
Als Hinweis auf eine verringerte Barrierefunktion zeigte sich eine erhöhte Permeabilität in Dickdarmbiopsien von Reizdarmpatienten [140]. Dies war verbunden mit einer verringerten mRNA-Expression des Tight-Junction-Proteins ZO-1 (Zonula occludens). Darüber hinaus erhöhten Schleimhautbiopsie-Überstände von Reizdarmpatienten die Permeabilität in einem Zellrasen der Dickdarmzelllinie Caco-2 [140].
Die Kolonschleimhaut von Reizdarmpatienten zeigt eine erhöhte Proteasen-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 [141]. Eine erhöhte intestinale Permeabilität ist assoziiert mit einer viszeralen Hypersensitivität [142].
Bei Reizdarmpatienten wurden Störungen der Dünndarm- und Dickdarmmotilität beschrieben, ohne dass bisher ein reizdarmtypisches pathologisches Motilitätsmuster identifiziert werden konnte [143]. Die Kolontransitzeit ist bei Reizdarmpatienten verändert [144]: Bei RDS-D ist der Transit beschleunigt, bei RDS-O dagegen verlangsamt [145].
Während Dehnung des Colon descendens zeigten Reizdarmpatienten eine gegenüber gesunden Kontrollen erhöhte Kolonmotilität [48]. Gleichzeitig war der Ruhetonus der Kolonmuskulatur bei RDS-D geringer als bei RDS-O. Zusätzlich hatten Patienten mit RDS-D einen höheren basalen Motilitätsindex (Kontraktionen pro Minute) als solche mit einem RDS-O.
Der Transit intestinaler Gasansammlung ist bei Reizdarmpatienten, wahrscheinlich aufgrund einer Motilitätsstörung, erschwert [146].
Reizdarmpatienten vom Durchfall- und Obstipations-prädominanten Typ zeigen eine erhöhte Sekretion im Duodenum und Jejunum [147].
Reizdarmpatienten spüren einen im Rektum geblähten Ballon früher, d. h. bei geringeren Volumina, und empfinden die Dehnung früher als schmerzhaft [148 – 150]. Die möglichen Ursachen können auf verschiedenen Ebenen (mukosal, spinal, zentral) liegen.
In mehreren Studien konnte allerdings auch gezeigt werden, dass einige Reizdarmpatienten normosensitiv oder sogar hyposensitiv auf intestinale Dehnung reagieren [144, 151].

Statement 2-1-2

Für die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms relevant sind diverse molekulare und zelluläre Mechanismen, einzeln und in Kombination, wobei deren Häufigkeiten und Spezifität z. T. ungeklärt sind.

Statement 2-1-3

RDS ist oft mit einer Störung des enteralen Immungleichgewichts assoziiert. Die mikroinflammatorischen oder neuroimmunologischen Prozesse in der Darmmukosa sind assoziiert mit einer lokalen Zunahme von Immunzellen (Mastzellen, T-Lymphozyten) und/oder EC-Zellen.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. 2-1 Nachgewiesene Veränderungen beim Reizdarmsyndrom mit Biomarker-Potenzial.[1]

potenzielle Biomarker	Veränderungen bei Reizdarm
Motilität	erhöhte Transitzeit bei RDS-D verringerte Transitzeit bei RDS-O
Sensitivität	z. T. erhöhte viszerale Sensitivität
Schleimhautpermeabilität	verringerter Gewebewiderstand verringerte Expression des Tight-Junction-Proteins ZO-1
Immunzellen in Schleimhautbiopsien – intraepitheliale T-Zellen, Mastzellen – Nerv-Mastzell-Assoziation	 erhöhte Anzahl CD 3 $^{+}$-Lymphozyten erhöhte Anzahl und Reaktivität c-kit und Tryptase positiver Zellen engere lokale Assoziation zwischen Nerven und Mastzellen
Immunmediatoren in Schleimhautbiopsien – Tryptase und andere Proteasen – Histamin – Proteases – Zytokine – Defensine	 erhöhte Freisetzung erhöhte Freisetzung erhöhte Freisetzung bei RDS-D erhöhte Freisetzung von IL 1β bei PI-RDS erhöhte Freisetzung von humanem β-Defensin 2
Nerven in Schleimhautbiopsien – Nervenfasern – viszerale Afferenzen	 erhöhte Anzahl PGP 9.5 positiver Nervenfasern, erhöhte Substanz-P-Expression erhöhte TRPV1-Expression
Schleimhautbiopsie Überstände – Nervensensibilisierung	 Aktivierung des ENS durch Histamin, Serotonin und Proteasen Aktivierung viszeraler Afferenzen
Immunmediatoren im Blut – Zytokine – HPA-Achse – Antikörper	 erhöhte TH-2-Zytokinspiegel, erhöhte IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1β Spiegel erhöhte ACTH und Kortisol-Spiegel Antikörper gegen bakterielles Flagellin
Serotoninmetabolismus – Serotoninspiegel – Enterochromaffine Zellen – Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter (SERT)	 erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel bei RDS-D erhöhte Anzahl in Schleimhautbiopsien veränderte SERT-Expression und Funktion
Genexpression – Schleimhaut	 erhöhte Expression von DKFZP564O0823 (vermutliche Funktion: Schleimproduktion)
Stuhl – Mediatoren aus Immunzellen oder Mikrobiota – Mikrobiota	 erhöhte Konzentration von humanem β-Defensin, Proteasen, S 100A12, Lactoferrin instabile Mikrobiota
Verhalten	veränderte Symptomperzeption

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

Kommentar

Es gibt Hinweise, dass in einer Untergruppe von Patienten die Manifestation des RDS durch eine Immunaktivierung hervorgerufen wird [152 – 157]. Diese Immunaktivierung unterhält eine geringgradige Entzündung, die sich in einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zeigt. Außerdem weisen RDS-Patienten eine erhöhte Anzahl aktivierter T-Zellen auf [158, 159]. In einigen Studien gibt es klare Hinweise für geringgradige Entzündung bei RDS: erhöhte Lymphozytenzahl in der Lamina propria und/oder der intraepithelialen Lymphozyten trotz normaler H&E-Färbung.

In Kolonbiospien von Patienten mit postinfektiösem RDS zeigte sich eine erhöhte Expression des proinflammatorischen Zytokins IL-1β [160].

In Kolonbiopsien von RDS-Patienten zeigte sich eine verringerte Expression und Sekretion der Chemokine IL-8, CXCL-9 and MCP-1 [161]. Damit hat die Schleimhaut von RDS-Patienten ein Defizit an Chemokinen, die eine kritische Rolle bei mukosalen Abwehrmechanismen spielen.

Bei RDS-Patienten wurde eine erhöhte Mastzelldichte bzw. erhöhte Freisetzung der Mastzellmediatoren, insbesondere Proteasen und Histamin beschrieben [162, 163]. Gleichzeitig befanden sich die Mastzellen in unmittelbarer Nähe von Nervenfasern. Diese anatomische Assoziation korreliert mit der viszeralen Schmerzintensität und der Schmerzfrequenz.

RDS-Patienten zeigen eine Erhöhung einzelner Zytokine oder eines Zytokinpanels. Insbesondere das proinflammatorische Zytokin IL-1β sowie IL-6, IL-8 und TNF-α finden sich akzentuiert, wohingegen eine Suppression der Aktivität des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 gezeigt werden konnte. Eine sichere Zuordnung der Zytokinmuster zu einem TH-1- oder TH-2-Profil ist nicht möglich.

Eine weitere Studie ging der Hypothese nach, ob ein proinflammatorisches Zytokinprofil bei RDS-Patienten durch das cholinerge System beeinflusst wird. Dabei waren Patienten mit RDS als auch Patienten mit einer manifesten Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht worden. Es zeigte sich, dass sowohl die RDS- als auch die Depressionspatienten ein proinflammatorisches Zytokinprofil aufwiesen. Bei Patienten mit einem RDS allein fand sich zusätzlich eine verstärkte Muskarin-Rezeptor-vermittelte IL-6 Antwort [164].

Bei RDS-Patienten ist das antimikrobiell wirkende Protein Humanes β-Defensin-2 erhöht [165, 166]. Dieses Ergebnis führt

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

zu der Hypothese, dass bei RDS-Patienten eine Aktivierung des mukosalen angeboren Immunsystems gegen eine proinflammatorische Antwort vorliegt.
Im Stuhl von RDS-Patienten (Durchfall-prädominanter Typ) wurden erhöhte Proteasekonzentrationen (Serinproteasen) gemessen [167]. Proteasen in Stuhlüberständen von RDS-Patienten induzieren im Tiermodell viszerale Nozizeption durch PAR-2(Protease activated receptor)-Aktivierung [167, 168]. Die Proteasen in Stuhlüberständen von Colitis-ulcerosa-Patienten führen im gleichen Tiermodell zu einer viszeralen Hyposensitivität durch PAR-4-Aktivierung.
Eine erhöhte proteolytische Aktivität zeigte sich in Schleimhautbiopsien von RDS-Patienten [169]. Überstände dieser Schleimhautbiopsien aktivieren sensorische Nervenfasern der Darm-Hirn-Achse (sehr wahrscheinlich Schmerzfasern) durch Stimulation von PAR-2-Rezeptoren. PAR-2-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-2-Stimulation bei RDS-Patienten sein [170].
PBMC (periphere mononukleäre Blutzellen) von RDS Patienten weisen ein proinflammatorisches Zytokinprofil auf [171, 172]. PBMC-Überstände von Patienten mit postinfektiösem RDS (RDS-D entsprechend den Rom-III-Kriterien) aktivieren mechanosensitive viszerale Afferenzen [173]. PBMC-Überstände von Kontrollpatienten hemmen dagegen die Aktivität der mechanosensitiven mukosalen Afferenzen.
Campylobacter jejuni ist ein bekannter Bakterienstamm, der einer der häufigsten Auslöser einer akuten Gastroenteritis ist. An diese kann sich bei genetisch prädisponierten Patienten im Anschluss ein RDS entwickeln. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist jedoch noch nicht komplett verstanden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine basolaterale Infektion mit C. jeuni eine raschere Reduktion des transepithelialen elektrischen Widerstands und eine erhöhte Sekretion von IL-8 als bei der apikalen Infektion bewirkt. Damit gibt es Hinweise, dass durch die „Vorschädigung“ die Barrierefunktion der Darmepithelien bereits verändert zu sein scheint. Darüber hinaus zeigte sich eine erhöhte Expression des Chemokins IL-8. Beides zusammen scheint auch die Entwicklung eines RDS zu beeinflussen [174].
Bei schweren Formen von RDS wurde eine enterische Ganglionitis beschrieben [175].

Statement 2-1-4

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

Kommentar

Der epidemiologische Zusammenhang wurde in mehreren Studien belegt [176–178]. Histologisches Korrelat ist eine vermehrte Infiltration der Submukosa mit ECL-Zellen und CD8-Lymphozyten [179].

Statement 2-1-5

Bei RDS-Patienten finden sich Alterationen serotonerger Mechanismen auf der Substrat- und Rezeptor-Ebene.

Kommentar

Bei RDS wurden prä- und postprandial Änderungen des Serotoninspiegels bzw. der Serotoninmetaboliten im Blut beschrieben.
Patienten mit RDS-D haben prä- und postprandial erhöhte Serotoninplasmaspiegel, sehr wahrscheinlich als Konsequenz eines reduzierten Serotoninmetabolismus bzw. einer reduzierten Wiederaufnahme von Serotonin [180]. Dagegen zeigen Patienten mit RDS-O keinen erhöhten 5-HT-Plasma-Spiegel nach einer Mahlzeit, sehr wahrscheinlich als Konsequenz einer reduzierten 5-HT-Freisetzung [180].
RDS-Patienten weisen veränderte mukosale Serotoninspiegel auf, ohne dass die Serotonin-Rezeptorexpression verändert ist [170, 181]. Eine Mutationsanalyse der untranslatierten Genbereiche (UTR) der Serotonin-Rezeptor-3-Untereinheiten 5-HT3A und 5-HT3E ergab eine Assoziation zwischen der 5-HT3E 3'-UTR-Variante c.*76G >A und weiblichen RDS-Patienten mit RDS-D [182]. Patienten mit PI-RDS weisen eine Hyperplasie serotoninproduzierender enterochromaffiner Zellen auf [179, 183, 184].
RDS-Patienten zeigen Änderungen der Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter(SERT)-Expression. Außerdem besteht möglicherweise eine Assoziationen zwischen RDS und SERT-Polymorphismen [170, 181, 185, 186].

Statement 2-1-6

Bei RDS-Patienten findet sich eine erhöhte Innervation der Schleimhaut.

Kommentar

In Schleimhautbiopsien von RDS-Patienten wurde eine erhöhte Dichte von Nervenfasern, sehr wahrscheinlich von Nervenzellen des enterischen Nervensystems, beschrieben [187, 188].
In Rektumschleimhautbiopsien und im Plasma von RDS-Patienten wurden erhöhte Spiegel des Neuropeptids Vasoaktives-Intestinales-Peptid gefunden [189].
In Rektumschleimhaubiopsien wurde eine erhöhte Expression des von sensorischen Nervenfasern exprimierten Rezeptors Transient Receptor Potential Vanniloid Receptor 1 (TRPV1) gefunden [187]. Es war ebenfalls die Dichte Substanz-P-haltiger Nervenfasern erhöht [187]. Diese histologischen Befunde könnten die erhöhte Sensitivität von RDS-Patienten auf Chili und dessen Inhaltsstoff Capsaicin erklären [190], welcher den TRPV1-Rezeptor aktiviert.

Statement 2-1-7

Verändertes Schleimhaut-Mediatorprofil bei RDS führt zur Aktivierung des enterischen Nervensystems und der primär afferenten (nozizeptiven) Nerven.

Kommentar

Schleimhaut-Biopsieüberstände von RDS-Patienten aktivieren viszerale Afferenzen [188] und enterische Nervenzellen [191].
Schleimhautbiopsieüberstände von RDS-Patienten induzieren in einem Mausmodell viszerale und somatische Nozizeption [169].
An o. g. Effekten sind insbesondere Proteasen beteiligt, die entweder von der Mikrobiota oder Entzündungszellen freige-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

setzt werden; daneben spielen Serotonin und Histamin eine Rolle [169, 188, 191]. Proteasen könnten bei RDS zu einer erhöhten Schleimhautpermeabilität assoziiert mit nervaler Sensibilisierung und viszeraler Hyperalgesie führen.

Statement 2-1-8

Es existiert eine genetische Prädisposition für RDS.

Kommentar

Eine genetische Prädisposition für RDS konnte nachgewiesen werden [192]. Diese ist multifaktoriell geringer Ausprägung. Neben der genetischen Disposition für das RDS konnte gezeigt werden, dass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle spielen [193–195].

Polymorphismen folgender Gene, die gastrointestinale Funktionen regulieren, sind mit RDS assoziiert: mitochondriale DNA, Serotoninrezeptor 2a und 3, Serotonintransporter (SERT), Natriumkanal Na(v)1.5, Fatty acid hydroxylase, Tumornekrosefaktor alpha, IL-10, alpha2 adrenerger Rezeptor [185, 196–201]. Die meisten Studien wurden nicht durch ein unabhängiges Kontrollkollektiv abgesichert (Ausnahmen: SERT, Serotoninrezeptor 3), sodass eine Bestätigung dieser Ergebnisse noch aussteht.

Statement 2-1-9

Die Sympathikus-Parasympathikus-Aktivierung ist bei RDS geändert.

Kommentar

Eine Vielzahl von Studien belegt eine sympathische Überaktivierung (kardiovaskuläre und endokrine Parameter) bei RDS-Patienten unter verschiedensten standardisierten Provokationsbedingungen [202–205]. Die höhere Aktivität des Sympathikus könnte die höheren Stresslevel verursachen [206]. Insbesondere bei RDS-D-Patienten scheint eine reduzierte parasympathische Aktivität nachweisbar zu sein [207].

Statement 2-1-10

RDS ist assoziiert mit einer veränderten Mikrobiota (Darmflora).

Kommentar

RDS-Patienten weisen, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowohl in der Qualität eine andere Zusammensetzung der Darmflora auf als auch in der Quantität [208].

Die quantitative Analyse verschiedener Phylotypen basierend auf der 16 s-RNA-Sequenzanalyse ergab signifikante Unterschiede in der Mikrobiotazusammensetzung insbesondere zwischen Patienten mit RDS-D und Kontrollen [209–211].

Bei Patienten mit RDS-D fanden sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen hinsichtlich der Zusammensetzung der Darmflora. Während bei RDS-Patienten die Darmflora ein erhöhtes Vorkommen an Proteobakterien und Firmicutes aufwies, fand sich jedoch eine verringerte Zahl von Acinetobacter und Bacteroides [210].

Stuhlproben von RDS-Patienten enthielten mehr Bakterien der Species Veillonella und Lactobacillus mit gleichzeitig erhöhten Konzentrationen von Essigsäure und Proprionsäure [212]. Die Spezies Bifidobacteria war in Stuhlproben von RDS-Patienten erniedrigt [213].

Statement 2-1-11

RDS-Patienten unterscheiden sich von Kontrollen hinsichtlich der individuellen Bewertung viszeraler Sensationen und der Bereitschaft, diese zu berichten.

Kommentar

In Studien tendierten RDS-Patienten im Vergleich zu Gesunden eher dazu war, eine intestinale Ballondehnung als unangenehm zu empfinden [214] bzw. ihre Empfindung „schmerzhaft“ zu nennen [215].

Statement 2-1-12

Die spinale Weiterleitung intestinaler Reize kann bei Patienten mit RDS gesteigert sein.

Kommentar

Die Intensität der Weiterleitung peripherer Reize an der spinalen Synapse kann durch konkurrierende Reize modifiziert werden. Die Rektumdehnung führt beim Gesunden zu einer Abschwächung der Schmerzantwort bei Reizung des N. suralis, bei RDS-Patienten aber zu einer Steigerung [216]. Schmerzreize am Fuß reduzieren die Schmerzempfindung durch Rektumdehnung beim Gesunden, nicht aber bei RDS-Patienten [217]. Bei gleichen rektalen Dehnungsreizen lassen sich bei RDS-Patientinnen gesteigerte zerebrale evozierte Potenziale ableiten [218].

Statement 2-1-13

Bei RDS-Patienten führen viszerale Schmerzreize zur Aktivierung anderer und größerer Hirnregionen als bei Kontrollen.

Kommentar

Rektale Dehnungsreize aktivieren bei RDS vermehrt den anterioren zingulären Kortex [219]. Zudem war das im funktionellen MRT aktivierte Areal größer [220]. Auch lassen sich Geschlechtsunterschiede in der Projektion nachweisen [221], was z. T. die Geschlechtsunterschiede in der Epidemiologie des RDS zu erklären vermag.

Statement 2-1-14

Erlerntes Krankheitsverhalten (learned illnes behaviour) ist bei RDS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen häufiger nachweisbar.

Kommentar

Die Reaktion der Umwelt auf Krankheitsäußerungen kann diese verstärken und chronifizieren [215, 222].

Statement 2-1-15

Eine eindeutige kausale Beziehung zwischen dem RDS und psychischem Stress konnte bislang nicht belegt werden.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
In der Literatur werden gänzlich unterschiedliche Stressoren berücksichtigt: auf der einen Seite in experimentellen Untersuchungen gut standardisierbare Belastungen und andererseits psychosoziale Belastungen.
In einer Fallkontrollstudie fand sich eine signifikant stärkere Belastung durch Lebensereignisse bei Patienten mit RDS und funktioneller Dyspepsie [33]. Gleichzeitig gaben Patienten mit einem RDS mehr belastende Lebensereignisse in der Vorgeschichte an [223, 224]. In Kohorten von Patienten findet sich eine Assoziation zwischen dem RDS und Ängstlichkeit, Depression und posttraumatischem Stress [102, 225]. Eine kausale Beziehung ist bislang jedoch nicht gesichert, zumal Patienten wahrscheinlich Lebensereignisse negativer wahrnehmen, ohne dass diese tatsächlich häufiger vorkommen.

Statement 2-1-16

Im Einzelfall könnte akuter Stress als Co-Faktor für die Entstehung bzw. die Aufrechterhaltung des Beschwerdebilds zumindest angenommen werden und den Verlauf eines RDS ungünstig beeinflussen. Die Datenlage ist inkonsistent.

Kommentar
In mehreren Studien, in der Patienten befragt und teils mehrere Wochen bis Monate nachbeobachtet wurden, fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Life-Stress sowie experimentell induziertem Stress und der Perpetuierung des RDS [223, 226–230]. In einer neueren Untersuchung, in der systematisch die tägliche psychosoziale Belastung erfasst wurde, fand sich demgegenüber keine kausale Beziehung zwischen Stress und Symptomen [231]. Die Datenlage zur Assoziation einer posttraumatischen Stresserkrankung (PTSD) ist inkonsistent: Eine Studie konnte eine Assoziation einer PTSD mit RDS nachweisen [90], in einer anderen Untersuchung fand sich jedoch keine Häufung einer PTSD bei RDS-Patienten [100]. In einer retrospektiven Analyse war psychischer Stress mit einer Zunahme an Meteorismus sowie der Beschwerdeintensität bei RDS assoziiert [232]. Ein Zusammenhang mit der individuellen Reaktion auf Stress (sog. Coping) konnte kürzlich nachgewiesen werden [233].

Statement 2-1-17

Beim Menschen hat akuter und chronischer Stress Einfluss auf gastrointestinale Funktionen. Einzelne Untersuchungen legen zudem nahe, dass akute Stressoren Funktionen verändern, die im Zusammenhang mit der Entstehung des RDS stehen könnten.

Kommentar
Akuter Stress moduliert zahlreiche gastrointestinale Funktionen wie Magensäuresekretion [234], gastrointestinale Motilität [235–237] und Immunfunktion [238, 239], die im Zusammenhang mit der Manifestation funktioneller Magen-Darmerkrankungen eine Rolle spielen könnten. Allerdings sind die Effekte zum Teil individuell sehr variabel.
Ein akuter psychischer Stressor führt bei RDS-Patienten zu einer verstärkten Wahrnehmung rektaler Distensionen [240, 241]. In mehreren Untersuchungen bestand eine Assoziation zwischen psychischem Stress sowie erhöhten Kortisolspiegeln und RDS-Symptomen als Zeichen der Stressreaktion [242–246], während eine kleinere Fallserie dies nicht reproduzieren konnte [247].
Befunde zu Stress bei Patienten mit RDS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verweisen darauf, dass dysfunktionale Krankheitsbewältigungsstrategien vorliegen können [248].

Statement 2-1-18

Akuter und chronischer Stress verändert im Tiermodell gastrointestinale Funktionen, die im Rahmen der Pathogenese des RDS eine Rolle spielen könnten.

Kommentar
Im Tierversuch verstärkt psychischer Stress (Wasser-Vermeidungs-Stress) das Ausmaß einer postinflammatorischen viszeralen Hyperalgesie [247, 249, 250]. Durch Wasser-Vermeidungs-Stress kann ebenso eine Aktivierung der myenterischen Neuronen im Kolon induziert [251], die Kolonmotilität beeinflusst [252], und die Corticotropin-releasing-factor(CRF)-Achse sowie Hypophysenfunktion moduliert werden [253, 254].
Bei Tieren kann durch ein frühzeitliches Trauma (Geruchs-Schockkonditionierung) eine lang anhaltende viszerale Hyperalgesie induziert werden [255]. Ähnliche Effekte wurden durch frühzeitige Trennung von der Muttertier erreicht [256–259]. Bereits durch akuten kurzzeitigen, jedoch auch durch repetitiven, chronischen Stress (Immobilisation) kann eine viszerale Hyperalgesie induziert werden [260].

2-1: Pathophysiologie des RDS bei Kindern (AG 9)

Statement 2-2-1

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, Coping-Strategien oder Umgebungsfaktoren bedingt sein.

Kommentar
Zwillingsstudien mit höheren Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen weisen auf genetische Faktoren hin [261, 262]. Nachgewiesen wurde auch ein gehäuftes Auftreten bei Verwandten 1. Grades [263]. Bezüglich intrafamiliärer Faktoren, Coping-Strategien oder Umgebungsfaktoren siehe [264].

Statement 2-2-2

Die pathogenetische Bedeutung von Ernährungsfaktoren und entzündlicher oder immunologischer Mechanismen für die Entstehung eines RDS im Kindesalter ist unklar.

Kommentar
Zur Frage Ernährung sind keine RDS-spezifischen Daten vorhanden; Kohlenhydratmalabsorptionen sind per Definition auszuschließen. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Permeabilität des Dünn- und Dickdarms sowie leichtgradige Entzündungen des Darmes (erhöhte fäkale Calprotectin-Konzentrationen) bei 7- bis 10-Jährigen mit RDS bzw. funktionellen Bauchschmerzen [265].

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Statement 2-2-3

Es gibt Hinweise für die ätiologische Bedeutung bakterieller gastrointestinaler Infektionen für die Genese des RDS bei Kindern.

Kommentar

Nachgewiesen wurde ein gehäuftes Auftreten von RDS 6 Monate nach infektiöser bakterieller Gastroenteritis-Fallkontrollstudie [124]. Für Rotavirusinfektionen konnte dies nicht nachgewiesen werden [266].

Statement 2-2-4

Eine viszerale Hypersensitivität spielt möglicherweise eine Rolle beim kindlichen RDS.

Kommentar

3 kleine Fallkontrollstudien zeigen übereinstimmend eine erniedrigte rektale Wahrnehmungsschwelle bei Kindern mit RDS [117–119]. Im Vergleich zu Patienten mit organischen Beschwerden ergibt sich eine signifikant niedrigere Schmerzschwelle bei Kindern mit funktionellen Abdominalbeschwerden im Vergleich zu Patienten mit organischen Erkrankungen [267].

Statement 2-2-5

Es gibt Hinweise auf die pathogenetische Bedeutung psychischer und sozialer Faktoren beim kindlichen RDS.

Kommentar

Bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen war nach einem Verlauf von 5 Jahren das Auftreten von RDS-Symptomen mit vermehrten psychosozialen Problemen und einer geringeren sozialen und akademischen Kompetenz vergesellschaftet [268]. Bei britischen Schulkindern war das Auftreten von RDS-Symptomen mit einer veränderten Selbstwahrnehmung und vermehrter Besorgnis über den eigenen Gesundheitszustand assoziiert [269]. 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 [270]. Bei allen Studien sind Kausalketten nicht klar definiert.

Teil III – Diagnosesicherung

▼

Kapitel 3 – Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS

3-1: Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS bei Erwachsenen (AG 3)

Statement 3-1-1

Für die Diagnosestellung sollen grundsätzlich 2 Komponenten erfüllt sein:

a) Anamnese, Muster und Ausmaß der Beschwerden sind mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar.
b) Die „Sicherung" des Reizdarmsyndroms erfordert den – symptomabhängig gezielten – Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (insbesondere bei Vorliegen von Alarmsymptomen)

[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑↑, 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 (vgl. Definition; 1-1-1) sowie weiterer anamnestischer Kriterien (z.B. Dauer und Dynamik der Symptome im Verlauf, Symptomauslösung durch einen Darminfekt etc.) geweckt [271].

Ad B) Relevante Differenzialdiagnosen in Abhängigkeit des Leitsymptoms sind in ▶ **Tab. 3-1** aufgeführt. Cave: Der Nachweis eines Alarmsymptoms schließt die Diagnose eines Reizdarmsyndroms für das praktische diagnostische Management zunächst aus, auch wenn infolge der Häufigkeit des Syndroms eine statistische Koprävalenz mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen angenommen werden kann. Zur differenzialdiagnostischen Wertigkeit des Fehlens von Alarmsymptomen s.u.

Statement 3-1-2

Wenn nach sorgfältiger initialer Diagnosestellung gemäß den o.g. Kriterien im weiteren Verlauf keine neuen Aspekte auftauchen, soll eine erneute Diagnostik im weiteren Management vermieden werden.

[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Kommentar

Die Diagnose Reizdarmsyndrom kann als praktisch gesichert betrachtet werden, wenn die relevanten Differenzialdiagnosen ausgeschlossen sind. Dies wurde durch mehrere Studien gezeigt, in denen über Nachbeobachtungszeiträume zwischen 2 und 30 Jahren die Diagnose in mehr als 95% stabil geblieben war [272–277].

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

Statement 3-1-3

Eine möglichst frühe Sicherung der Diagnose bzw. ein möglichst verlässlicher Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (▶ **Tab. 3-1**) soll angestrebt werden.

[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. 3-1 Wichtige Differenzialdiagnosen des Reizdarmsyndroms bei Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden.

Reizdarm-syndrom-Leit-symptom	wichtige Differenzialdiagnosen (u. a.)
Diarrhö	infektiöse Kolitis, z. B. u. a. *pathogene Keime:* Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter, Clostridien, Tropheryma Whipplei etc. *Parasiten:* Würmer, Gardia lamblia, Kryptosporidien bei HIV, Amoeben oder Blastocystsis hominis nach Tropenreise *Pilze:* Histoplasmose bei HIV *Viren:* Cytomegalie Virus (CMV) bei Immunsuppression Morbus Crohn Colitis ulcerosa Sprue/Zöliakie bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms Symptomatische Kohlenhydratmalabsorption (z. B. Laktose- oder Fruktosemalabsorption) mikroskopische Kolitis chologene Diarrhö Clostridium-difficile Kolitis chronische Pankreatitis autonome Neuropathie (Diabetes) Medikamentenunverträglichkeit Nahrungsmittelallergie Hyperthyreose Inkontinenz hormonaktive Neuroendokrine Tumoren kolorektales Karzinom (paradoxe Diarrhö)
Schmerz	Morbus Crohn Ulkus-Krankheit gastrointestinale Tumoren mesenteriale Ischämie Porphyrie Endometriose Ovarialtumoren Dünndarm-Stenosen (z. B. radiogen, Briden) postoperative Funktionsstörungen (z. B. Briden) C1-Esterase-Inhibitor-Mangel
Obstipation	Medikamentennebenwirkung Hypothyreose kolorektales Karzinom (im Wechsel mit paradoxer Diarrhö bei Stenosesymptomatik) chronische Divertikelkrankheit funktionelle oder strukturelle Stuhlentleerungsstörung
Blähungen, Distension	bakterielle Fehlbesiedelung (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO) Kohlenhydratmalabsorption (z. B. symptomatische Laktose- und/oder Fruktosemalabsorption) postoperative Funktionsstörungen (z. B. Briden)

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 v. a. 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 [11, 278–280]. 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. So wurde bei bis zu 5% der Patienten, bei denen klinisch initial ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert worden war, im kurz- bis mittelfristigen Verlauf eine „organische" Erkrankung gefunden [281]. Dies ist von großer praktischer Bedeutung im konkreten Einzelfall, weil einem Teil dieser Differenzialdiagnosen beträchtliche Relevanz und therapeutische Dringlichkeit zukommt; würde bei den betreffenden Patienten die für die Beschwerden verantwortliche Grundkrankheit nicht diagnostiziert, würden sie als „typisches" RDS fehlbehandelt.

Beispiele:

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED): Bei Patienten mit initialer Diagnose eines RDS ist das relative Risiko für die Entdeckung einer CED-Erkrankung (als wahre Ursache der Beschwerden) im weiteren Verlauf der nächsten 5 Jahre konstant deutlich gesteigert (RR = 16,3; 95% CI 6,6 – 40,7) [282]. Somit manifestiert sich ein beträchtlicher Teil der CED erstmalig klinisch als klassisches RDS, insbesondere bei Patienten ohne fassbare entzündliche Aktivität. Umgekehrt erfüllen selbst in Remission zwischen 25 und 40% der Patienten mit bekannten CED die typischen RDS-Kriterien [283, 284]. Bei dieser Konstellation ist das klinische Beschwerdebild als Ausdruck der entzündlichen Grundkrankheit und nicht als separate Reizdarm-Erkrankung aufzufassen. Zwar können hier auch ähnlich wie beim postinfektiöse PI-RDS postinflammatorische Veränderungen des enterischen Nervensystems als Ursache der Beschwerden beteiligt sein, aber aufgrund der unterschiedlichen Verlaufsformen (z. B. erneute Schübe, Komplikationen etc.) sollte eine klare Abgrenzung der CED in Remission zum RDS beibehalten werden.

Zöliakie (= einheimische Sprue): Mehrere Studien sowie eine Metaanalyse haben demonstriert, dass bei mehr als 4% der Patienten mit typischem Reizdarmsyndrom eine unerkannte Zöliakie zugrunde liegt [285 – 289].

In einer weiteren Analyse an über 1000 Zöliakiepatienten wurde gezeigt, dass vor Diagnosestellung mehr als 75% unter Bauchschmerzen und Blähungen gelitten hatten, wovon mehr als die Hälfte langfristig als Reizdarm, 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 [290].

Besondere Aufmerksamkeit ist bei *neu aufgetretener* Reizdarm-Symptomatik geboten:

Kolorektales Karzinom: In einer prospektiven Kohortenstudie an fast 3000 Patienten lag die Inzidenz eines kolorektalen Karzinoms im ersten Jahr nach Diagnosestellung eines „Reizdarmsyndroms" bei 1% und war somit gegenüber der Normalbevölkerung stark erhöht (RR 16; 95% CI 7 – 41). Im weiteren Follow-up fanden sich dann keine Unterschiede mehr [282].

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 [291 – 296]. Dies trifft auch für > 50% der Patientinnen mit Ovarialfrühkarzinomen und Borderline-Karzinomen zu [297].

Insgesamt haben „Alarmsymptome" zwar eine hohe Spezifität für das Vorliegen entzündlicher oder maligner Grundkrankheiten [298]; für deren Ausschluss spielen sie demgegenüber we-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

gen ihrer sehr geringen Sensitivität [299] eine unmaßgebliche Rolle. Daher hat ihr Fehlen nur einen geringen prädiktiven Wert für das (ausschließliche!) Vorliegen eines Reizdarms.
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 [281, 300, 301].
C) Darüber hinaus wird offensichtlich auch die gesundheitsökonomische Effizienz des Langzeitmanagements gestärkt; insbesondere sinkt die Zahl der nachfolgenden Arztbesuche und der diagnostischen Prozeduren [272]. Diesem Effekt dürfte angesichts des chronischen, oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung im langfristigen Management eine beträchtliche Bedeutung zukommen.

Statement 3-1-4

Um die Diagnose zu sichern, soll bei jedem Patienten eine obligate Basis-Diagnostik durchgeführt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]
Diese sollte in Abhängigkeit von Anamnese und Symptomkonstellation durch eine individuell angepasste weiterführende (Stufen-) Diagnostik ergänzt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar

Um einen undifferenzierten Einsatz von Methoden und Ressourcen („Überdiagnostik") zu vermeiden, erfolgt die Abklärung des Beschwerdebilds als Stufendiagnostik: Die (obligate) Basisdiagnostik dient dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen, die Symptome des gesamten Spektrums des Reizdarmsyndroms verursachen können (neben typischen Differenzialdiagnosen wie eine CED [283, 284] oder Zöliakie [285, 290] kann sich z. B. auch das Ovarialkarzinom mit Stuhlgangsveränderungen, Schmerzen, Blähungen etc. manifestieren [295, 297], vgl. Kommentar zu Statement 3-1-3). Die weiterführende Diagnostik bearbeitet dann gezielte Fragestellungen in Abhängigkeit von der Hauptsymptomatik. Hierbei unterscheidet sich das diagnostische Vorgehen zwischen Patienten mit und ohne Diarrhö (vgl. Statement 3-1-12)
Die Prinzipen der diagnostischen Strategie sind in ▶ **Abb. 3-1** schematisch zusammengefasst.

Statement 3-1-5

Die Basisdiagnostik soll eine sorgfältige und eingehende Anamneseerhebung enthalten. Hierbei sollten die Beschwerdeangaben möglichst exakt (z. B. durch Symptomtagebücher) quantifiziert werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar

Ziel ist die möglichst präzise Erfassung der Symptomkonstellation und -dynamik sowie das aktive Abfragen von Alarmsymptomen. Alarmsymptome haben eine geringe Sensitivität, aber eine hohe Spezifität für zugrunde liegende nicht funktionelle Erkrankungen [298, 299] (vgl. auch Kommentar zu Statement 3-1-3). Sind sie vorhanden, sollte die Arbeitsdiagnose eines Reizdarmsyndroms zunächst verlassen werden.
Erfahrungsgemäß bilden die Angaben vieler Patienten bei einer einmaligen anamnestischen Befragung das tatsächliche chronische Beschwerdebild nicht ausreichend ab. Daher sollten die Symptome über einen gewissen Zeitraum durch den Patienten täglich möglichst quantitativ erfasst und hierdurch besser „objektiviert" werden, z. B. durch Symptomtagebücher (z. B. über visuelle Analogskalen, VAS) und Stuhlprotokolle. Als Instrumente können hierzu auch standardisierte, möglichst validierte Fragebogen (z. B. Rom III [5], Bristol Stool Form Scale [302], Bowel Disease Questionnaire [278] etc.) eingesetzt werden.

Statement 3-1-6

Im Rahmen der Basisdiagnostik soll eine körperliche Untersuchung (inklusive rektaler Untersuchung) durchgeführt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar

Die körperliche Untersuchung dient in erster Linie dem klinischen Ausschluss von Befunden, die auf eine entzündliche oder maligne Grundkrankheit hinweisen könnten. Das Reizdarmsyndrom weist keine sicher positiv verwertbaren Zeichen auf.

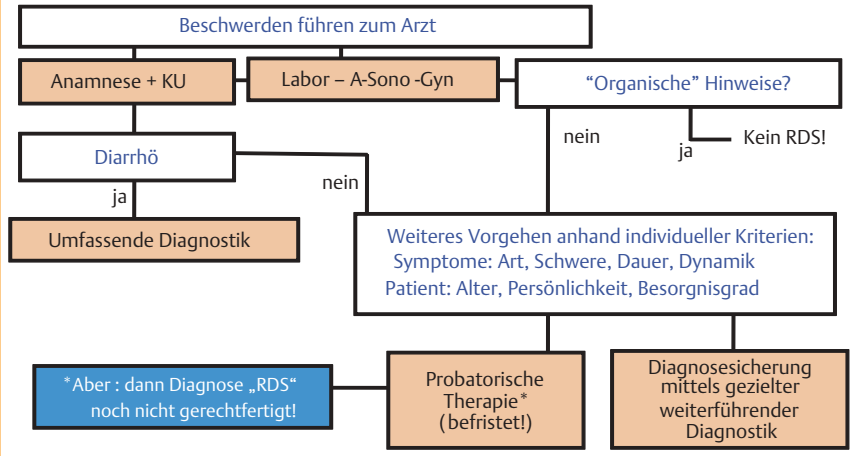

Abb. 3-1 Schema zum diagnostischen Vorgehen beim Verdacht auf ein RDS (Erstdiagnostik).

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Statement 3-1-7

Im Rahmen der Basisdiagnostik soll eine Basislabor-Diagnostik erfolgen.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]
Folgende Laboruntersuchungen werden generell oder als individuell weiterführende Diagnostik empfohlen [Konsens]:
Generell empfohlene Laboruntersuchungen:
- Blutbild
- BSG/CRP
- Urinstatus

Individuell weiterführende Laboruntersuchungen:
- Serum-Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme
- TSH
- Blutzucker/HbA1c
- Stuhl-Mikrobiologie (vor allem bei Diarrhö)
- Zöliakie-AK (Transglutaminase-AK)
- Calprotectin A/Lactoferrin im Stuhl

Kommentar
Auch die Laborbefunde dienen dem differenzialdiagnostischen Ausschluss von anderen Grundkrankheiten (**Tab. 3-1**), denn auffällige Laborwerte insbesondere auch im Sinne der sogenannten „Alarmsymptome" (z.B. Anämie, Entzündungszeichen) sprechen zunächst gegen die Diagnose Reizdarmsyndrom [298]. Hierzu sind in aller Regel keine umfangreichen Untersuchungen notwendig. Ein allgemeines Minimalprogramm ist in Abhängigkeit vom klinischen Bild, vom Alter des Patienten und insbesondere vom Leitsymptom sowie anderen differenzialdiagnostischen Erwägungen gezielt zu ergänzen. Hierbei ist zu abzuwägen, inwieweit eine maßvolle Erweiterung des labordiagnostischen Spektrums, die ja in der Regel nur vergleichsweise geringe Mehrkosten bedingt, zur individuellen differenzialdiagnostischen Absicherung beitragen kann.

Statement 3-1-8

Eine abdominale Ultraschalluntersuchung sollte durchgeführt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Der Wert der Sonografie zum Nachweis eines RDS ist durch Studien nicht belegt. Dennoch zählt sie zur allgemein üblichen und in praxi generell durchgeführten Basisdiagnostik bei der initialen Abklärung chronischer abdominaler Beschwerden. Sie dient im Wesentlichen dem Ausschluss von definierten Differenzialdiagnosen. Da die Aussagekraft einer Sonografie in hohem Maße von den Untersuchungsbedingungen abhängt (z.B. akute Schallbedingungen, Qualität des Geräts, Erfahrung des Untersuchers), wären prospektive Studien sinnvoll, um bei dieser Fragestellung das Risiko von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen besser einschätzen zu können.

Statement 3-1-9

Im Rahmen der Basisdiagnostik soll bei Frauen eine gynäkologische Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Kommentar
Eine Vielzahl von Studien belegt, dass typische Reizdarmsymptome zu den häufigsten Erst- bzw. Frühsymptomen von Ovarialtumoren zählen. Da in diesen Fällen eine frühe Diagnosestellung lebenswichtig ist, sollte bei Frauen grundsätzlich frühzeitig eine gynäkologische Abklärung erfolgen. Dies gilt gerade auch und insbesondere bei einer kürzeren (<1 Jahr) Beschwerdedauer [291–297] (vgl. auch Kommentar zu Statement 3-1-3).

Statement 3-1-10

Patienten mit V.a. Reizdarmsyndrom können nach Durchführung der Basisdiagnostik probatorisch therapiert werden, ohne dass eine Sicherung der Diagnose erfolgt ist.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, 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 eine weiterführende Ausschlussdiagnostik, insbesondere eine Ileokoloskopie, nicht in jedem Einzelfall erforderlich erscheinen. Vielmehr kann nach Abwägung der o.g. Aspekte eine probatorische Behandlung medizinisch vertretbar und gerechtfertigt sein. In diesen Fällen kann aber die Diagnose „Reizdarmsyndrom" (noch) nicht als gestellt gelten; sie sind als unabgeklärte Abdominalbeschwerden zu betrachten.

Statement 3-1-11

Um die Diagnose eines Reizdarmsyndroms zu sichern, sollte beim Erwachsenen eine Ileokoloskopie zur Ausschlussdiagnostik durchgeführt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Die Ileokoloskopie hat einen besonders hohen Nachweis- und Ausschlusswert relevanter Differenzialdiagnosen [282–284, 303]. Sie ist hierbei besonders geeignet, entzündliche oder bösartige Beschwerdeursachen auszuschließen. Dies kann auch zur Beruhigung des Patienten beitragen. Bei typischer und schwerwiegender Symptomatik eines Reizdarmsyndroms im Sinne der Definition kommt ihr somit ein unverzichtbarer Stellenwert im Rahmen des diagnostischen (und auch therapeutischen) Managements zu. Dies gilt unabhängig von ihrer Rolle im Rahmen der Kolonkarzinom-Vorsorge und insbesondere auch bei einer kürzeren (<1 Jahr) Beschwerdedauer [282] (vgl. auch Kommentar zu Statement 3-1-3).

Statement 3-1-12

Besteht Diarrhö als wesentliches Symptom, soll grundsätzlich eine eingehende diagnostische Abklärung einschließlich Erregerdiagnostik im Stuhl sowie endoskopischer (inklusive Stufenbiopsien) und funktionsdiagnostischer Untersuchungen durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Bei Patienten mit chronischer Diarrhö lässt sich in der Mehrzahl der Fälle eine identifizierbare und therapierbare zugrunde liegende Störung nachweisen (vgl. auch Kommentar zu Statement 3-1-3) [303].

Statement 3-1-13

Die Diagnostik soll individuell unter Einbeziehung endoskopischer, bildgebender, funktionsdiagnostischer und ggf. weiterer Verfahren erweitert werden, um wichtige differenzialdiagnostische Krankheitsbilder (**Tab. 3-1**) auszuschließen, die typische Reizdarmsymptome verursachen können und die nicht bereits durch die Basisdiagnostik erfasst wurden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Kommentar
Das Programm der weiterführenden, insbesondere der apparativen Diagnostik sollte an die individuell auszuschließenden Differenzialdiagnosen angepasst werden (z.B. [282–285, 290, 303] (vgl. auch Kommentar zu Statement 3-1-3). Kriterien können u.a. sein: Alter des Patienten, Intensität und Muster der hauptsächlichen Beschwerden, Symptomdauer und Symptomdynamik. Zum Spektrum der erweiterten Diagnostik zählt auch eine psychologische Evaluation (siehe auch Kapitel 4 und Kapitel 6).

Statement 3-1-14

Tests zum Nachweis sog. „Disease Marker" (Biomarker) als positive Diagnosekriterien des Reizdarmsyndroms sollten aufgrund derzeit unzureichender Evidenzlage nicht eingesetzt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Der sichere positive Nachweis eines RDS mittels spezifischer „Disease Marker" ist derzeit nicht grundsätzlich möglich und kann in der Routinediagnostik derzeit nicht empfohlen werden. Allerdings wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe von unterschiedlichen Veränderungen bei RDS-Patienten nachgewiesen, von denen einige möglicherweise in der Zukunft auch als diagnostische Unterstützung herangezogen werden könnten (vgl. Kapitel 2 und **Tab. 2-1**).
Wichtige Beispiele sind:

- *Viszerale Hypersensitivität:* Diese kann mittels computergesteuerter Barostat-Messung bei einer Untergruppe der Patienten nachgewiesen werden und weist dann auf ein RDS hin [150, 304]. Umgekehrt hat das Fehlen einer viszeralen Hypersensitivität aber einen nur mäßigen Ausschlusswert für das RDS [144]. Die Barostat-Methode ist derzeit nicht für die klinische Routine etabliert, auch wenn sie in Einzelfällen hilfreich sein kann.
- *Blut-Biomarker:* Ein in den USA zugelassener Blut-Screening-Test für das RDS („Prometheus® IBS diagnostics") testet eine Konstellation aus insgesamt 10 „RDS-Blut-Biomarkern" und kann damit angeblich die Diagnose „Reizdarmsyndrom " in Zusammenschau mit den übrigen klinischen Parametern sichern. Der praktische Wert dieses Testes kann derzeit (noch) nicht eindeutig beurteilt werden, denn die hierzu publizierte Evidenz ist unzureichend [305].
- *Genetische Analysen:* Neue experimentelle Micro-Array-Studien deuten darauf hin, dass sich beim RDS Veränderungen im Gen-Expressionsmuster z.B. des mukosalen Immunsystems finden. Inwieweit diese Veränderungen in Abgrenzung zu anderen gastrointestinalen Erkrankungen spezifisch für das Reizdarmsyndrom sind, muss noch genauer validiert werden. Möglicherweise bietet diese neuartige Technik jedoch irgendwann die Möglichkeit, die Diagnose „Reizdarmsyndrom" anhand von Mukosa-Biopsien direkt zu stellen [306].

Statement 3-1-15

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit sollte eine probatorische, gezielte Eliminationsdiät erfolgen (Empfehlungsstärke ↑). Die Untersuchung von IgG-Titern auf Nahrungsmittelallergene sollte nicht erfolgen (Empfehlungsstärke ↓).
[Evidenzgrad D, Konsens]

Kommentar
Unspezifische Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln sind bei Patienten mit RDS häufig; ihre gezielte Meidung kann zum Wegfall oder zur erheblichen Besserung von Symptomen führen. Die klinische Signifikanz der Bestimmung von Serum-IgG-Titern zur Detektion etwaiger Nahrungsmittelallergene ist demgegenüber ungesichert [288, 307–310].

Statement 3-1-16

Die Bestimmung quantitativer Parameter der Stuhlflora (z.B „Darm-Ökogramm") soll nicht erfolgen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓↓, Konsens]

Kommentar
Die humane Kolon-Flora besteht zu >99% aus Anaerobiern, die bei einer Routine-Stuhlsammlung nicht verlässlich erfasst werden können. Es gibt keine Daten, die belegen würden, dass das Spektrum der in „Darm-Ökogrammen" identifizierbaren Aerobier die Symptome des RDS bedingen.

3-2: Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS bei Kindern (AG 9)

Statement 3-2-1

Nach den Rom-III-Kriterien sollten entzündliche, anatomische und metabolische Störungen ausgeschlossen werden. Eine Reihe von Erkrankungen wie Kohlenhydratmalabsorptionen hat phänotypische Überschneidungen zum RDS.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Aufgrund der Diagnose- und Einschlusskriterien gibt es keine Studien zum diagnostischen Wert bestimmter Tests [135].

Statement 3-2-2

Die Basisdiagnostik/Erstlinien-Diagnostik soll bei Kindern eine sorgfältige und eingehende Anamneseerhebung umfassen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Kommentar

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Ziel ist v. a. eine gezielte Erfassung möglicher Alarmsymptome, die auf eine organische Pathologie hindeuten. Als Alarmsymptome gelten: Gewichtsabnahme, Abnahme der Wachstumsrate; gastrointestinaler Blutverlust; signifikantes Erbrechen; chronische, schwere Diarrhö; persistierende rechtsseitige Oberbauchschmerzen oder rechtseitige Unterbauchschmerzen; unerklärtes Fieber; positive Familiengeschichte für entzündliche Darmerkrankungen [135]. Im gleichen Review konnten keine Beweise dafür gefunden werden, 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 [135]. Eruiert werden sollten auch mögliche Auslöser der Beschwerden (insbesondere Darminfektionen).

Statement 3-2-3

Zur Basisdiagnostik bei Kindern gehören weiterhin eine körperliche Untersuchung sowie ein Basislabor.
Empfohlen werden folgende Labor-Untersuchungen:
- BB, CRP o. BSG, Lipase, GPT, Gamma-GT, ges IgA, Gewebstransglutaminase-IgA-AK, TSH, Kreatinin, BZ[3]
- Urinstatus
- Stuhl auf Giardia lamblia, Würmer
- bei Diarrhö: Stuhluntersuchungen auf fäkale Inflammationsmarker (Calprotectin oder Lactoferrin)

[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar
Da die Normalität bestimmter Laborparameter zu den Inklusionskriterien von Studien gehörte, gibt es keine belastbaren Aussagen zu dieser Fragestellung.
Neben einer Anamnese mit dem Abfragen der Warnsymptome, einer gründlichen klinischen Untersuchung werden dennoch auch von der American Academy of Pediatrics einige Basis-Labortests empfohlen [135]. Für die Bestimmung der fäkalen Inflammationsmarker sprechen Daten von Carrocio [311] und Shulman [265].

Statement 3-2-4

Zum Ausschluss einer Kohlenhydratmalabsorption (Laktose, Fruktose) sollten bei Kindern Wasserstoffexhalationstests durchgeführt oder entsprechende probatorische Eliminationsdiäten versucht werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Wegen der hohen Prävalenz der Kohlenhydratmalabsorptionen und der ähnlichen Symptomatik beider Störungsgruppen wird eine diesbez. Diagnostik empfohlen. Welches Kohlenhydrat getestet werden sollte, muss nach einer Ernährungsanamnese entschieden werden.

[3] Da sich eine Diabetes-Erkrankung bei Kindern in der Regel als akutes Krankheitsbild äußert, hat die Blutzuckerbestimmung bei chronischen Beschwerden eher einen geringen Stellenwert.

Statement 3-2-5

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.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar
Als Alarmsymptome/-Zeichen werden angesehen [135]:
- Schmerzen abseits des Nabels
- Ausstrahlung der Schmerzen
- schwere Diarrhö
- sichtbares Blut im Stuhl
- Fieber
- ungewollte Gewichtsabnahme
- Wachstumsstörung
- Menstruationsstörungen; Pubertas tarda
- Leistungsknick
- tastbare Resistenzen
- familiäre Vorgeschichte entzündlicher Darmerkrankungen

Der diagnostische Wert spezifischer weiterführender Untersuchungen ist unklar. Für den prädiktiven Wert der Sonografie wurde keine Evidenz nachgewiesen [312].
Ohne diagnostischen Wert sind z.B. folgende Untersuchungen:
- Helicobacter-Screening
- Ösophagus-pH-Metrie
- Dysbakterie-Gutachten (Stuhl)

Grundsätzlich sind invasive weiterführende Untersuchungen nur bei Vorliegen von Warnsignalen vorzunehmen.

3-3: Abgrenzung des RDS von spezifischen Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms (AG 10)

Neben den in Kapitel 3-1 und 3-2 angesprochenen Differenzialdiagnosen eines RDS ist es ebenfalls wichtig zu beachten, dass sich auch spezifische Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms mit RDS-Symptomen manifestieren können. Während bei milderen Krankheitsverläufen eine klare Abgrenzung zum RDS nicht immer möglich ist bzw. durchaus überlappende Krankheitsbilder und verwandte Pathophysiologien vermutet werden, sollte insbesondere bei schwereren Verläufen eine definierte Motilitätsstörung als Differenzialdiagnose zum RDS in Betracht gezogen und abgeklärt werden.
In diesem Kapitel sollen vor allem die möglichen Differenzialdiagnosen als Abgrenzung zum RDS vorgestellt werden. Die ausführlichen Erläuterungen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der spezifischen Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms werden in einer separaten Leitlinie abgehandelt (siehe Keller et al. S3-Leitlinie der DGVS und DGNM zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen 2011).

Statement 3-3-1

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.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Bei den primären Erkrankungen lassen sich in seltenen Fällen bestimmte genetische Veränderungen nachweisen. Beim klinisch variablen Morbus 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 [313–316].

Statement 3-3-2

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.

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 [313–315]. Viszerale Myopathien sind insgesamt selten und treten überwiegend kongenital (familiär oder sporadisch) auf. Oft sind neben mehreren Abschnitten des tubulären Gastrointestinaltrakts auch die Muskulatur von Gallen- und Harnblase betroffen. Enterische Mesenchymopathien sind histopathologisch durch quantitative und morphologische Veränderungen der ICC gekennzeichnet [317–319].

Statement 3-3-3

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.

Kommentar
Die histopathologischen Veränderungen beim RDS tragen zum Verständnis der Pathogenese bei [320], sind aber aufgrund der Heterogenität, des uneinheitlichen Auftretens und der unterschiedlichen Ausprägung nicht geeignet für eine reliable histopathologische Diagnostik.

Statement 3-3-4

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

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 [313–315].
Die ACPO (Ogilvie-Syndrom) ist charakterisiert durch eine massive Kolondilatation, 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 [321–323].
Das idiopathische Megakolon/-rektum (IMC) ist definiert als anhaltende Dilatation eines Kolonsegments, der keine organische Erkankung zugrunde liegt [324].
Der Morbus Hirschsprung ist durch ein angeboren tonisch-kontrahiertes, damit funktionell obstruiertes distales Darmsegment mit konsekutiv massiv prästenotisch dilatiertem Darm charakterisiert. Ursache ist das segmental völlige Fehlen von enterischen Nervenzellen (Aganglionose) im Plexus myentericus und submucosus [316, 325].
Die STC ist charakterisiert durch eine starke, das Krankheitsbild dominierende Verzögerung des Kolontransits (cave: sekundäre Verzögerung des Kolontransits bei Stuhlentleerungsstörung möglich). Betroffene (meist junge Frauen) sprechen oft selbst auf eine hoch dosierte Laxantienbehandlung nicht an [326–328]. 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 Sphinkterapparats beruht [328]. Sekundäre Störungen von Dünn- und Dickdarmmotilität treten als Folge von Erkrankungen wie Dumping-Syndrom, bakteriellem Dünndarmüberwuchs, Gallensäure-Malabsorption, Kohlenhydratmalabsorption und bei chronischer Inflammation auf. Klinisch steht meist das Symptom Durchfall im Vordergrund. Auch eine partielle Obstruktion des Darmlumens führt zu Änderungen der Motilität [329].

Statement 3-3-5

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.

Kommentar
Zu den unspezifischen Symptomen intestinaler Motilitätsstörungen zählen Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Diarrhö und/oder Obstipation. Bei schweren intestinalen Motilitätsstörungen kann es (infolge einer bakteriellen Fehlbesiedlung und/oder der reduzierten Absorptionskapazität des Darmes) zu Zeichen der (generalisierten) Malabsorption kommen. Rezidivierendes Erbrechen und/oder chronische Diarrhöen können zu sämtlichen Manifestationen der Exsikkose und des Elektrolytmangels führen. Die

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Schwere der gastrointestinalen Symptome lässt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Ursache zu. Schwerste Beschwerden im Sinne eines akuten Abdomens/Ileus sprechen aufgrund der relativen Häufigkeit der Krankheitsbilder in erster Linie für eine mechanische Obstruktion, können aber auch durch eine CIPO hervorgerufen werden [313–315]. Die Schwere der gastrointestinalen Symptome lässt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Ursache zu. Schwerste Beschwerden im Sinne eines akuten Abdomens/Ileus sprechen aufgrund der relativen Häufigkeit der Krankheitsbilder in erster Linie für eine mechanische Obstruktion, können aber auch durch eine CIPO hervorgerufen werden.

Statement 3-3-6

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

Kommentar

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

Diagnostisch wegweisend bei ACPO (Ogilvie-Syndrom) sind: klinisches Bild, Abdomenübersichtsaufnahme, ggf. zusätzlich Abdomen-CT, Laboruntersuchungen zur Erfassung von Ursachen und Komplikationen und in manchen Fällen eine vorsichtige Koloskopie bei unvorbereitetem Darm (auch therapeutisch) [321–323].

Ein chronisches Megakolon 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 Megakolon/-rektum erfordert den Ausschluss möglicher Ursachen [324].

Zur Diagnostik des Morbus Hirschsprung werden üblicherweise die rektale Saugbiopsie mit anschließender Untersuchung der Acethylcholin-Esterase (AchE)-Aktivität, die anorektale Manometrie und Kolon-Kontrastdarstellungen eingesetzt [330].

Ziele der Diagnostik bei schwerer Obstipation sind der Ausschluss einer organischen Ursache sowie die Differenzierung zwischen Kolontransitstörung (STC), Stuhlentleerungsstörung und Obstipation bei normalem Kolontransit („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 [326–328, 331, 332].

Teil IV – Allgemeine (symptomunabhängige) Therapieverfahren

▼

In diesem Abschnitt werden Therapieverfahren abgehandelt, die unabhängig vom dominanten Symptom bei allen Patienten eingesetzt werden können. Hierzu zählen allgemeine, komplementäre, alternative, diätetische und psychotherapeutische Maßnahmen.

Kapitel 4 – Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren

4-1: Allgemeine Grundsätze in der Therapie des RDS (AG 6)

Die folgenden Empfehlungen beschreiben allgemeine Prinzipien, die aus Sicht der Konsensusgruppe für die praktische Therapie des Reizdarmsyndroms in Deutschland eine wichtige Rolle spielen. Sie berücksichtigt 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.

Statement 4-1-1

In der Therapie des RDS sollen dem Patienten grundsätzlich ein plausibles individuelles Krankheitsmodell und ein kongruentes Behandlungskonzept vermittelt werden.
Hierbei sollen auch individuelle Triggerfaktoren gezielt eruiert und im Krankheitsmodell und Behandlungskonzept berücksichtigt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Statement 4-1-2

Die medikamentöse Therapie soll symptomorientiert erfolgen. Ihr Erfolg misst sich an der Symptombesserung und der Verträglichkeit.
Bei unzureichendem Therapieerfolg kann es erforderlich sein, sukzessiv unterschiedliche Medikamente einzusetzen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

Statement 4-1-3

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.
Hierüber sollte in Absprache mit dem Patienten sowie substanz- bzw. interventionsabhängig entschieden werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Statement 4-1-4

Aufgrund der Heterogenität des Reizdarmsyndroms gibt es keine Standardtherapie. Deswegen hat jede Therapie zunächst probatorischen Charakter; deren Dauer sollte a priori mit dem Patienten besprochen werden.
Ein medikamentöser Therapieversuch ohne Ansprechen sollte nach spätestens (!) 3 Monaten abgebrochen werden.
Für nicht medikamentöse Behandlungsansätze können abweichende Zeiträume gelten.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Statement 4-1-5

Bei nur partiellem Ansprechen auf eine Monotherapie und/oder zur Behandlung verschiedenartiger Symptome können sowohl Kombinationen verschiedener Substanzen als auch Kombinationen medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Statement 4-1-6

Die Verwendung von nur für andere Indikationen zugelassenen Substanzen („Off-label“ -Therapien) kann notwendig sein und ist möglich, wenn nach der wissenschaftlichen Datenlage ein therapeutischer Effekt erwartet werden kann. Aufgrund des benignen Verlaufs des Reizdarmsyndroms sollte jedoch bei der Entscheidung hierfür eine sorgfältige individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Statement 4-1-7

Bei therapierefraktärer, schwerer Symptomatik kann in Einzelfällen ein Behandlungsversuch mit einem bislang nur im Ausland zugelassenen Wirkstoff sinnvoll sein. In solchen Fällen wird die Konsultation eines spezialisierten Zentrums empfohlen.
Diesen Patienten sollte ferner die Möglichkeit zur Teilnahme an kontrollierten, klinischen Behandlungsstudien ermöglicht werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

4-2: Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren beim RDS bei Erwachsenen (AG 6)

Statement 4-2-1

Grundlegende Aspekte der Arzt-Patienten-Interaktion als Basis der RDS-Therapie
Der behandelnde Arzt soll dem Patienten ein schlüssiges pathophysiologisches Konzept der Symptomgenese vermitteln. Hierbei sollte insbesondere über den Zusammenhang zwischen Stress bzw. Emotionen und somatischer Symptomatik informiert werden. Mögliche (bedrohliche) Differenzialdiagnosen sollen (ggf. durch interdisziplinäre Zusammenarbeit) für den Patienten nachvollziehbar ausgeschlossen werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar
Psychophysiologische Erklärungsmodelle, die im Sinne einer ‚reattribution technique‘ Symptome mit Emotionen in Verbindung setzen, können hilfreich sein [333]. Eine positive Arzt-Patienten-Beziehung führt zu einer geringen Anzahl an Rekonsultationen [274]. Hierbei ist es zudem sehr wichtig, bedrohliche Differenzialdiagnosen (insbesondere Krebserkrankungen) für den Patienten nachvollziehbar auszuschließen [37, 334–339]. 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 [274, 301, 340–345].

Statement 4-2-2

Symptombeeinflussung durch Lebensstil-Modifikation
Es gibt keine generellen Ernährungs- und Lebensstil-Empfehlungen beim Reizdarmsyndrom. Der Patient kann aber Ernährungs- und Verhaltensvorgaben erhalten. Dabei sollten diese auf der Beobachtung individueller Trigger der Symptomatik (z. B. Stress, bestimmte Nahrungsmittel, Bewegungs- oder Schlafmangel etc.) oder bestehenden Komorbiditäten (z. B. Depression) basieren.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Bezüglich evidenzbasierter Empfehlungen zu günstigen Veränderungen des Verhaltens bzw. des Lebensstils (regulierter Tagesablauf, Änderung der Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität) ist die aktuelle Datenlage unzureichend. In einer Studie hierzu schien Rauchen oder moderater Alkoholkonsum die gastrointestinale Symptomatik jedoch nicht zu beeinflussen [346].
Dennoch sind – unabhängig von der möglichen Beeinflussung der RDS-Symptomatik – allgemeine Empfehlungen bezüglich einer gesunden Lebensführung (nicht rauchen, wenig Alkohol trinken, bewusst essen, ausreichend bewegen, genug schlafen, Stressabbau u. v. a. m.) im Rahmen der (haus-)ärztlichen Gesundheitsberatung wünschenswert (vgl. hierzu die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin).

Statement 4-2-3

Aktives Eingehen auf psychische Einflussfaktoren und individuelle Reaktionsmechanismen des Patienten
Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sollen 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.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

Kommentar
Bei komorbider Angst und Depression kann eine adäquate Behandlung dieser Störungen auch die RDS-Symptomatik günstig beeinflussen (vgl. Kap. Psyche). Es liegen jedoch bislang keine Studien vor, die untersuchten, ob sich ein Behandlungserfolg einstellt oder verbessert, wenn auf Somatisierung eingegangen wird.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Zudem beeinflusst fortdauernder (v. a. häuslicher) Stress den Krankheitsverlauf [226].

Statement 4-2-4

Unterscheidung verschiedener Subtypen des Reizdarmsyndroms
Um Patienten mit Reizdarmsyndrom adäquat behandeln zu können, sollte eine Unterscheidung zwischen Obstipationsprädominanz, Diarrhöprädominanz und wechselndem, gemischtem Stuhlverhalten vorgenommen werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Diese Unterteilung ist insbesondere wichtig, wenn es um die Indikation von Medikamenten geht (z.B. Antidiarrhoika, Laxanzien etc., siehe Kapitel 7 und 8, gezielte symptomorientierte Therapie).
Es finden sich zudem Hinweise darauf, dass Patienten, die über den schnellen Wechsel von Obstipation und hartem Stuhl zu Diarrhö und hoher Stuhlfrequenz klagen, auch stärker durch ihre Symptome belastet sind als Patienten mit Diarrhödominantem Reizdarmsyndrom und z.B. größere Tendenzen zu Somatisierung und eine höhere Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten zeigen [347].

Statement 4-2-5

Evaluation extraintestinaler Beschwerden bei RDS-Patienten
Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sollten auch weitere, extraintestinale körperliche Beschwerden mit erfasst werden, um eine Somatisierungstendenz zu erkennen, die eine spezifische Therapie erfordert.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Obwohl bislang keine Studie zur Verbesserung des Behandlungserfolgs des RDS durch gleichzeitiges Eingehen auf komorbide extraintestinale körperliche Beschwerden (z.B. Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrom, Kopfschmerz und andere Schmerzensyndrome) vorliegt, erscheint es sinnvoll, auf extraintestinale Komorbidität einzugehen, da bei Nichterkennen einer Somatisierungstendenz die Interpretation von Symptomen und die Einleitung einer adäquaten Therapie erschwert wird [83, 84].

Statement 4-2-6

Die subjektive Einschätzung der Patienten
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.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Im klinischen Alltag ist vorrangig die subjektive Einschätzung des Patienten wichtig; diese korreliert jedoch nicht mit der gemessenen Symptomschwere, sondern damit, wie sehr die Symptome das tägliche Leben beeinflussen [52]. Für eine entsprechende Evaluation ist im Allgemeinen eine ausführliche Anamnese ohne spezielle Fragebogen ausreichend.
Messinstrumente zur Objektivierung, z.B. Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI), IBS Severity Scoring System (IBS-SSS) und Irritable Bowel Syndrome Impact Scale (IBS-IS) sind daher insbesondere zu Studienzwecken sinnvoll.

Statement 4-2-7

Komplementäre oder alternative Therapieformen
Die Behandlung des Reizdarmsyndroms mit alternativen Therapieformen kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden. Im Einzelfall können komplementäre Therapieformen erwogen werden.
[Evidenzgrad A für Akupunktur, sonst C/D, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Trotz unzureichender Studienlage ist Yoga (wie auch autogenes Training, Tai-chi, Qigong etc.) als aktive, längerfristig durchführbare sowie nebenwirkungsarme und kostengünstige Form der körperorientierten Therapie anwendbar [348].
Bei insgesamt schwacher Datenlage zur Fußreflexzonenmassage gibt es bislang keinen Anhalt für einen spezifischen Effekt der Behandlung [349]. Zudem ist die Passivität des Patienten bei diesem Verfahren als ungünstig zu beurteilen, da die Evidenzlage bei funktionellen Störungen eindeutig aktive Verfahren favorisiert [350].
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 [351]. 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.
Die Studienlage zur Osteopathie ist unzulänglich, allerdings berichtet die einzige vorliegende Studie positive Ergebnisse [352]. Jedoch ist die Passivität des Patienten als ungünstig zu beurteilen, da die Evidenzlage bei funktionellen Störungen eindeutig aktive Verfahren favorisiert [350].
In einer Metaanalyse mehrerer Studien zur Akupunktur ergab sich kein Anhalt für einen akupunkturspezifischen positiven Effekt bei RDS-Patienten [353]. Allerdings zeigten einige Studien einen deutlichen Placeboeffekt, sowohl bei Verum- als auch bei Sham-Akupunktur, sodass eine Anwendung im Einzelfall erwogen werden kann [354, 355].

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

4-3: Allgemeine, komplementäre und alternative Verfahren beim RDS bei Kindern (AG 9)

Statement 4-3-1

Die Betreuung eines Kindes mit RDS sollte ggf. unter Einbeziehung psychosozialer Professionen erfolgen. In therapierefraktären Fällen sollte frühzeitig ein Kindergastroenterologe mit einbezogen werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Hierzu gibt es keine Studien. Wegen der Häufigkeit psychischer Komorbiditäten und psychosozialer Belastungsfaktoren erscheint aber die Einbeziehung von psychosozialen Professionen sinnvoll, auch zur Vorbereitung eventueller kognitiv-behavioristischer Trainingsprogramme. 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.

Statement 4-3-2

In der Interaktion mit Kindern und Eltern sollten die Beschwerden der Kinder ernst genommen werden. Funktionelle Beschwerdemodelle und das biopsychosoziale Bauchschmerzmodell sollten nach entsprechender Vordiagnostik thematisiert werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Die Akzeptanz eines biopsychosozialen Krankheitsmodells durch die Eltern verbessert den Outcome bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen [356]. 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 [357].

Statement 4-3-3

Komplementäre oder alternative Therapieformen (Akupunktur, TCM, Homöopathie etc.) sollten beim kindlichen RDS eher nicht angewendet werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Diese Therapieverfahren werden häufig angewendet [358], ihre Sicherheit und Wirkung sind bislang aber nicht dokumentiert. Ein starker Placeboeffekt ist aufgrund der Daten zu placebokontrollierten Medikamentenstudien zu postulieren [359, 360].

Kapitel 5 – Ernährung

5-1: Diagnostische und therapeutische Rolle der Ernährung beim RDS bei Erwachsenen (AG 5)

I. Einleitung

Das Thema „Ernährung" im Kontext von Reizdarmsyndrom (RDS) wird kontrovers diskutiert. Zum einen ist unklar, ob Ernährungsfaktoren bei der Entstehung von RDS eine Rolle spielen, zum anderen ist wenig bekannt, inwieweit ernährungsmedizinische Maßnahmen sinnvoller Bestandteil eines Therapiekonzepts für Patienten mit RDS sein können. 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 lediglich festzuhalten, dass das RDS gegenüber Nahrungsmittelunverträglichkeiten (=immunologisch vermittelte Nahrungsmittelallergien oder meist durch Enzymdefekte verursachte Nahrungsmittelintoleranzen) abgegrenzt werden muss und dass nur wenige pauschale Ernährungsempfehlungen evidenzbasiert sind. Dem steht eine Erwartungshaltung vieler Patienten bez. der Ernährungstherapie gegenüber, die die evidenzbasierten Empfehlungen vielfach übersteigt. Da andererseits bekannt ist, dass Placeboeffekt und Suggestion eine relevante Rolle in der Behandlung des RDS spielen können, ist es möglich, dass durch eine allzu „nüchterne" Darstellung der Evidenz ernährungstherapeutischer Maßnahmen wertvolle Therapieoptionen vertan werden könnten. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass das Fehlen einheitlicher Ernährungsempfehlungen in keiner Weise ausschließt, dass individuelle Ernährungstherapien wie beispielsweise auf subjektiven Unverträglichkeiten basierende Eliminationsdiäten sehr erfolgreich sein können, ohne dass andere Erkrankungen als RDS nachgewiesen sind. Daraus mag verständlich werden, warum hier präsentierte, nach strengen Kriterien geprüfte Empfehlungen und therapeutischer Alltag manchmal divergieren. Trotz all dieser Limitationen können 11 Empfehlungen ausgesprochen werden, die überwiegend mit starkem Konsens gestärkt wurden.

Statement 5-1-1

Es gibt keine einheitliche Ernährungsempfehlung für alle Patienten mit einem Reizdarmsyndrom, aber es gibt zahlreiche individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an den jeweiligen Symptomen orientieren.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Der Evidenzgrad B dieser Äußerung basiert auf zahlreichen Arbeiten (aller Evidenzgrade inklusive Grad I), die zu dieser Thematik negative Ergebnisse erbracht haben. Auf deren Nennung wird verzichtet. Ebenso haben zahlreiche Arbeiten belegt, dass es für Subgruppen von Patienten mit RDS evidenzbasierte Empfehlungen gibt, die im Folgenden mit entsprechender Literatur dargestellt werden. Andererseits gibt es keine Arbeit, die das Statement 5-1-1 als primäre Fragestellung adressiert. Aus diesem Grund wurde der Evidenzgrad von A nach B abgestuft.

Statement 5-1-2

Ernährungsbezogene Empfehlungen für Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom vom postinfektiösen Typ weichen nicht von den Empfehlungen für Patienten mit anderen Typen des Reizdarmsyndroms ab.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Da die Pathogenese und die Pharmakotherapie des PI-RDS sich teilweise abgrenzen lassen von anderen Formen des RDS, stellt sich die Frage, ob eine solche Differenzierung auch sinnvoll oder gar notwendig ist, wenn es um Ernährungsempfehlungen geht. Allerdings fehlen Studien, die spezielle Ernährungsempfehlungen für Patienten mit der Diagnose RDS vom postinfektiösen Typ rechtfertigen. Vieles spricht dafür, dass die im Folgenden ausgesprochenen Ernährungsempfehlungen beim PI-RDS ebenso gelten wie für andere Formen von RDS. Möglicherweise wirken Probiotika bzw. probiotische Nahrungsmittel bei PI-RDS besser als bei anderen Formen (s.u.). Dies könnte aus pathophysiologischen Überlegungen abgeleitet werden (siehe Kapitel 2), ist aber bislang durch ernährungsmedizinische Studien nicht belegt.

Statement 5-1-3

Es gibt keine ernährungsbezogenen Empfehlungen zur Prävention des Reizdarmsyndroms.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ←→ starker Konsens]

Kommentar
Studien, die ernährungsbezogene Empfehlungen zur Prävention des Reizdarmsyndroms rechtfertigen, stehen aus.

II. Nahrungsmittelunverträglichkeiten und RDS

Statement 5-1-4

Bei Patienten mit Symptomen eines Reizdarmsyndroms sollten Hinweise auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten mit geeigneten Methoden abgeklärt und im Fall der Bestätigung behandelt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]
Zur Behandlung sollten eine Aufklärung und Schulung zur Erkrankung erfolgen und eine individuelle Ernährungsberatung durchgeführt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Hinweise auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten ergeben sich aufgrund von Eigenanamnese und Familienanamnese (letztere im Fall von Nahrungsmittelallergien). Sie können im Zweifelsfall durch einen offenen oder einen doppelblinden, placebokontrollierten Provokationstest verifiziert werden (double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC). Die Grundlagen der Nahrungsmittelallergien mit Manifestation am Gastrointestinaltrakt wurden an anderer Stelle detailliert beschrieben [361, 362]. Zur weiteren Abklärung einer Nahrungsmittelallergie wird auf die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) verwiesen [363].
Für die Abklärung von Laktosemalabsorption sowie anderen Formen von Kohlenhydratmalabsorption beispielsweise mittels H_2-Atemtest wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) hingewiesen [364].
Die Evidenz für eine Ernährungsberatung im Fall einer nachgewiesenen Nahrungsmittelunverträglichkeit ist hinreichend belegt: Eine Patienten-Schulung einschließlich Diätberatung beim RDS verbessert die abdominale Schmerzsymptomatik [365]. Eine Aufklärung über die Erkrankung zusammen mit Lebensstil- und Diätberatung verbesserte beim RDS die abdominale Symptomatik, dies ist allerdings nur bei überwiegender Diarrhö nachgewiesen [366]. 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 [367]. Die Mehrheit der Patienten mit RDS empfand ihren Wissenstand über die Erkrankung als unzureichend, etwa ¼ der Patienten sah erhebliche Defizite in ihrem Wissen über die Krankheit [337]. Eine probatorische Therapie kann in Einzelfällen zum Erfolg führen (Expertenmeinung).

Statement 5-1-5

Patienten mit Symptomen eines Reizdarmsyndroms und einer gesicherten Kohlenhydratmalabsorption (z.B. von Laktose, Fruktose oder Sorbitol) sollten probatorisch eine an diesem zuckerarme Kost verzehren.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Grundsätzlich kann gefragt werden, ob eine RDS-Symptomatik, die sich nach 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 [368]. Das Einhalten einer fruktosearmen Ernährung führt zur Symptombesserung, während das Nichteinhalten der Diät die Symptome nicht bessert [369]. Patienten mit RDS und Fruktosemalabsorption erzielen nach einer Diätberatung bei Einhalten der Diät ein besseres Ansprechen der Bauchbeschwerden als bei Nichteinhalten der Diät [370]. In einer Querschnittsstudie der norwegischen Bevölkerung fand sich beim RDS kein Zusammenhang zwischen den Tests für Malabsorption und der tatsächlich empfundenen Nahrungsmittelunverträglichkeit [371]. In einer Kohorten-Studie wurde bei über 90% der Patienten mit RDS eine Kohlenhydratmalabsorption gefunden. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es zu einer deutlichen Symptombesserung unter einer im malabsorbierten zuckerarmen Ernährung [372]. Die Diät sollte mindestens 14 Tage andauern [372] und nur bei klarer Symptomminderung dauerhaft fortgesetzt werden.

Statement 5-1-6

Bei Patienten mit RDS und anamnestischen Hinweisen auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit sollte eine gezielte Eliminationsdiät erfolgen.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]
Bei erwachsenen Patienten mit RDS ohne Hinweise auf eine Zöliakie kann eine glutenreduzierte Diät versucht werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Eliminationsdiäten erfordern Verlaufskontrollen zur Vermeidung von Mangelernährung und sollen nur bei Therapieansprechen dauerhaft durchgeführt werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑↑, 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. Die zweite Aussage des Statements beruht auf einer einzelnen, nicht randomisierten Studie, in der an 145 Patienten mit RDS-D gezeigt wurde, dass eine glutenfreie Kost zu einer Verbesserung der Beschwerde-Symptomatik sowie der Stuhlfrequenz führt [288], wobei die zugrunde liegenden Mechanismen unklar sind.

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 kann, insbesondere wenn die Symptomatik nicht auf die etablierte Pharmakotherapie anspricht, für einen begrenzten Zeitraum die Elimination von Nahrungsmitteln, die zu erhöhten IgG-Titern führen, versucht werden. Dies sollte allerdings nur bei dauerhaftem Therapieansprechen fortgeführt werden. Hintergrund für diesen Hinweis ist eine gewisse Studienlage, die für eine Besserung der RDS-Symptomatik nach Elimination von Nahrungsmitteln, für die hohe IgG-Titer gemessen wurden, spricht [307, 308, 373]. Beispielsweise wurden in einer unkontrollierten Kohorten-Studie an 25 Patienten mit RDS Nahrungsmittel mit einem IgG-4-Titer >250 µg/l eliminiert. Nach 3 und 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Besserung der Abdominalbeschwerden unter Einschluss des Schmerzes [307]. Dies wurde in neueren Studien bestätigt: In einer Pilotstudie an 20 Patienten, die auf eine Pharmakotherapie refraktär waren, wurden auf der Basis von IgG-Ak Nahrungsmittel eliminiert und eine Rotationsdiät durchgeführt. Es zeigte sich eine nachhaltige Besserung der Reizdarmsymptomatik über 1 Jahr [309]. In einer Fallkontrollstudie an 58 therapierefraktären Patienten mit RDS wurden 36 Patienten einer Fastentherapie, 22 einer Pharmakotherapie plus Psychotherapie zugeführt. Die Fastentherapie führte zu einem besseren symptomatischen Ergebnis [351]. 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 Nahrungsproteine führen kann. Bei Fortsetzung der Therapie wegen guten klinischen Ansprechens muss eine Mangelernährung im Verlauf ausgeschlossen werden.

Dies bedeutet nicht, dass es eine Empfehlung gibt für die Messung von IgG bzw. IgG4 bei Erwachsenen mit RDS und V.a. Nahrungsmittelunverträglichkeit. Im Gegenteil, die allergologischen Fachgesellschaften auf nationaler und europäischer Ebene lehnen eine Empfehlung solcher Diagnostik nach dem aktuellen Stand des Wissens explizit ab [310], was nicht verhindert, dass Betroffene aus eigenem Antrieb eine solche Diagnostik initiieren und danach häufig einen Stellungnahme des Arztes erwarten.

Tab. 5-1 Evidenzgrade unterschiedlicher Probiotika-Stämme in Abhängigkeit des prädominanten RDS-Symptoms.

Probiotika-Stamm	RDS Schmerz/ Bläh-Typ	RDS Schmerztyp	RDS Obstipationstyp
Bifidobacterium infantis 35 624	B		
Bifidobacterium animalis ssp. lactis DN-173 010	B		C
Lactobacillus casei Shirota	B		B
Lactobacillus plantarum	C		
Lactobacillus rhamnosus GG		B[1]	
E. coli Nissle 1917			C
Kombinationspräparate		C	

[1] Nur an Kindern gezeigt.

III. Spezielle diätetische Interventionen: Probiotika, Ballaststoffe und Nahrungsergänzungsmittel

Statement 5-1-7

Ausgewählte Probiotika können in der Behandlung des RDS eingesetzt werden, wobei die Wahl des Stammes nach der Symptomatik erfolgt.
[Evidenzgrad A[4], Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]
Einzelheiten zum Evidenzgrad bestimmter Probiotika ➲ **Tab. 5-1**.

Kommentar

Das Thema Probiotika und RDS ist in weiten Kreisen der Ärzteschaft ein kontroverses Thema, was gleichermaßen auf unberechtigte Vorbehalte wie auf ungenügende Studienlage zurückzuführen ist. Die neuere Literatur macht deutlich, dass nicht generell gesagt werden kann, dass Probiotika zur Therapie des RDS wirksam oder nicht wirksam sind, sondern dass differenziert werden muss, welche probiotischen Spezies bzw. welcher Stamm bei welcher Patientengruppe nachweislich wirksam oder unwirksam ist. Durch eine solche differenzierte Betrachtungsweise wird die Materie komplexer, aber auch realistischer, und vermeintliche Widersprüche können teilweise erklärt werden [374]. Jedenfalls liegen inzwischen auf randomisierten kontrollierten Studien (RCT) basierende Metaanalysen und systematische Reviews vor [375–377], die trotz aller methodischer Limitationen einzelner Studien zeigen, dass bestimmte Probiotika wie B. infantis in der Mehrzahl der vorliegenden RCT wirksam sind [375]. Aufgrund der methodischen Limitationen wurde der Evidenzgrad dennoch von A nach B abgestuft.

Einzele RCT liegen auch für andere Probiotikaspezies vor wie B. animalis [378], Lactobacillus casei Shirota [379], Lactobacillus plantarum [380–382]. Betont werden muss auch, dass die Statements nicht exkludieren, dass andere als die genannten probiotischen Stämme da und dort wirksam sein können, aber die evidenzbasierte Medizin kann sich nur auf solche beziehen, für die eine entsprechende Studienlage bereits vorliegt.

[4] Anmerkung: Der Evidenzgrad A gründet sich auf positive Metaanalysen zum Einsatz von Probiotika beim RDS. Allerdings wurden in den Studien, die in den Metaanalysen getestet wurden, z.T. unterschiedliche Probiotikastämme untersucht, was erklärt, dass die Studienlage für einzelne Probiotikastämme weniger eindeutig ist, wie die Tab. 5-1 zeigt.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Bifidobacterium animalis ssp. lactis DN-173010 und Lactobacillus casei Shirota sind in entsprechend gekennzeichneten, aber in normalen Lebensmittelgeschäften verfügbaren Joghurts bzw. Trinkjoghurts erhältlich. Lactobacillus plantarum wird als Komponente in Synbiotika auf dem Markt angeboten. Bifidobacterium infantis wird weltweit als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet.

Eine einzelne RCT-Studie an 104 Kindern mit RDS, funktionellen Bauchschmerzen (FBS) oder funktioneller Dyspepsie (FD) zeigte einen Rückgang der Schmerzsymptome nach Gabe von Lactobacillus GG (LGG) im Vergleich zur Placebogruppe (25 vs. 9,6%, NNT 7, 95% CI: 4–123), allerdings nur in der RDS-Gruppe (n=37), nicht in der FBS- oder FD-Gruppe [383]. Mittels RCT an 48 Patienten wurde die Wirksamkeit der Kombinationsmischung bestehend aus B. longum, B. infantis, B. breve, L. acidophilus, L. plantarum, L. bulgaricus, S. thermophilus (nur als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich) belegt [384]. Das Probiotikum E. coli-DSM17252 ist ebenfalls wirksam getestet worden [385]. Ähnliche Ergebnisse liegen für die Kombination Lactobacillus rhamnosus – Bifidobactrium breve – Propionibacterium freudenreichii vor [386]. Es wurden jeweils nur die neuesten Studien zitiert. Für andere Kombinationspräparationen, die z.T. nicht auf dem deutschen Markt erhältlich sind, liegen ebenfalls vereinzelte Studien vor, die hier nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der wenigen Studien mit meist eher kleinen Fallzahlen wurde von Evidenzgrad B nach C abgestuft.

Eine RCT an 70 Patienten mit RDS-O zeigte, dass eine Flasche Trinkjoghurt 65 ml mit Lactobacillus casei Shirota die Symptome der Obstipation nach 2 Wochen reduziert (89 versus 56%), während Flatulenz und Blähungen unbeeinflusst blieben [379]. Möglicherweise ist dieser Effekt auf eine Änderung der bakteriellen Fermentationsleistung im Darm zurückzuführen [387].

In einer 9-wöchigen RCT an 70 Patienten konnte die Wirksamkeit von E. coli Stamm Nissle 1917 auf Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz bei Patienten mit RDS-O belegt werden [388]. Dies wurde in einer randomisierten, offenen, vergleichenden Therapiestudie bestätigt [389]. Aufgrund der begrenzten Studienlage wurde Evidenzgrad C gewählt. In einer RCT wurde an gesunden Frauen gezeigt, dass B. animalis DN173010 die Transitzeit reduziert. Dies kann indirekt als Zeichen dafür gewertet werden, dass eine „Slow-Transit-Obstipation“ günstig beeinflusst wird [390]. Aufgrund des indirekten Nachweises erfolgte eine Abstufung des Evidenzgrads nach C. In einer kürzlich publizierten Phase-IV-Studie (Multicenterstudie, Fallserien) an 3511 Patienten mit GI-Beschwerden wurde gezeigt, dass obstipative Symptome des RDS mittels probiotischer Therapie positiv beeinflusst werden konnten [391]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer monozentrischen Studie mit 150 RDS-Patienten erzielt [392].

Statement 5-1-8

Bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom und überwiegend obstipativen Beschwerden können Ballaststoffe zur Behandlung eingesetzt werden. Dabei sollten lösliche Ballaststoffe wie Psyllium/Plantago und Ispaghula bevorzugt verwendet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, 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 [393, 394]. Wichtig ist es, mit niedrigen Dosen zu beginnen und diese stufenweise und behutsam je nach Verträglichkeit zu steigern [395]. Andererseits nehmen Patienten mit RDS mehr Ballaststoffe zu sich als entsprechende Kontrollpersonen [396].

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 kleinen randomisierten kontrollierten Studie an 14 Patienten pro Behandlungsarm war Weizenkleie nicht besser als Placebo in ihrer Wirkung auf die Abdominalsymptome [397]. In einer weiteren randomisierten klinischen Studie an 28 Patienten pro Behandlungsarm war eine ballaststoffreiche Kost (30 g Ballaststoffe/Tag) nicht besser in ihrer Wirkung auf abdominale Symptome als eine ballaststoffarme Kost (10 g/Tag) [398]. In einer Metaanalyse aus 17 Studien zur Wirkung von Ballaststoffen ergab sich eine geringfügige Besserung der gesamten Abdominalbeschwerden unter Ballaststoffen [399]. Dieser Effekt war ausgeprägter bei überwiegender Obstipation. Ballaststoffe waren nicht wirksam in der Verbesserung der sonstigen Abdominalbeschwerden. Lösliche Ballaststoffe wie Psyllium, Ispaghula und Kalziumpolycarbophil waren wirksam, während unlösliche wie Korn und Weizenkleie nicht wirksam waren [400]. 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 [401].

Aufgrund möglicher synergistischer Effekte kann in der Behandlung des Reizdarmsyndroms eine Kombination aus Ballaststoffen und ausgewählten Probiotika versucht werden [402]. 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 [399].

Statement 5-1-9

Auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Diarrhö-Typ oder vom Schmerz-Typ können lösliche Ballaststoffe zur Therapie eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar

Auch bei Patienten mit Schmerz/Bläh- und Diarrhö-Typ können Ballaststoffe erfolgreich eingesetzt werden [403, 404]. Brot hat keinen anhaltenden positiven Effekt [405, 406]. In einer kleinen RCT konnte gezeigt werden, dass Psyllium (2×3,4 g) und Methylcellulose (2×2 g) keine vermehrte Gasproduktion bewirken [407]. Die genannten löslichen Ballaststoffe sind auf dem deutschen Markt in verschiedenen Präparaten erhältlich.

Statement 5-1-10

Bei Kindern sollten Ballaststoffe in der Behandlung von Reizdarmsyndrom, rekurrierenden abdominalen Schmerzen und chronischer Obstipation eher nicht eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Bei Kindern sind Ballaststoffe in Metaanalysen nicht effektiv in der Behandlung von RDS, rekurrierenden abdominalen Schmerzen und chronischer Obstipation [408, 409], wenngleich einzelne Studien für ausgesuchte Ballaststoffe positive Ergebnisse erzielten [410].

Statement 5-1-11

Nahrungsergänzungsmittel (außer Pro- und Präbiotika[5]) werden zur Behandlung des Reizdarmsyndroms nicht empfohlen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ←→, starker Konsens]

Kommentar
Es gibt keine ausreichende Studienlage, die eine evidenzbasierte Empfehlung erlauben würde. Ausnahmen sind nachgewiesene Mangelzustände, die unabhängig von der Diagnose RDS eine Indikation zur Supplementation sein können.

5-2: Diagnostische und therapeutische Rolle der Ernährung beim RDS bei Kindern (AG 5, AG 9)

Statement 5-2-1

Zur Therapie des Reizdarmsyndroms bei ausgewogen und altersgemäß ernährten Kindern sollte die Ernährung nicht umgestellt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Bei offensichtlicher Fehlernähung sollte eine Nahrungsumstellung erfolgen, ebenso bei nachgewiesener Nahrungsmittelunverträglichkeit, die aber die Diagnose RDS ausschließt (vgl. Statement 1-1-1). Nach Cochrane-Analyse gibt es keine Evidenz für die Erhöhung des Ballaststoffgehaltes der Nahrung [409].

Statement 5-2-2

Probiotika können bei Kindern versucht werden, insbesondere bei postenteritischer Genese des Reizdarmsyndroms oder prädominanter Diarrhö.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Eine einzelne RCT-Studie an 104 Kindern mit RDS, funktionellen Bauchschmerzen (FBS) oder funktioneller Dyspepsie (FD) zeigte einen Rückgang der Schmerzsymptome nach Gabe von LGG im Vergleich zur Placebogruppe (25 vs. 9.6%, NNT 7, 95% CI: 4 – 123), allerdings nur in der RDS-Gruppe (n = 37), nicht in der FBS oder FD-Gruppe [383] (siehe auch Statement 5-1-7). In einer anderen Studie zu LGG und Kindern mit RDS konnte keine Reduktion von Symptomen durch Therapie mit LGG nachgewiesen werden bis auf eine geringere Inzidenz von empfundener abdominaler Distension in der Verumgruppe [383, 411].

Statement 5-2-3

Bei Kindern sollten Ballaststoffe in der Behandlung von Reizdarmsyndrom, rekurrierenden abdominalen Schmerzen und chronischer Obstipation eher nicht eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Bei Kindern sind Ballaststoffe in Metaanalysen nicht effektiv in der Behandlung von RDS, rekurrierenden abdominalen Schmerzen und chronischer Opstipation [408, 409], wenngleich einzelne Studien für ausgesuchte Ballaststoffe positive Ergebnisse erzielten [410].

Kapitel 6 – Psyche

6-1: Diagnostische und therapeutische Rolle der Psyche beim RDS bei Erwachsenen (AG 4)

Statement 6-1-1

Psychische Komorbiditäten können mit einem einfachen, auch im klinischen Alltag einsetzbaren psychometrischen Instrument (z. B. Hospital Anxiety Depression Scale, HADS; Patient Health Questionnaires, PHQ) gescreent werden. In der Praxis kann die Befragung nach Angststörung und depressiven Symptomen ausreichen. Bei bestehendem Verdacht sollte eine fachgerechte psychiatrisch/psychologisch/psychosomatische Untersuchung erfolgen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Bei den deutschen Versionen der HADS-D [412] und des PHQ-D [413] handelt es sich um einfache psychometrische Tests, die mit wenigen Fragen erlauben, abzuschätzen, ob eine Depression, eine Angststörung oder eine andere psychische Auffälligkeit vorliegen. Während ein erfahrener Arzt dies auch mit eigenen Fragen ermitteln kann, wird dem Unerfahrenen hier eine Hilfe angeboten.

Statement 6-1-2

Trauma und Missbrauch sollten bedacht und vorsichtig exploriert werden. Bei Bedarf sollte eine psychologisch/psychosomatische Betreuung veranlasst werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Psychischer Stress und Missbrauch scheinen sowohl in der Entstehung als auch im Symptomverlauf eine Rolle beim Reizdarmsyndrom zu spielen [414, 415].
Es konnte keine diagnostische Studie identifiziert werden, die den Nutzen oder die Effektivität einer spezifisch psychosomatischen Diagnostik auf hausärztlicher oder internistisch-gastroenterologischer Ebene belegt, jedoch belegen epidemiologische Studien den prädiktiven Wert von psychischen Beeinträchti-

[5] Erläuterung zur Definition: Probiotika sind lebende Mikroorganismen (in der Regel Bakterien oder Pilze), die, in ausreichenden Mengen oral aufgenommen, einen gesundheitsfördernden Einfluss auf den Wirtsorganismus haben können. Präbiotika sind hingegen nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und somit die Gesundheit des Wirtes verbessern.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

gungen für die Entwicklung und den Verlauf eines Reizdarmsyndroms [416]. Es scheint daher wichtig, solche Belastungsreaktionen bereits frühzeitig zu identifizieren und in die Therapieplanung einzubeziehen [415].
Es gibt zwar deutliche Hinweise auf die Effektivität von Psychotherapien, jedoch ist nicht nur die Zahl der Studien relativ gering, sondern auch die Qualität der Untersuchungen oft eingeschränkt [417, 418]. Dies gilt auch für die Studien, in denen sich die Hypnotherapie („gut directed hypnotherapy") als wirkungsvoll erwiesen hat [419, 420].

Statement 6-1-3

Bei Hinweisen auf eine relevante psychosoziale Belastung oder psychische Komorbidität soll eine psychologische Diagnostik und gegebenenfalls eine Psychotherapie veranlasst werden. Dabei soll die allgemeine ärztliche Betreuung weitergeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ ↑, Konsens]

Kommentar
Insbesondere sind Psychotherapien für RDS-Patienten mit komorbiden psychischen Störungen sowie solchen, die nicht auf die herkömmlichen medikamentösen Therapien ansprechen („second line"), geeignet [417]. Ob und inwieweit Psychotherapien bei RDS-Patienten mit psychischer Komorbidität effektiver sind als bei RDS-Patienten ohne psychische Komorbidität, lässt sich derzeit nicht beantworten, da die untersuchten Patientenkollektive fast ausschließlich aus Tertiärzentren stammen.
Insbesondere die Langzeitwirkungen der Psychotherapie sind bislang nicht ausreichend untersucht [421]. Psychotherapie wirkt jedoch sowohl auf die gastrointestinalen Symptome wie auf die psychische Komorbidität und die Lebensqualität, und präliminäre Daten belegen, dass diese Wirkungen unabhängig voneinander sind [422].

Statement 6-1-4

Entspannungstherapie (z. B. nach Jacobson, autogenes Training) sollte eher nicht als Monotherapie durchgeführt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Statement 6-1-5

Psychotherapeutische Verfahren (darmbezogene Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Therapie) sind zur Therapie des RDS effektiv und sollten in ein Therapiekonzept integriert werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens – Gründe für Abstufung: Eingeschränkte Anzahl und Qualität der metaanalysierten Studien]

Kommentar zu 6-1-4 und 6-1-5
Die meisten Studien haben kognitiv-behaviorale und psychodynamische Therapien untersucht, während es zu den Verfahren Hypno-, Entspannungs- und Stressmanagementtherapie weniger Untersuchungen gibt.
Es gibt deutliche Hinweise auf die Effektivität von Psychotherapien, jedoch ist nicht nur die Zahl der Studien relativ gering, sondern auch die Qualität der Untersuchungen oft eingeschränkt [417, 418]. Dies gilt auch für die Studien, in denen sich die Hypnotherapie („gut directed hypnotherapy") als wirkungsvoll erwiesen hat [419, 420].
Während sich aufgrund der Datenlage keine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte Therapieform ableiten lässt, ist relativ sicher nachgewiesen, dass Entspannungstherapien als alleinige Therapiemethode nur eine geringe Wirkung haben [417, 423].
Eine Therapieempfehlung in Abhängigkeit bestimmter Symptommuster (z. B. Diarrhö oder Obstipation) lässt die Datenlage nicht zu.
Auf Patienten mit gastrointestinalen Problemen spezialisierte Psychotherapeuten sind wahrscheinlich in der Psychotherapie des RDS vorteilhaft.

Statement 6-1-6

Eine abgestufte psychotherapeutische Intervention auf haus- und fachärztlicher Ebene („kleine Psychotherapie" = psychosomatische Grundversorgung) – beispielsweise zuerst in Form von Selbsthilfestrategien (Patientenhandbuch) – kann durchgeführt werden, da sie den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Anhand einer großen randomisierten Studie mit 420 Patienten aus 54 hausärztlichen Praxen [424] konnte die Effektivität eines Selbstmanagement-Handbuchs belegt werden. Auch die Effektivität von Verhaltenstherapie, ausgehend von der hausärztlichen Praxis, realisiert durch eine „practice nurse", wurde belegt [425].
Unter Zusammenschau der bisherigen Studienergebnisse wird eine abgestufte psychotherapeutische Intervention auf hausärztlicher Ebene für sinnvoll erachtet. Allerdings müssten die Leistungserbringer/Praxisteams entsprechend dafür geschult bzw. ausgebildet werden. Ein Selbstmanagementtagebuch in deutscher Sprache müsste erst entwickelt und validiert werden.

Statement 6-1-7

Bei Vorliegen einer psychischen Komorbidität (Depression, Angststörung) können Antidepressiva verschrieben werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Statement 6-1-8

Bei RDS vom Obstipationstyp sollen trizyklische Antidepressiva nicht verschrieben werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓ ↓, Konsens]

Statement 6-1-9

Bei RDS-Obstipation können Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Statement 6-1-10

SSRI sollten eher nicht zur Behandlung von Blähungen/Meteorismus eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Statement 6-1-11

Trizyklische Antidepressiva zur Therapie der RDS-Symptome (Diarrhö, Schmerz) sollten unterhalb der üblichen Dosis für eine antidepressive Wirkung eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar zu Statements 6-1-7 bis 6-1-11
Antidepressiva sind als wirksam auf die globale gastrointestinale Symptomatik (Schmerz, Stuhlfrequenz und -konsistenz) wie auch auf die psychische Komorbidität (Depression, Angst) beim Reizdarmsyndrom berichtet worden [417, 426]. Dies gilt sowohl für die trizyklischen Antidepressiva als auch für die SSRI. Der Wirkmechanismus ist weitgehend unklar [427].
In den neueren Studien wurden trizyklische Antidepressiva mit einer Dosierung von 10 – 50 mg pro Tag unterhalb der üblichen Dosierung einer effizienten antidepressiven Medikation verwendet [417].
Nebenwirkungen antidepressiver Therapie sind allerdings oftmals gastrointestinaler Natur und können daher die RDS-Symptomatik verschlechtern [417].
Eine spezifische Wirksamkeit bei speziellen Subtypen des RDS konnte nicht gezeigt werden. Eine Langzeitwirkung oberhalb von 8 Wochen ist nicht gesichert.

Statement 6-1-12

Andere psychoaktive Substanzen sollten nicht verschrieben werden, wenn keine spezifische Komorbidität dies erfordert.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Für Neuroleptika und Anxiolytika liegen keine gesicherten Studienergebnisse vor.

Statement 6-1-13

Bei Indikation zur Psychotherapie kann diese mit einer Psychopharmakotherapie kombiniert werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Eine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit von Psychopharmaka und von Psychotherapien lässt die Datenlage nicht zu, insbesondere nicht im Hinblick auf Langzeitwirkungen sowie die Kosten. Die NNT wird für beide Verfahren auf etwa 4 Fälle berechnet [417]. Erfahrungen aus der Psychiatrie lassen eine Kombination als erfolgreicher erscheinen als beide Verfahren allein.

6-2: Diagnostische und therapeutische Rolle der Psyche beim RDS bei Kindern (AG 9)

Statement 6-2-1

Die Betreuung eines Kindes mit RDS sollte ggf. unter Einbeziehung psychosozialer Professionen erfolgen. In therapierefraktären Fällen sollte frühzeitig ein Kindergastroenterologe mit einbezogen werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Hierzu gibt es keine Studien. Wegen der Häufigkeit psychischer Komorbiditäten und psychosozialer Belastungsfaktoren erscheint aber die Einbeziehung von psychosozialen Professionen sinnvoll, auch zur Vorbereitung evtl. kognitiv-behavioristischer Trainingsprogramme. Der pädiatrische Gastroenterologe bringt seine Expertise bez. seltener organischer Erkrankungen und die erweiterten, spezifischen Diagnoseverfahren (z. B. Endoskopie, Funktionstests) für die differenzierte Suche nach organischen Ursachen ein.

Statement 6-2-2

Kinder mit funktionellen Bauchschmerzen sollten mit kognitivem Verhaltenstraining oder Hypnose behandelt werden.
Symptomtagebücher und Entspannungsverfahren (z. B. Yoga) können als Teil des verhaltenstherapeutischen Konzepts hilfreich sein.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Evidenz für Nutzen bei funktionellen Bauchschmerzen allgemein, keine spezifischen Daten für Reizdarmsyndrom bei Kindern [428 – 431].

Statement 6-2-3

Amitriptylin sollte eher nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Eine kleine Studie von Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit neu diagnostiziertem RDS hat einen nur inkonsistenten Effekt auf die Schmerzen gehabt [432]. Eine größere Studie konnte bei 90 Kindern einen ausgezeichneten Effekt sowohl von Placebo als auch von Amitriptylin nachweisen. Amitriptylin war aber Placebo bezüglich der Schmerzen nicht überlegen, reduzierte allerdings signifikant Angstscores [359]. Andere Psychopharmaka wurden bei Kindern nicht untersucht.

Teil V – Gezielte (symptomorientierte) Therapie
▼
Kapitel 7 – Therapie der RDS-Symptome Diarrhö und Schmerz

7-1: Therapie von Diarrhö und Schmerz beim RDS von Erwachsenen (AG 7)

A) Symptom Schmerz

Statement 7-1-1

Eine Behandlung von Schmerzen mit peripheren Analgetika (ASS, Paracetamol, NSAR, Metamizol) sollte eher nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad B (Paracetamol), Evidenzgrad D für andere Medikamente, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Es liegen keine kontrollierten Studien zur Therapie des RDS mit ASS, NSAR und Metamizol vor. In einer RCT war Paracetamol Placebo nicht überlegen [433]. In 2 RCT war Paracetamol nur in Kombination mit Butylscopolamin Placebo überlegen [433, 434]. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

Statement 7-1-2

Eine Behandlung von Schmerzen mit Opioiden und Opioidagonisten soll nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A für κ-Agonisten, Evidenzgrad D für μ-Agonisten und klassische Opiate, Evidenzgrad A für Opiatantagonisten, Empfehlungsstärke ↓↓, starker Konsens]

Kommentar
Es gibt keine Studiendaten zum Einsatz von klassischen Opiaten oder gezielten μ-Opiodagonisten beim RDS. Hingegen wurden κ-Opioidagonisten (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 [435–438]. Bisher ist keine Substanz der κ-Opioidagonisten irgendwo zugelassen und verfügbar, sodass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.
Aufgrund der unzureichenden Studienlage und der potenziellen gastrointestinalen Nebenwirkungen der verfügbaren, klassischen Opiaten erfolgt eine Heraufstufung der negativen Empfehlung.
Opioidantagonisten wie Naloxon und Naltrexon wurden ebenfalls beim RDS getestet, ohne dass eine eindeutige Wirksamkeit belegt werden konnte [439, 440]

Statement 7-1-3

Eine Therapie von Schmerzen mit Spasmolytika sollte erfolgen.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In einer Metaanalyse wurden 22 RCT mit 1778 Patienten, die Spasmolytika mit Placebo verglichen zusammengefasst. Das relative Risiko für anhaltende gastrointestinale Beschwerden (inkl. Bauchschmerzen) lag für die Spasmolytika gesamt bei 0,68 (95% CI 0,57–0,81), für Otilonium (4 RCT, 435 Patienten) bei 0,55 (95% CI 0,31–0,97), Hyoscin (3 RCT, 426 Patienten) bei 0,63 (95% CI 0,51–0,78) und für Pfefferminzöl (4 RCT, 392 Patienten) bei 0,43 (95% CI 0,32–0,59) [441]. NICE [3] fasste 6 Studien zusammen, welche die Effekte auf Schmerz untersuchten. Spasmolytika waren Placebo in der Schmerzreduktion überlegen. NICE [3] 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 RCT erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

Statement 7-1-4

Eine Behandlung von Schmerzen mit löslichen Ballaststoffen kann durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In einer Metaanalyse wurden 12 Studien mit 591 Patienten zusammengefasst. Das relative Risiko für anhaltende gastrointestinale Beschwerden (inkl. Schmerzen) lag bei 0,87 (95% CI 0,76–1,00). Positive Effekte waren auf Studien mit Ispaghula (5 Studien, 242 Patienten), RR 0,78 (95% CI 0,63–0,96) beschränkt [441]. Aufgrund der unterschiedlichen Effektmaße konnte NICE keine valide Synthese der Studiendaten bez. Schmerzreduktion durch Ballaststoffe durchführen. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung [3].

Statement 7-1-5

Trizyklische Antidepressiva können bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In einer Metaanalyse wurden 9 placebokontrollierte RCT mit 575 Patienten zusammengefasst. Das relative Risiko von anhaltenden gastrointestinalen Symptomen (inkl. Schmerzen) von trizyklischen Antidepressiva (TCA) im Vergleich zu Placebo war 0,68 (95% CI 0,56 –0,83). Die NNT für eine Verhinderung der RDS-Symptompresistenz war 4 (95% CI 3–8) [417]. Der Parameter Schmerz wurde in 2 Studien mit TCA erfasst. Die Evidenz für eine Überlegenheit von TCA zu Placebo zur Schmerzreduktion ist daher eingeschränkt [3]. Daher erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

Statement 7-1-6

SSRI können bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In einer Metaanalyse wurden 5 placebokontrollierte RCT mit 230 Patienten zusammengefasst. Das relative Risiko von anhaltenden gastrointestinalen Symptomen (inkl. Schmerzen) von SSRI im Vergleich zu Placebo war 0,62 (95% CI 0,45–0,87). Die NNT für eine Verhinderung der RDS-Symptompresistenz war 3,5 (95% CI 2–14) [417]. Es liegt keine schlüssige Evidenz für eine Überlegenheit von SSRI zu Placebo zur Schmerzreduktion vor, da nur eine Studie dieses Outcome berichtete [3]. Daher erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

Statement 7-1-7

Für eine Behandlung von Schmerzen können in Einzelfällen 5-HT3-Antagonisten (z.B. Alosetron) gegeben werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Eine positive Wirksamkeit von 5-HT3-Antagonisten auf Schmerzen und allgemeine Symptomlinderung beim Diarrhö-prädominantem RDS wurde in mehreren prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien nachgewiesen und in Metaanalysen bestätigt [442, 443]. Das Medikament ist allerdings nur in den USA im Rahmen eines speziellen Verschreibungsprogramms zugelassen. Es dient als Reservemedikament für therapierefraktäre Patienten mit RDS-D, da es neben häufiger Obstipation in seltenen Fällen (ca. 0,1 – 0,2%) zum Auftreten einer ischämischen Kolitis kommt.

Statement 7-1-8

Eine Behandlung von Schmerzen mit Probiotika kann durchgeführt werden
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Eine neue Metaanalyse [444] und ein systematisches Review [376] zeigen therapeutische Wirksamkeit von Probiotika. Neben dem allgemeinen Problem unzureichender Qualität der meisten (Einzel-)Studien, besteht hier noch die Besonderheit, dass verschiedenste probiotische Keime einzeln oder in Kombination getestet wurden, sodass ein allgemeingültiges Statement zu Probiotika kaum möglich ist. Ganz überwiegend wurde auch nur der allgemeine klinische Effekt bei RDS untersucht. Bezüglich Schmerzbesserung gibt es 3 positive Angaben, 2 für Bifidobacterium infantis 35624 [171, 445] und eine für Lactobacillus plantarum [381] (vgl. Statement 5-1-7 und ▶ **Tab. 5-1**). Ausreichende Langzeitergebnisse einer probiotischen Therapie liegen nicht vor.

Statement 7-1-9

Eine Therapie von Schmerzen mit Antibiotika sollte eher nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Bei RDS gibt es neben Fallberichten auch kontrollierte Studien, ganz überwiegend zu Rifaximin [446], aber auch vereinzelt zu Neomycin [447]. Behandlungsziel war meist eine bakterielle Überwucherung, Effekte auf RDS werden allgemein beschrieben, aber nicht für einzelne Symptome wie Schmerzen. Langzeitergebnisse sind nicht bekannt. Bei unklarer Wirkung auf das Symptom ‚Schmerzen' und potenziellen Nebenwirkungen der Therapie erfolgt eine Herabstufung in eine schwach negative Empfehlung.

Statement 7-1-10

Eine Therapie mit Pregabalin/Gabapentin sollte eher nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Ein Effekt von Pregabalin auf die Schmerzwahrnehmung wurde in einer kleinen placebokontrollierten experimentellen Studie bei RDS Patienten mit Hypersensitivität nachgewiesen [448]. Es gibt aber bisher keine größere Studie zum therapeutischen Effekt auf klinische Endpunkte des RDS. Da die Therapie mit Pregabalin/Gabapentin mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden ist, erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

Statement 7-1-11

Eine Therapie von Schmerzen mit Phytotherapeutika kann durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Vorbemerkung: Pfefferminzöl und Kümmelöl werden in der Kategorie Spasmolytika bewertet.
Das Cochrane Review 2006 [449] zu Phytotherapeutika umfasst 75 Studien mit 7957 Patienten. Endpunkte: Globaler Symptomscore, RDS-Einzelsymptome; Ergebnisse: Einige Phytotherapeutika waren Kontrollen bzgl. Endpunkten überlegen; nur 3 hochwertige RCT.
NICE [3] analysierte 3 RCT, in denen einzelne Phytotherapeutika, und 2 RCT in dem das Kombinations-Phytotherapeutikum STW (-II) jeweils mit Placebo verglichen wurden. Nur für das Kombinations-Phytotherapeutikum lag ein Schmerzscore vor. Das Kombinations-Phytotherapeutikum war Placebo bez. abdomineller Schmerzen überlegen.

Statement 7-1-12

Eine Therapie von Schmerzen mit Aloe Vera sollte eher nicht erfolgen.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Es liegt ein systematisches Review mit Metaanalyse zu Aloe Vera vs. Placebo vor; Endpunkte: Globaler Symptomscore, RDS-Einzelsymptome; Ergebnis: Aloe vera ist Placebo nicht überlegen und hat potenziell relevante Nebenwirkungen [449, 450].

Statement 7-1-13

Eine Therapie von Schmerzen mit Pankreasenzymen soll nicht erfolgen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓ ↓, starker Konsens]

Kommentar
Episodisch wird über den Einsatz von Pankreasenzymen beim RDS berichtet. Unklar ist bei diesen Beschreibungen, ob eine Maldigestion bzw. Malabsorption differenzialdiagnostisch ausgeschlossen wurde. Eine Datenlage und insbesondere placebokontrollierte Studien bestehen hierzu nicht. Daher kann keine Empfehlung gegeben werden.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

B) Symptom Diarrhö

Statement 7-1-14

Eine Unterscheidung in der Behandlung der meist vergesellschafteten Symptome Diarrhö und imperativer Stuhldrang besteht nicht.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ←→, starker Konsens]

Kommentar
In der Rom-II-Klassifikation wurde nach Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Stuhldrang und Stuhlreiz klassifiziert, eine gute Übereinstimmung mit der Ätiologie und Behandlungsoptionen ist jedoch nicht darstellbar. Daher ist während der Klassifikation des Reizdarms nach Rom-III-Kriterien nur noch nach diarrhöischem und obstipiertem Typ unterschieden [2, 347, 451, 452].

Statement 7-1-15

Loperamid kann bei Reizdarmpatienten im Erwachsenenalter zur Behandlung der Diarrhö eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Drei prospektiv randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studien zeigen eine therapeutische Wirksamkeit von Loperamid bei RDS-D [453–455]. Dies gilt insbesondere für die Symptome Stuhlkonsistenz und Stuhldrang, aber auch für abdominelle Beschwerden dabei. Dabei berichtet die erste dieser 3 Studien allerdings über eine Zunahme nächtlicher abdomineller Beschwerden unter Loperamideinnahme, was das prinzipielle Risiko der Induktion einer Obstruktion reflektieren dürfte.

Statement 7-1-16

Aufgrund fehlender Evidenz kann Racecadotril bei Reizdarmpatienten zur Verbesserung der Diarrhö nicht empfohlen werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ←→, starker Konsens]

Kommentar
Laut Hersteller gibt es keine schriftlichen Angaben über die Wirkung von Racecadotril bei RDS.

Statement 7-1-17

Ballaststoffe können zur Behandlung der Diarrhö bei einem Diarrhö-dominanten RDS verwendet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Während wasserunlösliche Ballaststoffe die intestinale Transitzeit verkürzen und damit der Obstipation im Rahmen eines RDS entgegenwirken können, eignen sich bei RDS-D insbesondere lösliche Ballaststoffe für die Therapie. Auch wenn die meisten Studien zur anti-diarrhöischen Wirkung an Patienten mit anderen Diarrhö-Formen durchgeführt worden sind, gibt es zumindest eine prospektiv randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie bei RDS-Patienten, die in einer Subgruppenanalyse auch Diarrhö-dominante Patienten analysiert hat und diese Schlussfolgerung unterstützt [401]. Der Wirkungsmechanismus beruht dabei auf ihrer Metabolisierung durch die bakterielle Flora im Kolon und auf der konsekutiven Freisetzung kurzkettiger Fettsäuren mit ihrer proabsorptiven Wirkung sowie dem gelatierenden Effekt mit Erhöhung der Stuhlkonsistenz.

Statement 7-1-18

Für eine Behandlung der Diarrhö können in Einzelfällen 5-HT3-Antagonisten (z. B. Alosetron) gegeben werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Die Wirksamkeit von 5-HT3-Antagonisten zur Behandlung des Durchfalls beim Diarrhö-prädominantem RDS wurde in mehreren prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien nachgewiesen [456–459]. Das Medikament ist allerdings nur in den USA im Rahmen eines speziellen Verschreibungsprogramms zugelassen. Es dient als Reservemedikament für therapierefraktäre Patienten mit RDS-D, da es neben häufiger Obstipation in seltenen Fällen (ca. 0,1–0,2%) zum Auftreten einer ischämischen Kolitis kommt.

Statement 7-1-19

Eine Behandlung der Diarrhö mit Cholestyramin kann durchgeführt werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Ein systematisches Review [460] zu Untersuchungen über Gallensäurenmalabsorption bei Diarrhö-prädominantem RDS zeigte eine Prävalenz von 10% mit schwerem, von 32% mit mäßigem und von 26% mit mildem Gallensäurenverlust. Die der Schwere angepasste Therapie mit Cholestyramin war v. a. bei ausprägtem Gallensäurenverlust sehr erfolgreich (96%).

Statement 7-1-20

Eine Behandlung der Diarrhö mit Probiotika kann durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Eine neue Metaanalyse [444] und ein systematisches Review [376] zeigen therapeutische Wirksamkeit von Probiotika. Neben dem allgemeinen Problem unzureichender Qualität der meisten (Einzel-)Studien, besteht hier noch die Besonderheit, dass verschiedenste probiotische Keime einzeln oder in Kombination getestet wurden, sodass ein allgemeingültiges Statement zu Probiotika kaum möglich ist. Ganz überwiegend wurde auch nur der allgemeine klinische Effekt bei RDS untersucht. Ausreichende Über spezifische Effekte auf Diarrhö gibt es keine Angaben. Langzeitergebnisse einer probiotischen Therapie liegen nicht vor.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Statement 7-1-21

Eine Behandlung der Diarrhö mit Antibiotika sollte eher nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Bei RDS gibt es neben Fallzahlen auch kontrollierte Studien, ganz überwiegend zu Rifaximin [446], aber auch vereinzelt zu Neomycin [447]. Behandlungsziel war meist eine bakterielle Überwucherung, Effekte auf RDS werden allgemein beschrieben, aber nicht für einzelne Symptome wie Diarrhö. Langzeitergebnisse sind nicht bekannt.
Bei unklarer Wirkung auf das Symptom ‚Diarrhö' und potenziellen Nebenwirkungen der Therapie erfolgt eine Herabstufung in eine schwach negative Empfehlung.

Statement 7-1-22

Eine Therapie mit Phytotherapeutika kann bei Stuhlunregelmäßigkeiten durchgeführt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Vorbemerkung: Eine eindeutige Aussage bzgl. Diarrhö lässt sich nicht machen, da in den Studien bzw. Metaanalysen nicht die Outcomes Stuhlfestigkeit oder Frequenz, sondern ein globaler Stuhl-Score verwendet wurde.
Pfefferminzöl und Kümmelöl werden in der Kategorie Spasmolytika bewertet.
Das Cochrane Review 2006 [449] zu Phytotherapeutika umfasst 75 Studien mit 7957 Patienten; Endpunkte: Globaler Symptomscore, RDS-Einzelsymptome; Ergebnisse: Einige Phytotherapeutika waren Kontrollen bez. Endpunkten überlegen; nur 3 hochwertige RCT;
NICE 2008 [3] analysierte 3 RCT, in denen einzelne Phytotherapeutika (Curcumin, Erdrauchkraut, Schleifenblume), und 2 RCT, in dem das Kombinations-Phytotherapeutikum STW (-II) mit Placebo verglichen wurden. Das Kombinations-Phytotherapeutikum, nicht aber die einzelnen Phytotherapeutika waren Placebo bez. Stuhlnormalisierung überlegen.

Statement 7-1-23

Eine Therapie von Diarrhö mit Aloe vera sollte eher nicht erfolgen.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens, Gründe für Abstufung: unzureichende Qualität der metaanalysierten Studien]

Kommentar
Es liegt ein systematisches Review mit Metaanalyse zu Aloe vera vs. Placebo vor; Endpunkte: Globaler Symptomscore, RDS-Einzelsymptome; Ergebnis: Aloe vera ist Placebo nicht überlegen; potenziell relevante Nebenwirkungen; Gründe für Abstufung: Geringe Zahl und unzureichende Qualität der metaanalysierten Studien sowie Auftreten von Nebenwirkungen [449, 450].

Statement 7-1-24

Spasmolytika können zur Therapie von Stuhlunregelmäßigkeiten eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Spasmolytika wie Mebeverin können Stuhlkonsistenz und -frequenz verbessern [404, 461].

Statement 7-1-25

Eine Behandlung von Diarrhö oder Schmerz mit TCM/Kräutertherapie sollte eher nicht durchgeführt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Im NICE 2008 [3] wurden 6 Studien referiert. Endpunkte waren ein globaler Symptomscore sowie RDS-Einzelsymptome und Lebensqualität. 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. Aufgrund der unzureichenden Studienlage wird keine Therapieempfehlung für die Praxis gegeben.
Ein weiteres, systematisches Review mit Metaanalyse [462] hat 19 Studien zur TCM Kräutertherapie eingeschlossen. Hier waren die Endpunkte ein globaler Symptomscore sowie RDS-Einzelsymptome und Lebensqualität.
Auch hier keine Therapieempfehlung aufgrund der heterogenen Studienlage.
Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2006 [449], mit insgesamt 75 Studien, davon 15 zur TCM Kräutertherapie, kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Auch hier wird aufgrund der heterogenen Studienqualität keine Therapieempfehlung abgegeben.

7-2: Therapie von Schmerzen und Diarrhö bei Kindern mit RDS (AG 9)

Statement 7-2-1

Verkapseltes Pfefferminzöl kann als Spasmolytikum bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In einer Studie mit Pfefferminzöl für 2 Wochen wurde ein Effekt bei Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen nachgewiesen [463], der von der American Academy of Pediatrics als signifikant eingeschätzt wird [135], von einer Cochrane-Analyse hingegen nicht [464].

Statement 7-2-2

Amitriptylin sollte eher nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Eine kleine Studie von Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit neu diagnostiziertem RDS hat einen nur inkonsistenten Effekt auf die Schmerzen gehabt [432]. Eine größere Studie konnte bei 90 Kindern einen ausgezeichneten Effekt sowohl von Placebo als auch von Amitriptylin nachweisen. Amitriptylin war aber Placebo bezüglich der Schmerzen nicht überlegen, reduzierte allerdings signifikant Angstscores [359]. Andere Psychopharmaka wurden bei Kindern nicht untersucht.

Statement 7-2-3

Probiotika können bei Kindern versucht werden, insbesondere bei postenteritischer Genese des Reizdarmsyndroms oder prädominanter Diarrhö.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Zwei Studien zu Probiotika (LGG) bei Patienten mit funktionellen Bauchschmerzen zeigen keine Evidenz in der Gesamtpopulation [383, 411]. In der kleinen Subgruppe von Kindern mit RDS fanden sich bei Gawronska [383] jedoch positive Effekte. Zu anderen Probiotika gibt es keine Studien.

Statement 7-2-4

Auf einen regelmäßigen Einsatz von Analgetika und chemisch definierten Spasmolytika sollte zugunsten anderer Therapieverfahren verzichtet werden. In Ausnahmefällen können sie zur punktuellen Schmerzbekämpfung eingesetzt werden.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Für den regelmäßigen Einsatz von Analgetika oder Spasmolytika für diese Indikation gibt es keine Evidenz. Aufgrund der möglichen Risiken und der Verfügbarkeit anderer, weniger riskanter Therapieverfahren sollte darauf verzichtet werden.

Kapitel 8 – Therapie der RDS-Symptome Obstipation und Blähungen

8-1: Therapie von Obstipation und Blähungen beim RDS von Erwachsenen (AG 8)

A) Symptom Obstipation

Die folgenden Empfehlungen betreffen das Reizdarmsyndrom mit vorherrschender Obstipation (RDS-O). Eine Obstipation liegt vor bei einer Stuhlfrequenz unter 3/Woche oder bei Vorliegen einer harten Stuhlkonsistenz bei mehr als 25% der Stuhlentleerungen [14]. Weitere Symptome können die Notwendigkeit zum Pressen, das Gefühl der blockierten oder inkompletten Entleerung und/oder die Notwendigkeit der manuellen Mithilfe bei der Entleerung bei mehr als 25% der Stuhlentleerungen sein. Zur Definition des RDS siehe Kapitel 1 „Epidemiologie und Definition“. Die Abgrenzung zwischen einem RDS-O und einer funktionellen chronischen Obstipation kann dabei in der klinschen Routine im Einzelfall schwierig sein, insbesondere wenn die Patienten mit einer funktionellen Obstipation während einer schweren Obstipationsphase auch einmal über Bauchschmerzen klagen. In den folgenden Empfehlungen wird dies berücksichtigt, indem die Therapieoptionen, die auch für die chronische funktionelle Obstipation in Betracht kommen, im Rahmen der Kommentare benannt werden. Nicht eingegangen werden kann im Rahmen dieser Empfehlungen auf die Therapie spezifischer Obstipationsformen wie z.B. der Obstipation bei verzögertem Kolontransit (siehe hierzu Kapitel 3-3 „Motilitätsstörungen in Abgrenzung zum RDS“) sowie auf eine Obstipation im Rahmen einer anorektalen Entleerungsstörung.

I. Ballaststoffe (siehe auch Kapitel 5 „Ernährung“) und Laxanzien

Statement 8-1-1

Ballaststoffe in Form der wasserlöslichen Gelbildner wie z.B. Flohsamenschalen (Psyllium) sollten bei RDS-O versucht werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Mehrere Metaanalysen haben den Effekt von Ballaststoffen bei RDS analysiert [4, 400, 441, 465, 466]. Dabei wird die Analyse erschwert durch die niedrige Studienqualität (u.a. kleine Patientenzahl) vieler Studien. Zudem ist der Anteil der Patienten mit RDS-O in den Studien unterschiedlich hoch oder es ist keine Subtypen-Spezifizierung erfolgt. Die Metaanalysen sprechen für einen signifikanten Effekt von wasserlöslichen Ballaststoffen wie z.B. Psyllium (Flohsamenschalen) oder, sofern erhältlich, Ispaghula und Kalziumpolycarbophil. Dagegen erzielen, im Gegensatz zur Effektivität bei chronischer Obstipation [467], wasserunlösliche Ballaststoffe wie z.B. Weizenkleie keine signifikante Besserung der RDS-Symptomatik und induzieren häufiger Blähbeschwerden [3]. Für weitere Details siehe Kapitel 5 „Ernährung“.

Statement 8-1-2

Osmotische Laxanzien vom Macrogoltyp können bei RDS-O gegeben werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Insbesondere bei Auftreten von Blähungen unter Ballaststofftherapie sollten Macrogol-Präparate verwendet werden. Die Effektivität von Macrogol ist bei der chronischen Obstipation durch eine Metaanalyse gesichert [467]. Für das RDS-O liegt nur eine kleine Studie bei Jugendlichen vor. Macrogol verbesserte die Defäkationsfrequenz, hatte aber keinen Effekt auf die Schmerzintensität [468]. Daher kann trotz der nachgewiesenen Effektivität von Macrogol in der Therapie der chronischen Obstipation für das RDS-O nur ein Evidenzgrad B ausgesprochen werden.

Statement 8-1-3

Neben Macrogol können bei RDS-O auch andere osmotische oder stimulierende Laxanzien versucht werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Bezüglich Laxanzien gibt es nur Untersuchungen zur Therapie der chronischen Obstipation. Gemäß einer Metaanalyse aus

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

2005 gibt es gute Evidenz für eine Therapie mit Macrogol und eine ausreichende Evidenz für Laktulose [467]. Die Datenlage zu weiteren Laxantien (z.B. Senna-Präparate, Bisacodyl, Natriumpicosulfat) ist zwar spärlich [467, 469], an ihrer Wirksamkeit kann aber aus klinischer Sicht kein Zweifel bestehen. Die typischen Nebenwirkungen z.B. in Form von Blähungen bei Laktulose oder krampfartigen Bauchschmerzen bei den stimulierenden Laxantien können zur Verschlechterung der Begleitsymptomatik des Patienten mit RDS-O führen. Daher wird von einer Verwendung von Laktulose bei RDS-O eher abgeraten.
Mit Ausnahme der oben erwähnten Studie zur Macrogol-Therapie liegen keine kontrollierten Daten zu Therapien des RDS-O mit anderen Laxanzienarten vor. Allerdings wiesen die Studien zur Obstipationstherapie mit Macrogol und Laktulose stets einen größeren Anteil von Patienten mit RDS-Symptomen (Schmerz, Blähungen) auf. Jedoch nur die Studie von Medoff u. a. [470] hat protokollgemäß Patienten mit RDS-O (7/43) in eine offene Dosisfindungsstudie zur Obstipationstherapie mit Natriumphosphattabletten eingeschlossen. Insgesamt sollten aufgrund der eingeschränkten Datenlage und der Effektivität der alternativen Therapieoptionen andere Laxanzien nur in Ausnahmefällen zur Therapie des RDS-O verwendet werden.

II. Prokinetika und Sekretagoga

Statement 8-1-4

Prucaloprid kann in therapierefraktären Fällen zur Therapie des RDS-O aufgrund der nachgewiesenen Effektivität bei chronischer Obstipation versucht werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Für den 5-HT4-Agonisten Tegaserod liegen mehrere große placebokontrollierte, randomisierte Studien sowie Metaanalysen vor mit Wirkungsnachweis zur Therapie des RDS-O und der chronischen Obstipation [442, 465]. 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 Prucaloprid liegen zwar keine Studien zur Therapie des RDS-O vor, Prucaloprid erwies sich aber in mehreren großen placebokontrollierten Studien als effektiv in der Therapie der chronischen Obstipation [471–473]. Daher ist eine Empfehlung Grad B für das RDS-O möglich, wenn Ballaststoffe/Macrogol, Phytopharmaka oder Probiotika/Antibiotika nicht effektiv sind.
Eine generelle Effektivität von 5-HT4-Agonisten in der Therapie des RDS-O und der chronischen Obstipation ist nicht gesichert, da sich die 5-HT4-Agonisten Cisaprid und Renzaprid hier nicht effektiv zeigten [442].
Zudem ist Cisaprid aufgrund von Nebenwirkungen (potenziell tödliche Herzrhythmusstörungen aufgrund von QT-Zeit-Verlängerung sowie Cytochrom-P450-Interaktionen) nicht mehr erhältlich. Renzaprid ist nicht zugelassen; ob eine Weiterentwicklung erfolgt, ist unklar.

Statement 8-1-5

Domperidon, ein Dopamin-2-Rezeptor-Agonist, sollte aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse derzeit nicht zur Therapie des RDS-O verwendet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Dopamin-2-Rezeptor-Agonisten stellen derzeit keine Therapieoption beim RDS-O und der chronischen Obstipation dar, da 2 der 3 publizierten Studien keinen Effekt im Vergleich zu Placebo bei RDS fanden. Zudem ist die Qualität der publizierten Studien niedrig und erfolgte keine Subtypisierung [474–476].

Statement 8-1-6

Lubiproston, ein Chloridkanal-Aktivator, kann unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit zur Therapie des RDS-O eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Lubiproston ist zur Therapie des RDS-O und der chronischen Obstipation geeignet [477–479]. Bezüglich RDS-O wurden in 2 Phase-III-Studien 1171 Patienten mit 2×8 µg Lubiproston oder Placebo behandelt. Ein Ansprechen (moderate oder deutliche Besserung über mindestens 2 der 3 Therapiemonate!) auf Lubiproston zeigte sich bei 17,9% der Patienten im Vergleich zu 10,1% unter Placebo ($p < 0{,}001$). Als Nebenwirkung der Therapie tritt gehäuft Übelkeit auf. Derzeit ist Lubiproston aber nur über internationale Apotheke erhältlich (Zulassung in den USA und in der Schweiz), sodass es aktuell nur in Einzelfällen empfohlen werden kann. Der Zulassungsantrag für Europa wurde unter Angabe von „strategischen Gründen“ im September 2009 zurückgezogen.

III. Medikamente zur Beeinflussung der Kolonflora (Antibiotika/Probiotika)

Statement 8-1-7

Nicht resorbierbare Antibiotika (z.B. Rifaximin, Neomycin) sollten bei Patienten mit RDS-O eher nicht gegeben werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Für die nicht resorbierbaren Antibiotika Neomycin [447, 480] und Rifaximin [481, 482] liegen positive placebokontrollierte Studien zur Therapie des Reizdarmsyndroms vor. In diese Studien wurden auch Patienten mit RDS-O eingeschlossen. Eine Subanalyse der RDS-Studie mit Neomycin ergab Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein Methan-produzierender Darmbakterien und dem Vorliegen eines RDS-O [447]. Zudem war die Effektivität von Neomycin bei dieser Patientengruppe erhöht. Ein Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung stellt keine Vorraussetzung für die Wirksamkeit von Antibiotika beim RDS dar [480, 481].
Trotz obiger Studien ist die Konsensus-Konferenz der Meinung, dass Antibiotika nur mit Zurückhaltung bei Patienten mit RDS zur Therapie eingesetzt werden sollten. Die Bedenken gegenüber einer Therapie mit Antibiotika sowie das Fehlen von Stu-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

dien mit ausschließlicher Therapie von Patienten mit RDS-O begründet auch die Abstufung der Empfehlungsstärke.

Statement 8-1-8

Probiotika können bei Patienten mit RDS-O versucht werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Für Probiotika liegen mehrere positive Metaanalysen zur RDS-Therapie vor [376, 444, 483, 484]. Allerdings sind in diese Metaanalysen Studien mit einer Vielzahl verschiedener Bakterienarten, Multispeziestherapien sowie verschiedenste Bakteriendosierungen eingegangen, was die Bewertung beeinträchtigt und zur Abstufung der Empfehlungsstärke geführt hat. Außerdem fehlt in fast allen Studien eine Responderdefinition, wie sie für moderne Arzneimittelprüfungen verlangt wird und bei chemisch definierten Substanzen verwendet wurde. (Für Details siehe Kapitel 5 „Ernährung".)

IV. Phytopharmaka

Statement 8-1-9

Die Pflanzenmixtur STW-5 kann bei RDS-O versucht werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Für das Phytopharmakon STW-5, ein Gemisch aus 9 Pflanzenextrakten, liegt eine deutsche Multicenterstudie zur Effektivität beim RDS vor [485]. In dieser Studie wurden auch RDS-O-Patienten mit eingeschlossen. Eine getrennte Analyse für die Patienten mit RDS-O erfolgte nicht (→ Evidenzgrad B).

Statement 8-1-10

Sonstige Phytotherapeutika/Kräutermischungen sind mit wenigen Ausnahmen bei RDS-O nicht effektiv und sollten daher eher nicht verwendet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Sallon et al. berichten über eine Wirksamkeit des tibetanischen Phytopharmakons Padma Lax [486]. Padma Lax stellt ein Gemisch aus 15 Pflanzenextrakten (u.a. Anthrachinon-haltig!) und Mineralien (u.a. Natriumsulfat und Magnesium!) und ist rezeptfrei in der Schweiz erhältlich. Bensoussan et al. 1998 [487] verglichen ein chinesisches „Standard-Pflanzen-Präparat" (Gemisch aus 20 Pflanzenextrakten) mit einem indivdualisierten chinesischen Pflanzen-Gemisch und Placebo bei RDS-Patienten. In die Studie wurden auch Patienten mit RDS-O aufgenommen. Das chinesische Standard-Gemisch und weniger ausgeprägt das individualisierte Gemisch besserten einen RDS-Summenscore, in den u.a. das Symptom Obstipation einging. Gemäß einem Review und einer Metaanalyse zur Herbaltherapie sind ansonsten chinesische Kräutermischungen bei RDS-O nur qualitativ unzureichend untersucht oder ineffektiv [462]. Die Qualität der Studien erlaubt nur einen Evidenzgrad B.

V. Weitere Medikamente zur Behandlung von RDS-O

Statement 8-1-11

Spasmolytika können auch zur Therapie von Patienten mit RDS-O eingesetzt werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Mehrere Metaanalysen belegen einen Wirkungsnachweis für Spasmolytika (inkl. Pfefferminzöl-Präparate) in der Therapie des Reizdarmsyndroms [441, 461, 465, 466, 488]. In diese Metaanalysen sind jedoch Studien mit einer Vielzahl verschiedener Spasmolytika eingegangen, die zudem zum Großteil in Deutschland nicht zugelassen sind. Eine spezifische Empfehlung von Spasmolytika zur Therapie des RDS-O wird weiter erschwert durch die Tatsache, dass in die zumeist bereits länger zurückliegenden Studien nur vereinzelt RDS-O-Patienten eingeschlossen wurden und/oder keine Differenzierung in RDS-Subtypen erfolgte. Dennoch zeigen mehrere Studien, dass Spasmolytika auch beim RDS-O effektiv sein können [433, 489, 490].
Von den in Deutschland erhältlichen chemisch definierten Spasmolytika sind nur Mebeverin und Butylscopolamin in placebokontrollierten Studien beim Reizdarmsyndrom untersucht worden. Während in Beobachtungsstudien ein Ansprechen auf Mebeverin beim RDS in bis zu 70% sowie in Vergleichsstudien mit chemisch differenten Spasmolytika eine vergleichbare Effektivität angegeben wird [491, 492], war Mebeverin in der einzigen placebokontrollierten Studie bei sehr kleiner Fallzahl nicht wirksamer als Placebo [493]. Schäfer und Ewe [433] untersuchten in einer placebokontrollierten Multicenterstudie in Deutschland Butylscopolamin (± Paracetamol) bei 712 RDS-Patienten (≈ 20% RDS-O; RDS-Definition nicht nach etablierten Studienkriterien). Butylscopolamin (± Paracetamol) war dabei signifikant besser wirksam als Placebo („global response"), wobei jedoch keine statistische Auswertung bez. der Patienten mit RDS-O bzw. des Symptoms Obstipation erfolgte.

Statement 8-1-12

SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität, versucht werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar
Metaanalysen belegen die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva und SSRI in der Therapie des Reizdarmsyndroms [465, 466]. Wie bei zahlreichen Metaanalysen zur Therapie der RDS sind auch in diese Metaanalysen verschiedene (Wirk-) Substanzen gepoolt eingegangen, wodurch die Empfehlung einer spezifischen Substanz erschwert wird.
Zur Therapie des (schmerzhaften) RDS-O sollten SSRI den trizyklischen Antidepressiva vorgezogen werden, da trizyklische Antidepressiva aufgrund ihrer anticholinergen (Neben-)Wirkung eine Obstipation verstärken können. Trotz nachgewiesener Effektivität stellen diese Medikamente aufgrund des Nebenwirkungsrisikos Reservemittel dar. Positive Studien mit RDS-O-Patienten (bei geringer Patientenzahl) liegen vor für Fluoxetin und Paroxetin [403, 494]. Die Substanzen werden

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

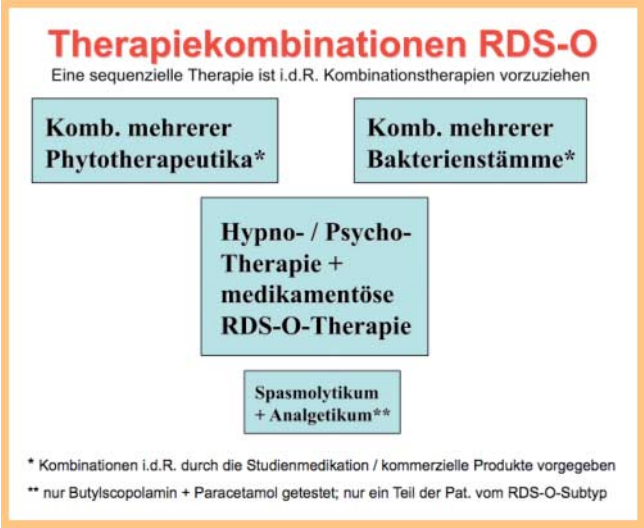

Abb. 8-1 Möglichkeiten der Kombinationstherapien bei RDS mit Obstipation.

dabei generell niedriger dosiert als in der Therapie der Depression. Für weitere Details siehe Kapitel 6 „Psyche".

Möglichkeiten der Kombinationstherapien bei RDS mit Obstipation:
Möglichkeiten der Kombinationstherapien bei RDS mit Obstipation sind in ▶ **Abb. 8-1** dargestellt.

B) Symptomkomplex „Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz"

Die meisten RDS-Patienten klagen auch über Beschwerden aus dem Bereich „Blähungen/Meteorismus/Flatulenz/abdominelle Distension". Nicht selten werden diese Beschwerden sogar als das am meisten beeinträchtigende Symptom beschrieben. Daneben gibt es auch Patienten, bei denen die Blähbeschwerden als einziges Symptom vorliegen („funktionelle Blähungen").
Dem Gefühl von Blähungen können verschiedene Mechanismen zugrunde liegen [495]. 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 Aufteten einer abdominellen Distension pathologische Reflexmechanismen (in dieser Studie einhergehend mit minimaler Gasretention im Dickdarm) mit inappropiatem Tiefertreten des Zwerchfells und Tonusverlust der Bauchwandmuskulatur mit ventro-kaudaler Redistribution des Darmes eine Rolle [496].

Eine weitere Gruppe von RDS-Patienten klagt trotz normalen Gastransports und ohne objektivierbare abdominelle Distension bei Luftinsufflation im Bereich des Dünn- oder Dickdarms über Blähbeschwerden [497]. Als Mechanismus wird hier eine Hypersensitivität des Darmes für Dehnung angenommen, wie sie in Studien mit Ballondehnung des Darmes 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 [495]. Bei RDS-Patienten mit (z.B. durch Dehungsmessstreifen) objektivierter abdomineller Distension fanden sich vermehrt Patienten mit RDS-O und häufig eine viszerale Hyposensitivität. Bei den Patienten mit Blähbeschwerden ohne abdominelle Distension lag dagegen häufiger ein RDS-D sowie eine viszerale Hypersensitivität vor.
Das Erstellen von Therapieempfehlungen für Patienten mit Blähbeschwerden wird durch eine Reihe von Gründen erschwert: Nur wenige Studien befassen sich isoliert mit der Therapie von Blähbeschwerden, 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. Zudem werden in den Studien entweder nur einzelne Symptome des Formenkreises „Blähbeschwerden" (Blähungen, abdominelle Distension, Meteorismus, Flatulenz) angegeben oder die einzelnen Symptome werden zu einem Summenscore zusammengefasst oder unterschiedliche Definitionen für „Blähungen", „Meteorismus" und „Flatulenz" verwendet. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben sich daher bei der Erstellung der Statements darauf geeinigt, die Symptomatik zu einem Beschwerdekomplex „Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz" zusammenzufassen und Therapieempfehlungen jeweils für den „gesamten" Beschwerdekomplex anzugeben.

Statement 8-1-13

Eine effektive medikamentöse Therapie der Obstipation bzw. der Diarrhö des RDS-Patienten kann auch die Beschwerden aus dem Symptombereich Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz bessern.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
In zahlreichen Studien zur Therapie des Reizdarmsyndroms bzw. seiner Subtypen wurde neben der Effektivität der Therapie auf das Hauptsymptom „Obstipation" bzw. „Diarrhö" auch die Effektivität bez. der Wirksamkeit bei Blähungen, abdomineller Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz untersucht. Hierbei zeigte sich, dass eine effektive Therapie des RDS-Hauptsymptoms Obstipation bzw. Diarrhö auch zu einer Verbesserung der Symptome Blähungen, abdominelle Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz führen kann.
Eine Besserung von Blähungen, abdominelle Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz ist, neben den in den folgenden Statements spezifisch genannten Substanzen, beschrieben für Ballaststoffe [498], Spasmolytika [499], 5-HT4-Agonisten wie Tegaserod [500] sowie für den Chloridkanal-Aktivator Lubiproston bei chronischer Obstipation [478]. Da der 5-HT3-Antagonist Alosetron trotz nachgewiesener Effektivität in der Therapie des RDS-D (Diarrhö, Schmerz) zu keiner Besserung von Blähbeschwerden geführt hat [456, 459, 501], kann jedoch

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

nicht von einer generellen Effektivität einer RDS-Medikation auf die Symptome Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz ausgegangen werden. Insbesondere bei einer Therapie mit (wasserunlöslichen) Ballaststoffen ist zudem auch auf die Möglichkeit einer Induktion von Blähbeschwerden zu achten [405].

VI. Medikamente zur Beeinflussung der Kolonflora

Statement 8-1-14

Eine Therapie mit Probiotika kann zur Besserung von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz führen.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar

Zur Therapie von Blähungen, abdomineller Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz mit Probiotika gibt es positive Studienergebnisse bei jedoch zumeist geringer Studienqualität (→ Herabstufung der Empfehlungsstärke; Übersicht bei Brenner 2009 [376], Hoveyda 2009 [483]). Dabei kann jedoch nicht von einer generellen Wirksamkeit von Probiotika ausgegangen werden. Von den in Deutschland erhältlichen Probiotika gibt es positive Studienergebnisse zu einem Kombinationspräparat aus Autolysat und Zellfragmenten von Escherichia coli (DSM 17252) and Enterococcus faecalis (DSM 16440), zu E. coli Nissle 1917 (nur retrospektive Daten), zu der einer Kombinationsmischung bestehend aus B. longum, B. infantis, B. breve, L. acidophilus, L. plantarum, L. bulgaricus, S. thermophilus (nur als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich) und zu der Kombination Bifidobacterium animalis ssp. lactis DN-173010, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus (in einem kommerziellen Joghurt enthalten) [378, 392, 502, 503]. In einer weiteren kleinen Studie besserte Lactobacillus casei Shirota (in einem kommerziellen Trink-Joghurt) die Passage von Wind, nicht aber das Gefühl der Blähungen (oder die RDS-Symptomatik) bei Patienten mit RDS-Symptomen (RDS-O, RDS-D, RDS mit wechselndem Stuhlverhalten (RDS-A) und einem pathologischem Laktulose-Atemtest (als Hinweis auf bakteriellen Dünndarmüberwuchs) [387]. Weitere Details sind im Kapitel 5 „Ernährung“ nachzulesen.

Statement 8-1-15

Eine Therapie mit dem nicht resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin kann in therapierefraktären Fällen zur Behandlung von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]

Kommentar

Randomisiert kontrollierte Studiendaten liegen zur Therapie dieser Beschwerdesymptomatik mit dem nicht resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin vor [481, 482]. In der placebokontrollierten Studie von Sharara et al. besserte Rifaximin die Beschwerden bei 41,3% gegenüber 22,9% unter Placebo. Der signifikante Unterschied zu Placebo blieb auch nach Ende der Therapie erhalten, eine persistierende Besserung fand sich aber nur bei 28,6% (Rifaximin) bzw. 11,5% (Placebo). Der Erfolg einer antibiotischen Therapie beweist dabei nicht das Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedelung als Ursache der Beschwerden und das Vorliegen eines pathologischen Atemtests stellt keine Vorraussetzung für die Wirksamkeit der Therapie dar.
Trotz obiger Studien ist die Konsensus-Konferenz der Meinung, dass Antibiotika nur mit Zurückhaltung bei Patienten mit RDS zur Therapie eingesetzt werden sollten. Die Bedenken gegenüber einer Therapie mit Antibiotika bei RDS-Patienten begründet auch die Abstufung der Empfehlungsstärke.

VII. Phytopharmaka

Statament 8-1-16

Phytopharmaka können zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar

Eine spezifische Studie zur Therapie von Blähungen, abdomineller Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz durch Phytopharmaka liegt nicht vor. In der Therapiestudie mit STW5 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom wurde auch über eine Besserung von Beschwerden aus diesem Symptomkomplex berichtet [485]. Auch in der Studie zur Therapie des RDS-O mittels der tibetanischen Kräuterlösung Padma Lax (in der Schweiz erhältlich) wird eine signifikante Besserung von Blähbeschwerden („Flatulenz“) angegeben [486]. Eine Therapie aus der traditionellen chinesischen Medizin mit einem „chinesischen Standard Pflanzenprodukt“ bei RDS-Patienten führte zu einer signifikanten Besserung eines Summenscores, in den auch Blähbeschwerden mit eingingen [487]. Da keine der Studien spezifisch Blähbeschwerden untersuchte, wurde nur der Evidenzgrad B vergeben.

VIII. Weitere Medikamente zur Behandlung von Blähungen

Statement 8-1-17

Cholinergika/Parasympatikomimetika sollten nicht zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz verordnet werden.
[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar

Basierend auf der Theorie der Transportstörung mit Distension des Darmes als Ursache von Blähbeschwerden bei RDS-Patienten wurden Cholinergika/Parasympatikomimetika therapeutisch versucht. In einer Pilotstudie konnte mittels intravenöser Gabe eine Beschwerdebesserung erzielt werden [504]. In einer nachfolgenden randomisiert-kontrollierten Studie mit oraler Gabe zeigte sich jedoch kein signifikanter Therapieeffekt [505], sodass diese Medikamentengruppe derzeit nicht verordnet werden sollte.

Statement 8-1-18

Für entschäumende Substanzen (Simethikon, Dimethikon) liegen keine Daten zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz beim Reizdarmsyndrom vor. Aufgrund der positiven Effekte auf diese Symptome in Studien bei Dyspepsie und akuter Enteritis kann jedoch ein Behandlungsversuch unternommen werden.
[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Kommentar
Studien zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz bei RDS-Patienten mit Carminativa wie Simethikon oder Dimethikon liegen nicht vor. In einer placebokontrollierten Studie zur Therapie der funktionellen Dyspepsie war Simethikon effektiv in der Besserung eines Gesamtscores unter Einschluss von Blähbeschwerden [506]. Auch bei Patienten mit akuter Enteritis konnten Blähbeschwerden/abdominelle Distension unter einer Kombinationstherapie mit Simethikon und Loperamid am effektivsten behandelt werden [507].

Statement 8-1-19

Eine Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz mit Pankreasenzymen soll bei RDS nicht erfolgen.
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↓ ↓, starker Konsens]

Kommentar
Zur Therapie von Blähungen mittels Pankreas-Enzymen liegt – bei Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz – nur eine Studie bei gesunden jungen Menschen vor, die unter Enzymgabe weniger dyspeptische Beschwerden nach Genuss einer fettreichen Mahlzeit aufwiesen [508].

Statement 8-1-20

Analgetika sollten nicht zur Behandlung von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz gegeben werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, starker Konsens]

Kommentar
Nur eine Studie untersuchte systematisch eine medikamentöse analgetische (Kombinations-)Therapie des RDS [433]. Mehr Patienten sprachen zwar auf eine Therapie mit Butylscopolamin plus Paracetamol als auf eine Monotherapie mit diesen Substanzen an. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und dem Spasmolytikum als Monosubstanz. Butylscopolamin (± Paracetamol) war signifikant wirksamer als Placebo, nicht jedoch das Analgetikum allein. Zudem wurde in der Studie nicht spezifisch auf den Symptomkomplex Blähungen/abdominelle Distension/Meteorismus/Flatulenz eingegangen. Der absolute Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit Blähbeschwerden zum Ende der Therapie war jedoch zwischen den Gruppen sehr gering (3%).

Statement 8-1-21

Trizyklische Antidepressiva und SSRI sollten eher nicht zur Therapie von (schmerzlosen) Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz verordnet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]

Kommentar
Die Datenlage zur Effektivität von trizyklischen Antidepressiva oder SSRIs bei Blähbeschwerden ist widersprüchlich. In der Studie von Tack et al. [509] zeigte sich eine Besserung (Intensität der Blähbeschwerden, Intensität der schwersten Episode mit Blähbeschwerden, Zahl der Tage mit Blähbeschwerden) durch Gabe des SSRIs Citalopram. Bezüglich Fluoxetin liegt ein positive und eine negative Studie vor [494, 510]. Paroxetin zeigte keine Effektivität, das trizyklische Antidepressivum Doxepin eine nicht signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo [403, 511].

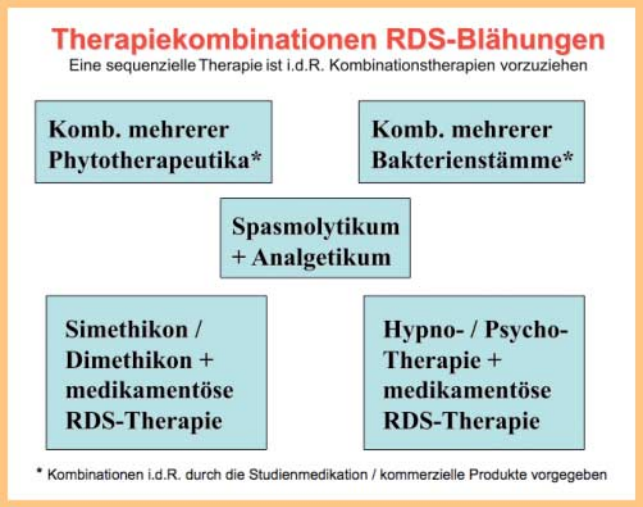

Abb. 8-2 Möglichkeiten der Kombinationstherapien bei RDS mit Blähungen.

Kombinationstherapien bei RDS mit Blähungen:
Möglichkeiten der Kombinationstherapien bei RDS mit Blähungen sind in ▶ **Abb. 8-2** dargestellt.

8-2: Therapie von Obstipation und Blähungen bei Kindern mit RDS (AG 9)

Statement 8-2-1

Macrogol sollte für die Therapie der Obstipation im Rahmen des RDS versucht werden. Andere Laxantien sollten eher nicht verwendet werden.
[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

Kommentar
Für die Therapie der Obstipation im direkten Zusammenhang mit RDS bei Kindern gibt es keine Studien. Allerdings wurden viele Untersuchungen zur Therapie der funktionellen chronischen Obstipation bei Kindern publiziert. Macrogol ist das für die Therapie der Obstipation bei Kindern am besten in Studien untersuchte Medikament [512]. Insofern kommt es auch für die Behandlung der Obstipation im Rahmen des RDS am ehesten infrage.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

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

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

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

▼

Die ▶ **Tab. A-1** 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.

Appendix II: Beispiele von Substanzen in der Entwicklung oder von Substanzen aus anderen Indikationen zum potenziellen Einsatz beim 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. In der ▶ **Tab. A-2** sind verschiedene Beispiele für Substanzen aufgeführt, die sich entweder als neue Wirkstoffe in der direkten Entwicklung für die RDS-Therapie befinden (z. B. Linaclotid, Ramosetron, etc.) oder die bereits für andere Indikationen zugelassen sind und sich in Studien als zumindest potenziell wirksam beim RDS erwiesen haben (z. B. Clonidin, Melatonin). Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Tab. A-2 Beispiele von Substanzen in der Entwicklung für das RDS oder von Substanzen aus anderen Indikationen zum potenziellen Einsatz beim RDS.

Zielsystem	Rezeptor-Aktivität	Substanzen, z. B.	humane physiologische Effekte	potenzielle RDS-Indikation	Entwicklungsstand
Serotonin-Rezeptor-System	5-HT_4-Agonisten	Prucaloprid [473] ATI-7505 [513] Velusetrag [514]	beschleunigen Transit, steigern Sekretion	RDS-Obstipation	*Prucaloprid:* zugelassen in D für Obstipation, *übrige:* Phasen II–III
	5-HT_3-Antagonisten	Cilansetron, Ramosetron [443] Alosetron Ondansetron	reduzieren Motilität, Sensitivität und Sekretion, steigern Compliance	RDS-Diarrhö	*Alosetron:* zugelassen für RDS in den USA; Ondansetron: Off-Label, zugelassen in D *übrige:* Phase III
	5-HT_3-Partial-Agonisten	MKC-733 [515]	beschleunigt Transit	RDS-Obstipation	Phase II
Serotonin-Transporter-System	SSRI/SNRI	z. B. Venlafaxin [516]	reduzieren Sensitivität und Tonus, steigern Compliance	RDS	Off-Label, zugelassen in D
cholinerges System	selektive M_3-Antagonisten	Darifenacin [517]	reduzieren Motilität	RDS-Diarrhö	Off-Label, zugelassen in D
α-adrenerges System	α_2-Agonisten	Clonidin [518]	reduzieren Sensitivität und Tonus, steigern Compliance	RDS-Diarrhö	Off-Label, zugelassen in D
β-adrenerges System	β3-Rezeptor-Agonist	Solabegron [519]	hemmt die Kontraktilität der Darmmuskulatur	RDS (Diarrhö?)	Phase II
Opioid-System	periphere μ-Opioid Antagonisten	Alvimopan [520] Methylnaltrexon	beschleunigen Transit	RDS-Obstipation	*Methyl-naltrexon:* Off-Label, zugelassen in D, *Alvimopan:* Off-Label, zugelassen in den USA
	κ-Opioidagonist	Asimadoline [435, 521]	reduzieren Sensitivität	RDS	Phase III
Benzodiazepin	2,3-Benzodiazepin-Rezeptor	Dexofisopam [522]	steigert Stuhlkonsistenz und reduziert Stuhlfrequenz	RDS-Diarrhö	Phase II–III
Melatonin	Rezeptor?	Melatonin [523]	reduziert RDS-Schmerzen	RDS	Off-Label, zugelassen in D
Somatostatin	Somatostatin-Rezeptor-Agonist	Octreotid	verlangsamt Transit, reduziert Sekretion	RDS-Diarrhö	Off-Label, zugelassen in D
Neurokinin	Neurokinin-Antagonisten 1 und 2	Ezlopitant Nepadutant	reduzieren viszeralen Schmerz (NK_1) und Motilität (NK_2)	RDS	Phase II
Chlorid-Kanal	Chlorid-Kanal-Aktivator	Lubiproston [524]	verstärkt Sekretion, beschleunigt Transit, verbessert RDS-O-Symptome	RDS-Obstipation	zugelassen in den USA und der Schweiz
	Chlorid-Kanal-Inhibitor	Crofelmer [525]	reduziert sekretorische Diarrhö	RDS-Diarrhö	Zulassung in den USA beantragt
Guanylat-Cyclase C	Guanylat Cyclase C-Agonist	Linaclotid [526, 527].	verstärkt Sekretion, beschleunigt Transit, reduziert Sensitivität	RDS-Obstipation	Phase III
Gallensäuren	luminaler Inhalt	Chenodeoxycholat [528]	Beschleunigt Transit und verstärkt Sekretion	RDS-Obstipation	Off-Label, zugelassen in D
anti-inflammatorisch	mukosales Immunsystem	Mesalazin [529]	antiinflammatorisch	RDS (mit erhöhter Immunaktivität)	Off-Label, zugelassen in D
Mastzellen	Mastzellstabilisator	Ketotifen [530]	reduziert Sensitivität	RDS	Off-Label, zugelassen in D

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Appendix III: Ältere Diagnose-Kriterien des RDS

▼

Die Manning-Kriterien [10]

- 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
- Diarrhö mit Schleimbeimengungen in mehr als 25% der Zeit

Die Kruis-Kriterien [11]

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

A: Fragen, die vom Patienten ausgefüllt werden.

Frage	Score
1. Sind Sie hier wegen Ihrer Bauchschmerzen? Leiden Sie unter Blähungen? Leiden Sie an unregelmäßigem Stuhlgang?	+ 34
2. Leiden Sie unter diesen Beschwerden seit mehr als 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 > 10000 / cm^3	–50
4. Hämoglobin – < 12% bei Frauen – < 14% bei Männern	–98
5. Anamnestisch Blut im Stuhl	–98

Die Rom-I-Kriterien [12]

Drei 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 [13]

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 [14]

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein[6] in Assoziation mit *mindestens 2* der folgenden Faktoren:

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation[7],
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz[7],
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz[7].

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag),
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig),
3. mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen,
4. gesteigerter Stuhldrang,
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung,
6. peranaler Schleimabgang,
7. Blähungen oder Gefühl der abdominellen Distension.

[6] 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.

[7] Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen 3 Monate, und die Symptome müssen mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben.

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Literatur

1 *Hotz J, Enck P, Goebell H et al.* Consensus report: irritable bowel syndrome – definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol 1999; 37: 685–700
2 *Spiller R, Aziz Q, Creed F et al.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007; 56: 1770–1798
3 *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
4 *Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104 (Suppl 1): S1–S35
5 *Rome Foundation.* Guidelines – Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15: 307–312
6 Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) - Fassung 2005/2006+ Domäne 8 (2008). Berlin: Ä.Z.Q. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2008. www.delbi.de
7 *Kunz R, Burnand B, Schünemann HJ.* Das GRADE-System. Der Internist 2008; 49: 673–680 DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00108-008-2141-9
8 *Phillips B, Ball C, Sackett D. et al.* Oxford-Centre for Evidence Based Medicine – Levels of Evidence and Grades of Recommendation 2001
9 *Talley NJ.* Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13: 371–384
10 *Manning AP, Thompson WG, Heaton KW et al.* Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978; 2: 653–654
11 *Kruis W, Thieme C, Weinzierl M et al.* A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. Gastroenterology 1984; 87: 1–7
12 *Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA et al.* Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. Gastroenterol Int 1989; 2: 92–95
13 *Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al.* Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45 (Suppl 2): II43–II47
14 *Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al.* Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1480–1491
15 *Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR et al.* Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 457–460
16 *Thompson WG.* Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. Gut 1984; 25: 1089–1092
17 *Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ et al.* Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. Gut 1990; 31: 77–81
18 *Rao KP, Gupta S, Jain AK et al.* Evaluation of Manning's criteria in the diagnosis of irritable bowel syndrome. J Assoc Physicians India 1993; 41: 357–358, 363
19 *Jeong H, Lee HR, Yoo BC et al.* Manning criteria in irritable bowel syndrome: its diagnostic significance. Korean J Intern Med 1993; 8: 34–39
20 *Zighelboim J, Talley NJ.* What are functional bowel disorders? Gastroenterology 1993; 104: 1196–1201
21 *Lacy BE, Lee RD.* Irritable bowel syndrome: a syndrome in evolution. J Clin Gastroenterol 2005; 39: S230–S242
22 *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
23 *Da Costa JM.* Mucous enteritis. Am J Med Sci 1871; 62: 321–338
24 *Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D.* Irritable bowel syndrome. Lancet 1997; 350: 1691–1695
25 *Bockus HL, Bank J, Wilkinson SA.* Neurogenic mucous colitis. Am J Med Sci 1928; 176: 813–829
26 *Ryle JA.* Chronic spasmodic afflictions of the colon. Lancet II 1928; 212: 1115–1119
27 *Smits BJ.* The irritable bowel syndrome. Practitioner 1974; 213: 37–46
28 *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
29 *Drossman DA, McKee DC, Sandler RS et al.* Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1988; 95: 701–708
30 *Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB et al.* Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1990; 98: 293–301
31 *Drossman DA.* Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? Am J Med 1999; 107: 41S–50S
32 *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
33 *Locke3rd GR, Weaver AL, Melton3rd LJ et al.* Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. Am J Gastroenterol 2004; 99: 350–357
34 *Jones R, Lydeard S.* Irritable bowel syndrome in the general population. BMJ 1992; 304: 87–90
35 *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
36 *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
37 *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
38 *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
39 *Icks A, Haastert B, Enck P et al.* Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: a population-based study. Z Gastroenterol 2002; 40: 177–183
40 *Badia X, Mearin F, Balboa A et al.* Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. Pharmacoeconomics 2002; 20: 749–758
41 *Saito YA, Talley NJ, L JM et al.* The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. Neurogastroenterol Motil 2003; 15: 687–694
42 *Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA et al.* Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 935–942
43 *Hungin AP, Chang L, Locke GR et al.* Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1365–1375
44 *Minocha A, Johnson WD, Abell TL et al.* Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. Dig Dis Sci 2006; 51: 446–453
45 *Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K et al.* Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. Am J Gastroenterol 2004; 99: 370–376
46 *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
47 *Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS et al.* Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe irritable bowel syndrome: clinical efficacy, tolerability, feasibility. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 899–906
48 *Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI et al.* Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2550–2561
49 *Sabate JM, Veyrac M, Mion F et al.* Relationship between rectal sensitivity, symptoms intensity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 484–490
50 *Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL et al.* Reports of „satisfactory relief" by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1057–1065
51 *Bray BD, Nicol F, Penman ID et al.* Symptom interpretation and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Br J Gen Pract 2006; 56: 122–126

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

52 *Drossman DA, Li Z, Toner BB et al.* Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. Dig Dis Sci 1995; 40: 986–995
53 *Sperber AD, Carmel S, Atzmon Y et al.* Use of the Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) in a study of patients with the irritable bowel syndrome and fibromyalgia. Am J Gastroenterol 2000; 95: 995–998
54 *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
55 *Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ et al.* An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 947–954
56 *Karling P, Danielsson A, Adolfsson R et al.* No difference in symptoms of irritable bowel syndrome between healthy subjects and patients with recurrent depression in remission. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 896–904
57 *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
58 *Posserud I, Syrous A, Lindstrom L et al.* Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. Gastroenterology 2007; 133: 1113–1123
59 *Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD et al.* Predictors of patient-assessed illness severity in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2536–2543
60 *Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S et al.* Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 553–559
61 *Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA.* Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 717–725
62 *Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD et al.* Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1538–1551
63 *Camilleri M, Mangel AW, Fehnel SE et al.* Primary endpoints for irritable bowel syndrome trials: a review of performance of endpoints. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 534–540
64 *Whitehead WE, Burnett CK, Cook3rd EW et al.* Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. Dig Dis Sci 1996; 41: 2248–2253
65 *Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A et al.* Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 1097–1103
66 *Dean BB, Aguilar D, Barghout V et al.* Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. Am J Manag Care 2005; 11: S17–S26
67 *Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A et al.* The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology 2000; 119: 654–660
68 *Frank L, Kleinman L, Rentz A et al.* Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. Clin Ther 2002; 24: 675–689; discussion 674
69 *Halder SL, Locke3rd GR, Talley NJ et al.* Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 233–242
70 *Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L et al.* Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. Ann Intern Med 2001; 134: 860–868
71 *Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S et al.* Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 547–552
72 *Borgaonkar MR, Irvine EJ.* Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. Gut 2000; 47: 444–454
73 *Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO et al.* Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. Dig Dis Sci 1998; 43: 400–411
74 *Chassany O, Marquis P, Scherrer B et al.* Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. Gut 1999; 44: 527–533
75 *Stewart AL, Hays RD, WareJr JE.* The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. Med Care 1988; 26: 724–735
76 *McHorney CA, WareJr JE, Lu JF et al.* The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care 1994; 32: 40–66
77 *WareJr JE, Sherbourne CD.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30: 473–483
78 *Liss JL, Alpers D, WoodruffJr RA.* The irritable colon syndrome and psychiatric illness. Dis Nerv Syst 1973; 34: 151–157
79 *Young SJ, Alpers DH, Norland CC et al.* Psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. Practical implications for the primary physician. Gastroenterology 1976; 70: 162–166
80 *Lydiard RB, Fossey MD, Marsh W et al.* Prevalence of psychiatric disorders in patients with irritable bowel syndrome. Psychosomatics 1993; 34: 229–234
81 *Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD et al.* Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. Psychol Med 1995; 25: 1259–1267
82 *Woodman CL, Breen K, NoyesJr R et al.* The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. Psychosomatics 1998; 39: 45–54
83 *Miller AR, North CS, Clouse RE et al.* The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. Ann Clin Psychiatry 2001; 13: 25–30
84 *North CS, Downs D, Clouse RE et al.* The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 787–795
85 *North CS, Alpers DH, Thompson SJ et al.* Gastrointestinal symptoms and psychiatric disorders in the general population. Findings from NIMH Epidemiologic Catchment Area Project. Dig Dis Sci 1996; 41: 633–640
86 *Aaron LA, Buchwald D.* A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001; 134: 868–881
87 *Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC.* The association or otherwise of the functional somatic syndromes. Psychosom Med 2007; 69: 855–859
88 *Fossey MD, Lydiard RB.* Anxiety and the gastrointestinal system. Psychiatr Med 1990; 8: 175–186
89 *Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ et al.* Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. Am J Psychiatry 1990; 147: 1656–1661
90 *Irwin C, Falsetti SA, Lydiard RB et al.* Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. J Clin Psychiatry 1996; 57: 576–578
91 *Lydiard RB.* Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl 8): 38–45; discussion 46 – 47
92 *Walker EA, Katon WJ, Jemelka R et al.* The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. J Psychosom Obstet Gynaecol 1991; 12: S65–S75
93 *Maunder RG.* Panic disorder associated with gastrointestinal disease: review and hypotheses. J Psychosom Res 1998; 44: 91–105
94 *NoyesJr R, Cook B, Garvey M et al.* Reduction of gastrointestinal symptoms following treatment for panic disorder. Psychosomatics 1990; 31: 75–79
95 *Kaplan DS, Masand PS, Gupta S.* The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder. Ann Clin Psychiatry 1996; 8: 81–88
96 *Lydiard RB.* Increased prevalence of functional gastrointestinal disorders in panic disorder: clinical and theoretical implications. CNS Spectr 2005; 10: 899–908
97 *Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC et al.* Anxiety disorders and comorbid medical illness. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30: 208–225
98 *Gros DF, Antony MM, McCabe RE et al.* Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. J Anxiety Disord 2009; 23: 290–296
99 *Garakani A, Win T, Virk S et al.* Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. Am J Ther 2003; 10: 61–67
100 *Cohen H, Jotkowitz A, Buskila D et al.* Post-traumatic stress disorder and other co-morbidities in a sample population of patients with irritable bowel syndrome. Eur J Intern Med 2006; 17: 567–571
101 *Liebschutz J, Saitz R, Brower V et al.* PTSD in urban primary care: high prevalence and low physician recognition. J Gen Intern Med 2007; 22: 719–726
102 *Savas LS, White DL, Wieman M et al.* Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 115–125

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

103 *Mayer EA, Craske M, Naliboff BD.* Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl 8): 28–36; discussion 37
104 *Perkins SJ, Keville S, Schmidt U et al.* Eating disorders and irritable bowel syndrome: is there a link? J Psychosom Res 2005; 59: 57–64
105 *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
106 *Apley J, Naish N.* Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child 1958; 33: 165–170
107 *Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45 (Suppl 2): II60–II68
108 *Caplan A, Walker L, Rasquin A.* Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 305–316
109 *Walker LS, Lipani TA, Greene JW et al.* Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II Criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 187–191
110 *Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006; 130: 1527–1537
111 *Baber KF, Anderson J, Puzanovova M et al.* Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 299–302
112 *Helgeland H, Flagstad G, Grotta J et al.* Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4 – 15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 309–315
113 *Hyams JS.* Recurrent abdominal pain and irritable bowel syndrome in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25 (Suppl 1): S16–S17
114 *Hyams JS, Davis P, Sylvester FA et al.* Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 413–418
115 *Caplan A, Walker L, Rasquin A.* Development and preliminary validation of the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms to assess functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 296–304
116 *Schurman JV, Friesen CA, Danda CE et al.* Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 291–295
117 *Van Ginkel R, Voskuijl WP, Benninga MA et al.* Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001; 120: 31–38
118 *Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L et al.* Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. J Pediatr 2001; 139: 838–843
119 *Faure C, Wieckowska A.* Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders. J Pediatr 2007; 150: 66–71
120 *Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology 2006; 130: 1519–1526
121 *Garralda ME.* Practitioner review: Assessment and management of somatisation in childhood and adolescence: a practical perspective. J Child Psychol Psychiatry 1999; 40: 1159–1167
122 *Miele E, Simeone D, Marino A et al.* Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey. Pediatrics 2004; 114: 73–78
123 *Uc A, Hyman PE, Walker LS.* Functional gastrointestinal disorders in African American children in primary care. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 270–274
124 *Saps M, Pensabene L, Di Martino L et al.* Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr 2008; 152: 812–816, 816 e1
125 *Primavera G, Amoroso B, Barresi A et al.* Clinical utility of Rome criteria managing functional gastrointestinal disorders in pediatric primary care. Pediatrics 2010; 125: e155–e161
126 *Hyams JS, Burke G, Davis PM et al.* Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. J Pediatr 1996; 129: 220–226
127 *Schwille IJ, Giel KE, Ellert U et al.* A community-based survey of abdominal pain prevalence, characteristics, and health care use among children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1062–1068
128 *Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ.* The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1868–1875
129 *Walker LS, Garber J, Greene JW.* Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. J Abnorm Psychol 1993; 102: 248–258
130 *Campo JV, Bridge J, Ehmann M et al.* Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. Pediatrics 2004; 113: 817–824
131 *Youssef NN, Atienza K, Langseder AL et al.* Chronic abdominal pain and depressive symptoms: analysis of the national longitudinal study of adolescent health. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 329–332
132 *Dorn LD, Campo JC, Thato S et al.* Psychological comorbidity and stress reactivity in children and adolescents with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42: 66–75
133 *Saps M, Seshadri R, Sztainberg M et al.* A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. J Pediatr 2009; 154: 322–326
134 *Wasserman AL, Whitington PF, Rivara FP.* Psychogenic basis for abdominal pain in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988; 27: 179–184
135 *Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP et al.* Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 249–261
136 *Campo JV, Di Lorenzo C, Chiappetta L et al.* Adult outcomes of pediatric recurrent abdominal pain: do they just grow out of it? Pediatrics 2001; 108: E1
137 *Howell S, Poulton R, Talley NJ.* The natural history of childhood abdominal pain and its association with adult irritable bowel syndrome: birth-cohort study. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2071–2078
138 *Chitkara DK, Talley NJ, Schleck C et al.* Recollection of childhood abdominal pain in adults with functional gastrointestinal disorders. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 301–307
139 *Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL et al.* Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. Pediatrics 2006; 117: 54–59
140 *Piche T, Barbara G, Aubert P et al.* Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. Gut 2009; 58: 196–201
141 *Coeffier M, Gloro R, Boukhettala N et al.* Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1181–1188
142 *Zhou Q, Zhang B, Verne GN.* Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. Pain 2009; 146: 41–46
143 *Gunnarsson J, Simren M.* Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis 2009; 41: 788–793
144 *Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I et al.* Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 772–781
145 *Manabe N, Wong BS, Camilleri M et al.* Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 293–e82
146 *Serra J, Villoria A, Azpiroz F et al.* Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 401–406, e91–e92
147 *Larsson MH, Simren M, Thomas EA et al.* Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 812–820
148 *Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P et al.* Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1990; 98: 1187–1192
149 *Bradette M, Delvaux M, Staumont G et al.* Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. Dig Dis Sci 1994; 39: 1171–1178
150 *Bouin M, Plourde V, Boivin M et al.* Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology 2002; 122: 1771–1777

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

151 *Spetalen S, Sandvik L, Blomhoff S et al.* Rectal visceral sensitivity in women with irritable bowel syndrome without psychiatric comorbidity compared with healthy volunteers. Gastroenterol Res Pract 2009: 130684
152 *Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D et al.* Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. Neurogastroenterol Motil 2009; 21: 389–398
153 *Spiller R, Garsed K.* Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis 2009; 41: 844–849
154 *De Giorgio R, Barbara G.* Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 385–390
155 *Spiller RC.* Irritable bowel syndrome: bacteria and inflammation – clinical relevance now. Curr Treat Options Gastroenterol 2007; 10: 312–321
156 *Spiller R, Campbell E.* Post-infectious irritable bowel syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 13–17
157 *Bercik P, Verdu EF, Collins SM.* Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 235–245, vi–vii
158 *Chadwick VS, Chen W, Shu D et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122: 1778–1783
159 *Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC et al.* T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1205–1212
160 *Gwee KA, Collins SM, Read NW et al.* Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. Gut 2003; 52: 523–526
161 *Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A et al.* Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 1467–1476
162 *Guilarte M, Santos J, de Torres I et al.* Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut 2007; 56: 203–209
163 *Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126: 693–702
164 *Dinan TG, Clarke G, Quigley EM et al.* Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2570–2576
165 *Langhorst J, Wieder A, Michalsen A et al.* Activated innate immune system in irritable bowel syndrome? Gut 2007; 56: 1325–1326
166 *Langhorst J, Junge A, Rueffer A et al.* Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104: 404–410
167 *Gecse K, Roka R, Ferrier L 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
168 *Annahazi A, Gecse K, Dabek M et al.* Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. Pain 2009; 144: 209–217
169 *Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M et al.* Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest 2007; 117: 636–647
170 *Kerckhoffs AP, Ter Linde JJ, Akkermans LM et al.* Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 900–907
171 *O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al.* Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005; 128: 541–551
172 *Liebregts T, Adam B, Bredack C et al.* Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 913–920
173 *Hughes PA, Brierley SM, Martin CM et al.* TRPV1-expressing sensory fibres and IBS: links with immune function. Gut 2009; 58: 465–466
174 *Chen ML, Ge Z, Fox JG et al.* Disruption of tight junctions and induction of proinflammatory cytokine responses in colonic epithelial cells by Campylobacter jejuni. Infect Immun 2006; 74: 6581–6589
175 *Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B et al.* Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 1972–1979
176 *Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW et al.* Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. Lancet 1996; 347: 150–153
177 *Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S et al.* One-year follow-up of newly diagnosed irritable bowel syndrome patients. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1097–1102
178 *Neal KR, Barker L, Spiller RC.* Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. Gut 2002; 51: 410–413
179 *Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al.* Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut 2000; 47: 804–811
180 *Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ et al.* Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 34–43
181 *Coates MD, Mahoney CR, Linden DR et al.* Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126: 1657–1664
182 *Kapeller J, Houghton LA, Monnikes H et al.* First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. Hum Mol Genet 2008; 17: 2967–2977
183 *Lee KJ, Kim YB, Kim JH et al.* The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1689–1694
184 *Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR et al.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. Gastroenterology 2003; 125: 1651–1659
185 *Colucci R, Blandizzi C, Bellini M et al.* The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome. Trends Mol Med 2008; 14: 295–304
186 *Camilleri M, Andrews CN, Bharucha AE et al.* Alterations in expression of p11 and SERT in mucosal biopsy specimens of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 17–25
187 *Akbar A, Yiangou Y, Facer P et al.* Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. Gut 2008; 57: 923–929
188 *Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al.* Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 26–37
189 *Palsson OS, Morteau O, Bozymski EM et al.* Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2004; 49: 1236–1243
190 *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
191 *Buhner S, Li Q, Vignali S et al.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009; 137: 1425–1434
192 *Levy RL, Jones KR, Whitehead WE et al.* Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 2001; 121: 799–804
193 *Camilleri M.* Genetics and irritable bowel syndrome: from genomics to intermediate phenotype and pharmacogenetics. Dig Dis Sci 2009; 54: 2318–2324
194 *Saito YA, Talley NJ.* Genetics of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2100–2104; quiz 2105
195 *Talley NJ.* Environmental versus genetic risk factors for irritable bowel syndrome: clinical and therapeutic implications. Rev Gastroenterol Disord 2005; 5: 82–88
196 *Camilleri M, Carlson P, Zinsmeister AR et al.* Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296: G510–G516
197 *Saito YA, Strege PR, Tester DJ et al.* Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296: G211–G218
198 *Camilleri M, Carlson P, McKinzie S et al.* Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility, and sensation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G13–G19

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

199 *Andresen V, Camilleri M, Kim HJ et al.* Is there an association between GNbeta3-C825 T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? Gastroenterology 2006; 130: 1985–1994
200 *van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2510–2516
201 *Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ et al.* Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. Gut 2004; 53: 829–837
202 *Tanaka T, Manabe N, Hata J et al.* Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 498–504
203 *Spaziani R, Bayati A, Redmond K et al.* Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 336–342
204 *Spetalen S, Sandvik L, Blomhoff S et al.* Autonomic function at rest and in response to emotional and rectal stimuli in women with irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2008; 53: 1652–1659
205 *Mazur M, Furgala A, Jablonski K et al.* Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. J Physiol Pharmacol 2007; 58 (Suppl 3): 131–139
206 *Heitkemper M, Jarrett M, Cain K et al.* Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1996; 91: 906–913
207 *Heitkemper M, Jarrett M, Cain KC et al.* Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2001; 46: 1276–1284
208 *Codling C, O'Mahony L, Shanahan F et al.* A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2010; 55: 392–397
209 *Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H et al.* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology 2007; 133: 24–33
210 *Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E et al.* Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. BMC Gastroenterol 2009; 9: 95
211 *Lyra A, Rinttila T, Nikkila J et al.* Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. World J Gastroenterol 2009; 15: 5936–5945
212 *Tana C, Umesaki Y, Imaoka A et al.* Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 512–519, e114–e115
213 *Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME et al.* Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J Gastroenterol 2009; 15: 2887–2892
214 *Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S et al.* Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. Gut 1997; 41: 505–512
215 *Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI et al.* Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. Gut 2007; 56: 1202–1209
216 *Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM et al.* Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. Gut 2004; 53: 1465–1470
217 *Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K et al.* Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. Gut 2004; 53: 1595–1601
218 *Chan YK, Herkes GK, Badcock C et al.* Alterations in cerebral potentials evoked by rectal distension in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2413–2417
219 *Mertz H, Morgan V, Tanner G et al.* Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. Gastroenterology 2000; 118: 842–848
220 *Lawal A, Kern M, Sidhu H et al.* Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. Gastroenterology 2006; 130: 26–33
221 *Naliboff BD, Berman S, Chang L et al.* Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. Gastroenterology 2003; 124: 1738–1747
222 *Whitehead WE, Winget C, Fedoravicius AS et al.* Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. Dig Dis Sci 1982; 27: 202–208
223 *Jarrett M, Heitkemper M, Cain KC et al.* The relationship between psychological distress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. Nurs Res 1998; 47: 154–161
224 *Drossman DA.* Chronic functional abdominal pain. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2270–2281
225 *Son YJ, Jun EY, Park JH.* Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Korean adolescent girls: a school-based study. Int J Nurs Stud 2009; 46: 76–84
226 *Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C et al.* Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. Gut 1998; 43: 256–261
227 *Dancey CP, Taghavi M, Fox RJ.* The relationship between daily stress and symptoms of irritable bowel: a time-series approach. J Psychosom Res 1998; 44: 537–545
228 *Hertig VL, Cain KC, Jarrett ME et al.* Daily stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. Nurs Res 2007; 56: 399–406
229 *Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE et al.* Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci 2004; 49: 1046–1053
230 *Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L et al.* Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 127: 1695–1703
231 *Blanchard EB, Lackner JM, Jaccard J et al.* The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. J Psychosom Res 2008; 64: 119–128
232 *Park HJ, Jarrett M, Cain K et al.* Psychological distress and GI symptoms are related to severity of bloating in women with irritable bowel syndrome. Res Nurs Health 2008; 31: 98–107
233 *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
234 *Holtmann G, Kriebel R, Singer MV.* Mental stress and gastric acid secretion. Do personality traits influence the response? Dig Dis Sci 1990; 35: 998–1007
235 *Holtmann G, Singer MV, Kriebel R et al.* Differential effects of acute mental stress on interdigestive secretion of gastric acid, pancreatic enzymes, and gastroduodenal motility. Dig Dis Sci 1989; 34: 1701–1707
236 *Kellow JE, Langeluddecke PM, Eckersley GM et al.* Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 53–58
237 *Welgan P, Meshkinpour H, Hoehler F.* The effect of stress on colon motor and electrical activity in irritable bowel syndrome. Psychosom Med 1985; 47: 139–149
238 *Elsenbruch S, Lucas A, Holtmann G et al.* Public speaking stress-induced neuroendocrine responses and circulating immune cell redistribution in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2300–2307
239 *Lucas A, Holtmann G, Gerken G et al.* Visceral pain and public speaking stress: neuroendocrine and immune cell responses in healthy subjects. Brain Behav Immun 2006; 20: 49–56
240 *Dickhaus B, Mayer EA, Firooz N et al.* Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. Am J Gastroenterol 2003; 98: 135–143
241 *Posserud I, Agerforz P, Ekman R et al.* Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. Gut 2004; 53: 1102–1108
242 *Walter SA, Aardal-Eriksson E, Thorell LH et al.* Pre-experimental stress in patients with irritable bowel syndrome: high cortisol values already before symptom provocation with rectal distensions. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 1069–1077
243 *Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G et al.* Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). J Endocrinol Invest 2001; 24: 173–177
244 *Chang L, Sundaresh S, Elliott J et al.* Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2009; 21: 149–159

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

245 *Bohmelt AH, Nater UM, Franke S et al.* Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. Psychosom Med 2005; 67: 288–294
246 *Ehlert U, Nater UM, Bohmelt A.* High and low unstimulated salivary cortisol levels correspond to different symptoms of functional gastrointestinal disorders. J Psychosom Res 2005; 59: 7–10
247 *Bach DR, Erdmann G, Schmidtmann M et al.* Emotional stress reactivity in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 629–636
248 *Jones MP, Dilley JB, Drossman D et al.* Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 91–103
249 *Bradesi S, Schwetz I, Ennes HS et al.* Repeated exposure to water avoidance stress in rats: a new model for sustained visceral hyperalgesia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289: G42–G53
250 *Liebregts T, Adam B, Bertel A et al.* Psychological stress and the severity of post-inflammatory visceral hyperalgesia. Eur J Pain 2007; 11: 216–222
251 *Miampamba M, Million M, Yuan PQ et al.* Water avoidance stress activates colonic myenteric neurons in female rats. Neuroreport 2007; 18: 679–682
252 *Morrow NS, Garrick T.* Effects of intermittent tail shock or water avoidance on proximal colonic motor contractility in rats. Physiol Behav 1997; 62: 233–239
253 *Bonaz B, Tache Y.* Water-avoidance stress-induced c-fos expression in the rat brain and stimulation of fecal output: role of corticotropin-releasing factor. Brain Res 1994; 641: 21–28
254 *Larauche M, Bradesi S, Million M et al.* Corticotropin-releasing factor type 1 receptors mediate the visceral hyperalgesia induced by repeated psychological stress in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G1033–1040
255 *Tyler K, Moriceau S, Sullivan RM et al.* Long-term colonic hypersensitivity in adult rats induced by neonatal unpredictable vs predictable shock. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 761–768
256 *Chung EK, Zhang X, Li Z et al.* Neonatal maternal separation enhances central sensitivity to noxious colorectal distention in rat. Brain Res 2007; 1153: 68–77
257 *Ren TH, Wu J, Yew D et al.* Effects of neonatal maternal separation on neurochemical and sensory response to colonic distension in a rat model of irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292: G849–G856
258 *Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M et al.* Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282: G307–G316
259 *O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P et al.* Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol Psychiatry 2009; 65: 263–267
260 *Bradesi S, Eutamene H, Garcia-Villar R et al.* Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. Neurogastroenterol Motil 2002; 14: 75–82
261 *Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH et al.* Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. Gut 2006; 55: 1754–1759
262 *Lembo A, Zaman M, Jones M et al.* Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1343–1350
263 *Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS et al.* Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 790–797
264 *Kalantar JS, Locke3 rd GR, Zinsmeister AR et al.* Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. Gut 2003; 52: 1703–1707
265 *Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI et al.* Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. J Pediatr 2008; 153: 646–650
266 *Saps M, Pensabene L, Turco R et al.* Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 580–583
267 *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 e1
268 *Walker LS, Guite JW, Duke M et al.* Recurrent abdominal pain: a potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. J Pediatr 1998; 132: 1010–1015
269 *Thomson S, Dancey CP.* Symptoms of irritable bowel in school children: prevalence and psychosocial effects. J Pediatr Health Care 1996; 10: 280–285
270 *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
271 *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
272 *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
273 *Harvey RF, Mauad EC, Brown AM.* Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. Lancet 1987; 1: 963–965
274 *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
275 *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
276 *Sullivan SN.* Management of the irritable bowel syndrome: a personal view. J Clin Gastroenterol 1983; 5: 499–502
277 *Holmes KM, Salter RH.* Irritable bowel syndrome – a safe diagnosis? Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285: 1533–1534
278 *Talley NJ, Phillips SF, Melton3rd J et al.* A patient questionnaire to identify bowel disease. Ann Intern Med 1989; 111: 671–674
279 *Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG et al.* Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 695–706
280 *Spiegel BM, Farid M, Esrailian E et al.* Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. Am J Gastroenterol 2010; 105: 848–858
281 *El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P.* Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 861–870
282 *Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA et al.* Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 306–311
283 *Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA et al.* IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission, relationships with quality of life and coping behavior. Dig Dis Sci 2004; 49: 469–474
284 *Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B et al.* Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 38–46
285 *Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP et al.* Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet 2001; 358: 1504–1508
286 *O'Leary C, Wieneke P, Buckley S et al.* Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1463–1467
287 *Locke3rd GR, Murray JA, Zinsmeister AR et al.* Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study. Mayo Clin Proc 2004; 79: 476–482
288 *Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M et al.* Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 844–850; quiz 769
289 *Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al.* Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169: 651–658
290 *Zipser RD, Patel S, Yahya KZ et al.* Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. Dig Dis Sci 2003; 48: 761–764
291 *Goff BA, Mandel LS, Melancon CH et al.* Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. JAMA 2004; 291: 2705–2712

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

292 *Goff BA, Mandel LS, Drescher CW et al.* Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007; 109: 221–227
293 *Vine MF, Calingaert B, Berchuck A et al.* Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. Gynecol Oncol 2003; 90: 75–82
294 *Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV et al.* Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. Fam Pract 2005; 22: 548–553
295 *Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C et al.* Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. BMJ 2009; 339: b2998
296 *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 2008; 17: 483–487
297 *Eltabbakh GH, Yadav PR, Morgan A.* Clinical picture of women with early stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 1999; 75: 476–479
298 *Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG et al.* Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2912–2917
299 *Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD et al.* Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 137–146
300 *Ilnyckyj A, Graff LA, Blanchard JF et al.* Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 871–880
301 *Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al.* Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. BMJ 2008; 336: 999–1003
302 *Lewis SJ, Heaton KW.* Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920–924
303 *Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A et al.* Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520–2528
304 *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
305 *Lembo AJ, Neri B, Tolley J et al.* Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 834–842
306 *Aerssens J, Camilleri M, Talloen W et al.* Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 194–205
307 *Zar S, Mincher L, Benson MJ et al.* Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 800–807
308 *Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N et al.* Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Gut 2004; 53: 1459–1464
309 *Drisko J, Bischoff B, Hall M et al.* Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. J Am Coll Nutr 2006; 25: 514–522
310 *Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al.* Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Allergy 2008; 63: 793–796
311 *Carroccio A, Iacono G, Cottone M et al.* Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clin Chem 2003; 49: 861–867
312 *Yip WC, Ho TF, Yip YY et al.* Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. J Clin Ultrasound 1998; 26: 397–400
313 *Connor FL, Di Lorenzo C.* Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. Gastroenterology 2006; 130: S29–S36
314 *Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R et al.* Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 440–452
315 *Seidl H, Pehl C, Schepp W et al.* Chronic intestinal pseudo-obstruction – review and update 2008. Z Gastroenterol 2008; 46: 704–711
316 *Kessmann J.* Hirschsprung's disease: diagnosis and management. Am Fam Physician 2006; 74: 1319–1322
317 *De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al.* Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. Gastroenterology 2004; 126: 1872–1883
318 *Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U et al.* Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 25–42
319 *Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP et al.* Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Acta Neuropathol 2009; 118: 271–301
320 *Kirsch R, Riddell RH.* Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. Mod Pathol 2006; 19: 1638–1645
321 *Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al.* Acute colonic pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc 2002; 56: 789–792
322 *Saunders MD.* Acute colonic pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am 2007; 17: 341–360, vi-vii
323 *Saunders MD, Kimmey MB.* Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 917–925
324 *Gladman MA, Knowles CH.* Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. Colorectal Dis 2008; 10: 531–538; discussion 538 – 540
325 *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
326 *Bassotti G, Villanacci V.* Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. World J Gastroenterol 2006; 12: 4609–4613
327 *Bharucha AE.* Constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 709–731
328 *Rao SS.* Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 687–711
329 *Spiller R.* Role of motility in chronic diarrhoea. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 1045–1055
330 *de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB et al.* Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 496–505
331 *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
332 *Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C et al.* American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 1269–1282
333 *Aiarzaguena JM, Grandes G, Gaminde I et al.* A randomized controlled clinical trial of a psychosocial and communication intervention carried out by GPs for patients with medically unexplained symptoms. Psychol Med 2007; 37: 283–294
334 *Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT et al.* Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. Gut 2000; 46: 78–82
335 *van Dulmen AM, Fennis JF, Mokkink HG et al.* The relationship between complaint-related cognitions in referred patients with irritable bowel syndrome and subsequent health care seeking behaviour in primary care. Fam Pract 1996; 13: 12–17
336 *Bertram S, Kurland M, Lydick E et al.* The patient's perspective of irritable bowel syndrome. J Fam Pract 2001; 50: 521–525
337 *O'Sullivan MA, Mahmud N, Kelleher DP et al.* Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 39–43
338 *Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA et al.* Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. Can J Gastroenterol 2003; 17: 363–368; quiz 405 – 406
339 *Halpert A, Dalton CB, Palsson O et al.* Irritable bowel syndrome patients' ideal expectations and recent experiences with healthcare providers: a national survey. Dig Dis Sci 2010; 55: 375–383
340 *Borum ML.* Physician perception of IBS management in women and men. Dig Dis Sci 2002; 47: 236–237
341 *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
342 *Bernstein CN.* The placebo effect for gastroenterology: tool or torment. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1302–1308
343 *Dorn SD, Kaptchuk TJ, Park JB et al.* A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 630–637

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

344 *Patel SM, Stason WB, Legedza A et al.* The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 332–340
345 *Pitz M, Cheang M, Bernstein CN.* Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 237–247
346 *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
347 *Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD et al.* Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2005; 100: 896–904
348 *Taneja I, Deepak KK, Poojary G et al.* Yogic versus conventional treatment in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized control study. Appl Psychophysiol Biofeedback 2004; 29: 19–33
349 *Tovey P.* A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome. Br J Gen Pract 2002; 52: 19–23
350 *Henningsen P, Zipfel S, Herzog W.* Management of functional somatic syndromes. Lancet 2007; 369: 946–55
351 *Kanazawa M, Fukudo S.* Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. Int J Behav Med 2006; 13: 214–220
352 *Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG et al.* Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1394–1398
353 *Lim B, Manheimer E, Lao L et al.* Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4: CD005111
354 *Schneider A, Enck P, Streitberger K et al.* Acupuncture treatment in irritable bowel syndrome. Gut 2006; 55: 649–654
355 *Schneider A, Streitberger K, Joos S.* Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: a systematic review. World J Gastroenterol 2007; 13: 3417–3424
356 *Crushell E, Rowland M, Doherty M et al.* Importance of parental conceptual model of illness in severe recurrent abdominal pain. Pediatrics 2003; 112: 1368–1372
357 *Walker LS, Williams SE, Smith CA et al.* Parent attention versus distraction: impact on symptom complaints by children with and without chronic functional abdominal pain. Pain 2006; 122: 43–52
358 *Vlieger AM, Benninga MA.* Complementary therapies for pediatric functional gastrointestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 707–709
359 *Saps M, Youssef N, Miranda A et al.* Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2009; 137: 1261–1269
360 *Benninga MA, Mayer EA.* The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease. Gastroenterology 2009; 137: 1207–1210
361 *Bischoff S, Crowe SE.* Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterology 2005; 128: 1089–1113
362 *Sicherer SH, Sampson HA.* Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. Annu Rev Med 2009; 60: 261–277
363 *DGAKI.* Leitlinien für Diagnostik und Therapie Allergologie und klinische Immunologie. AWMF-Online.
364 *Keller J, Franke A, Storr M et al.* Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics –recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol 2005; 43: 1071–1090
365 *Bengtsson M, Ulander K, Borgdal EB et al.* A course of instruction for women with irritable bowel syndrome. Patient Educ Couns 2006; 62: 118–125
366 *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
367 *Saito YA, Prather CM, Van Dyke CT et al.* Effects of multidisciplinary education on outcomes in patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 576–584
368 *Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al.* Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 765–771
369 *Choi YK, Kraft N, Zimmerman B et al.* Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 233–238
370 *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
371 *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
372 *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
373 *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
374 *Bischoff SC.* Probiotika, Präbiotika. Synbiotika. Thieme, 2009
375 *Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al.* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59: 325–332
376 *Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD et al.* The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1033–1049; quiz 1050
377 *Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C et al.* Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD003019
378 *Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P et al.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 475–486
379 *Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P et al.* Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. Can J Gastroenterol 2003; 17: 655–659
380 *Nobaek S, Johansson ML, Molin G et al.* Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1231–1238
381 *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
382 *Sen S, Mullan MM, Parker TJ et al.* Effect of Lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2002; 47: 2615–2620
383 *Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 177–184
384 *Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M et al.* A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 687–696
385 *Enck P, Zimmermann K, Menke G et al.* Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM17252) compared to placebo. Z Gastroenterol 2009; 47: 209–214
386 *Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M et al.* Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 48–57
387 *Barrett JS, Canale KE, Gearry RB et al.* Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2008; 14: 5020–5024
388 *Mollenbrink M, Bruckschen E.* Treatment of chronic constipation with physiologic Escherichia coli bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the E. coli Nissle 1917 strain (Mutaflor). Med Klin 1994; 89: 587–593
389 *Bruckschen E, Horosiewicz H.* Chronische Obstipation. Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. MMW 1994; 136: 241–245
390 *Marteau P, Cuillerier E, Meance S et al.* Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 587–593
391 *Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R et al.* Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN): results of a prospective study of the records of 3,807 patients. Z Gastroenterol 2006; 44: 651–656

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

392 *Plassmann D, Schulte-Witte H.* Treatment of irritable bowel syndrome with Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN): a retrospective survey. Med Klin 2007; 102: 888–892
393 *Manz M, Meier R.* Pharmacologic treatments of transit disorders. Ther Umsch 2007; 64: 227–232
394 *Zuckerman MJ.* The role of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome: therapeutic recommendations. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 104–108
395 *McEligot AJ, Gilpin EA, Rock CL et al.* High dietary fiber consumption is not associated with gastrointestinal discomfort in a diet intervention trial. J Am Diet Assoc 2002; 102: 549–551
396 *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
397 *Rees G, Davies J, Thompson R et al.* Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome. J R Soc Promot Health 2005; 125: 30–34
398 *Aller R, de Luis DA, Izaola O et al.* Effects of a high-fiber diet on symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. Nutrition 2004; 20: 735–737
399 *Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al.* Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. Hepatogastroenterology 1998; 45: 727–732
400 *Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA et al.* Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 245–251
401 *Parisi GC, Zilli M, Miani MP et al.* High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). Dig Dis Sci 2002; 47: 1697–1704
402 *Hongisto SM, Paajanen L, Saxelin M et al.* A combination of fibre-rich rye bread and yoghurt containing Lactobacillus GG improves bowel function in women with self-reported constipation. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 319–324
403 *Tabas G, Beaves M, Wang J et al.* Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2004; 99: 914–920
404 *Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J et al.* Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003460
405 *Hebden JM, Blackshaw E, D'Amato M et al.* Abnormalities of GI transit in bloated irritable bowel syndrome: effect of bran on transit and symptoms. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2315–2320
406 *McRorie J, Kesler J, Bishop L et al.* Effects of wheat bran and Olestra on objective measures of stool and subjective reports of GI symptoms. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1244–1252
407 *Zumarraga L, Levitt MD, Suarez F.* Absence of gaseous symptoms during ingestion of commercial fibre preparations. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 1067–1072
408 *Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA et al.* Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. Arch Dis Child 2009; 94: 117–131
409 *Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C et al.* Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003019
410 *Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A.* Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. Pediatrics 2004; 113: e259–e264
411 *Bausserman M, Michail S.* The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. J Pediatr 2005; 147: 197–201
412 *Hermann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. et al.* Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version (HADS-D). Göttingen: Hogrefe; 1995
413 *Löwe B, Spitzer R, Zipfel S. et al.* Manual und Testunterlagen. Karlsruhe: Pfitzer; 2002
414 *Wegman HL, Stetler C.* A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. Psychosom Med 2009; 71: 805–812
415 *Ford AC, Forman D, Bailey AG et al.* Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1229–1239; quiz 1240
416 *Muris JW, Starmans R, Fijten GH et al.* One-year prognosis of abdominal complaints in general practice: a prospective study of patients in whom no organic cause is found. Br J Gen Pract 1996; 46: 715–719
417 *Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al.* Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009; 58: 367–378
418 *Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ et al.* Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD006442
419 *Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG et al.* Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD005110
420 *Hefner J, Rilk A, Herbert BM et al.* Hypnotherapy for irritable bowel syndrome – a systematic review. Z Gastroenterol 2009; 47: 1153–1159
421 *Martens U, Caspari G, Matheis A et al.* Long-term follow-up of patients with functional bowel disorders, with and without previous psychotherapy. GMS Psycho-Social Medicine 2010; 7: Doc 06
422 *Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS et al.* How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. Gastroenterology 2007; 133: 433–444
423 *Boyce PM, Talley NJ, Balaam B et al.* A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2209–2218
424 *Robinson A, Lee V, Kennedy A et al.* A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. Gut 2006; 55: 643–648
425 *Kennedy T, Jones R, Darnley S et al.* Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. BMJ 2005; 331: 435
426 *Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A et al.* Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2009; 15: 1548–1553
427 *Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR et al.* Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 42–48, e1
428 *Sanders MR, Rebgetz M, Morrison M et al.* Cognitive-behavioral treatment of recurrent nonspecific abdominal pain in children: an analysis of generalization, maintenance, and side effects. J Consult Clin Psychol 1989; 57: 294–300
429 *Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C et al.* Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003014
430 *Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC et al.* Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2007; 133: 1430–1436
431 *Levy RL, Langer SL, Walker LS et al.* Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. Am J Gastroenterol 2010; 105: 946–956
432 *Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B et al.* Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. J Pediatr 2008; 152: 685–689
433 *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
434 *Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG et al.* Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1741–1748
435 *Szarka LA, Camilleri M, Burton D et al.* Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1268–1275
436 *Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR et al.* Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 239–249
437 *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
438 *Delvaux M, Louvel D, Lagier E et al.* The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distention in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1999; 116: 38–45

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

439 *Hawkes ND, Rhodes J, Evans BK et al.* Naloxone treatment for irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with an oral formulation. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1649–1654
440 *Kariv R, Tiomny E, Grenshpon R et al.* Low-dose naltreoxone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. Dig Dis Sci 2006; 51: 2128–2133
441 *Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 337: a2313
442 *Ford AC, Brandt LJ, Young C et al.* Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1831–1843; quiz 1844
443 *Andresen V, Montori VM, Keller J et al.* Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 545–555
444 *McFarland LV, Dublin S.* Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2008; 14: 2650–2661
445 *Whorwell PJ, Altringer L, Morel J et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1581–1590
446 *Pimentel M.* Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 349–358
447 *Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ et al.* Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. Dig Dis Sci 2006; 51: 1297–1301
448 *Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ et al.* Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. Gut 2007; 56: 1218–1225
449 *Liu JP, Yang M, Liu YX et al.* Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004116
450 *Davis K, Philpott S, Kumar D et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of aloe vera for irritable bowel syndrome. Int J Clin Pract 2006; 60: 1080–1086
451 *Mearin F, Balboa A, Badia X et al.* Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 165–172
452 *Drossman DA, Morris CB, Hu Y et al.* A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. Gastroenterology 2005; 128: 580–589
453 *Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH.* A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 463–468
454 *Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL.* Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. Scand J Gastroenterol Suppl 1987; 130: 77–80
455 *Cann PA, Read NW, Holdsworth CD et al.* Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci 1984; 29: 239–247
456 *Camilleri M, Chey WY, Mayer EA et al.* A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Arch Intern Med 2001; 161: 1733–1740
457 *Camilleri M, Northcutt AR, Kong S et al.* Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 1035–1040
458 *Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA et al.* Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT3 receptor antagonist. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1149–1159
459 *Chey WD, Chey WY, Heath AT et al.* Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2195–2203
460 *Wedlake L, A'Hern R, Russell D et al.* Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 707–717
461 *Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 355–361
462 *Shi J, Tong Y, Shen JG et al.* Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World J Gastroenterol 2008; 14: 454–462
463 *Kline RM, Kline JJ, Di Palma J et al.* Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. J Pediatr 2001; 138: 125–128
464 *Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C et al.* Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003017
465 *Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M et al.* Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1253–1269
466 *Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K.* Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2000; 133: 136–147
467 *Ramkumar D, Rao SS.* Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. Am J Gastroenterol 2005; 100: 936–971
468 *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
469 *Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD et al.* The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. J Gen Intern Med 1997; 12: 15–24
470 *Medoff J, Katz S, Malik P et al.* Open-label, dose-ranging pilot study of 4 weeks of low-dose therapy with sodium phosphate tablets in chronically constipated adults. Clin Ther 2004; 26: 1479–1491
471 *Tack J, van Outryve M, Beyens G et al.* Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009; 58: 357–365
472 *Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R et al.* Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 315–328
473 *Camilleri M, Kerstens R, Rykx A et al.* A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008; 358: 2344–2354
474 *Milo R.* Use of the peripheral dopamine antagonist, domperidone, in the management of gastro-intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Curr Med Res Opin 1980; 6: 577–584
475 *Fielding JF.* Domperidone treatment in the irritable bowel syndrome. Digestion 1982; 23: 125–127
476 *Cann PA, Read NW, Holdsworth CD.* Oral domperidone: double blind comparison with placebo in irritable bowel syndrome. Gut 1983; 24: 1135–1140
477 *Drossman DA, Chey WD, Johanson JF et al.* Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome – results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 329–341
478 *Johanson JF, Morton D, Geenen J et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2008; 103: 170–177
479 *Johanson JF, Ueno R.* Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1351–1361
480 *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 412–419
481 *Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. Am J Gastroenterol 2006; 101: 326–333
482 *Pimentel M, Park S, Mirocha J et al.* The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145: 557–563
483 *Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al.* A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9: 15
484 *Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F et al.* Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1775–1780

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

485 *Madisch A, Holtmann G, Plein K et al.* Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 271–279

486 *Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R et al.* A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. Digestion 2002; 65: 161–171

487 *Bensoussan A, Talley NJ, Hing M et al.* Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1585–1589

488 *Pittler MH, Ernst E.* Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1131–1135

489 *Dobrilla G, Imbimbo BP, Piazzi L et al.* Longterm treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. Gut 1990; 31: 355–358

490 *Page JG, Dirnberger GM.* Treatment of the irritable bowel syndrome with Bentyl (dicyclomine hydrochloride). J Clin Gastroenterol 1981; 3: 153–156

491 *Lu CL, Chen CY, Chang FY et al.* Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 925–930

492 *Gilbody JS, Fletcher CP, Hughes IW et al.* Comparison of two different formulations of mebeverine hydrochloride in irritable bowel syndrome. Int J Clin Pract 2000; 54: 461–464

493 *Kruis W, Weinzierl M, Schussler P et al.* Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. Digestion 1986; 34: 196–201

494 *Vahedi H, Merat S, Rashidioon A et al.* The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 381–385

495 *Simren M.* Bloating and abdominal distention: not so poorly understood anymore! Gastroenterology 2009; 136: 1487–1490

496 *Accarino A, Perez F, Azpiroz F et al.* Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. Gastroenterology 2009; 136: 1544–1551

497 *Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR.* Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. Gut 2001; 48: 14–19

498 *Prior A, Whorwell PJ.* Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. Gut 1987; 28: 1510–1513

499 *Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E et al.* Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1003–1010

500 *Novick J, Miner P, Krause R et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1877–1888

501 *Chang L, Ameen VZ, Dukes GE et al.* A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. Am J Gastroenterol 2005; 100: 115–123

502 *Enck P, Zimmermann K, Menke G et al.* A mixture of Escherichia coli (DSM 17252) and Enterococcus faecalis (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 1103–1109

503 *Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S et al.* A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 895–904

504 *Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F et al.* Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. Gastroenterology 2002; 122: 1748–1755

505 *Accarino A, Perez F, Azpiroz F et al.* Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2036–2042

506 *Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P et al.* A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1641–1648

507 *Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR et al.* Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone, and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. A randomized controlled trial. Arch Fam Med 1999; 8: 243–248

508 *Suarez F, Levitt MD, Adshead J et al.* Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal. Dig Dis Sci 1999; 44: 1317–1321

509 *Tack J, Broekaert D, Fischler B et al.* A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. Gut 2006; 55: 1095–1103

510 *Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE.* The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 219–228

511 *Boerner D, Eberhardt R, Metz K et al.* Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Antidepressivums beim Colon irritabile. Therapiewoche 1988; 38: 201–208

512 *Candy D, Belsey J.* Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. Arch Dis Child 2009; 94: 156–160

513 *Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D et al.* Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 30–38

514 *Manini ML, Camilleri M, Goldberg M et al.* Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 42–49, e7-e8

515 *Fujita T, Yokota S, Sawada M et al.* Effect of MKC-733, a 5-HT receptor partial agonist, on bowel motility and symptoms in subjects with constipation: an exploratory study. J Clin Pharm Ther 2005; 30: 611–622

516 *Chial HJ, Camilleri M, Burton D et al.* Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284: G130–G137

517 *Bharucha AE, Ravi K, Zinsmeister AR.* Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010; 299: G215–G219

518 *Camilleri M, Kim DY, McKinzie S et al.* A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 111–121

519 *Kelleher DL, Hicks KJ, Cox DS et al.* Randomized, double-blind, placebo (PLA)-controlled, crossover study to evaluate efficacy and safety of the beta 3-adrenergic receptor agonist solabegron (SOL) in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 1–144

520 *Gonenne J, Camilleri M, Ferber I et al.* Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 784–791

521 *Delvaux M, Beck A, Jacob J et al.* Effect of asimadoline, a kappa opioid agonist, on pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 237–246

522 *Leventer SM, Raudibaugh K, Frissora CL et al.* Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 197–206

523 *Lu WZ, Gwee KA, Moochhalla S et al.* Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 927–934

524 *Saad R, Chey WD.* Lubiprostone for chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2: 497–508

525 *Crutchley RD, Miller J, Garey KW.* Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhea. Ann Pharmacother 2010; 44: 878–884

526 *Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA et al.* Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2009; 104: 125–132

527 *Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA et al.* Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 133: 761–768

528 *Rao AS, Wong BS, Camilleri M et al.* Chenodeoxycholate in Females With Irritable Bowel Syndrome-Constipation: A Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Analysis. Gastroenterology 2010; 139: 1549–1558, 1558 e1

529 *Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C et al.* Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a rando-

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

mized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 245–252
530 *Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al.* The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gut 2010; 59: 1213–1221

Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.