

**Diplomarbeit**

**Reizdarmsyndrom-  
Ursachen und Therapien**

eingereicht von

**Theodor Bokic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Assoz.- Prof. Rudolf Schicho**

Graz, 25.11.2014

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 25.11.2014*

*Theodor Bokic eh.*

## **Vorwort**

SUPERVISOR

Assoz.- Prof. Rudolf Schicho

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology

Medical University of Graz

Universitätsplatz 4, 8010 Graz

## **Danksagung**

### ACKNOWLEDGEMENT

Writing this thesis has been an educational and joyful experience for me. In this section I would like to acknowledge the people who have contributed to this thesis. It is my pleasure to express my gratitude to all those who have supported me.

This thesis would not have been possible without the excellent and constant support, guidance and encouragement of my master thesis advisor, Assoz.-Prof. Rudolf Schicho.

I would like to take the opportunity and thank him very much for his outstanding support, advice and mentorship, which I am very indebted to. His scientific intuition has made him an important source of ideas, which have inspired me since I started my work.

Further, I gratefully acknowledge Dr.med.univ. Andrea Pribyl with her support and advice for the Traditional Chinese medicine (TCM).

I very much would like to thank my parents Teodora-Mariana and Ljubisa, whose constant encouragement and support have helped me in every step of my studies at the University.

I cannot end without being deeply grateful to my wife Lisa for her love, advice and her enduring confidence, she has given me unbelievable support while writing this thesis.

Finally, I would like to thank my sons, Kin and Emilian they inspired me to ask questions, think, solve problems, reason and learn.

I also would like to thank all the students for their support.

I am also grateful to my master of Kung-Fu and Qi-Gong Miko Kozlica, who gave me the opportunity to learn his techniques to stay clear in mind and living in a healthy body.

*I would like to dedicate this thesis to my loving aunt Sporea Eleonora who inspired me to write this thesis, because she was suffering from this syndrome.*

## **Zusammenfassung**

In der Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche mit besonderem Hinblick auf neue Funde bezüglich der Ursachen und neuer Therapieformen des Reizdarmsyndroms (Irritable Bowel Syndrom; IBS), sowie auch der Anwendung phytotherapeutischer Produkte und der Erforschung neuer pharmakologischer Targets.

Das Reizdarmsyndrom wird aus aktueller Sicht dargestellt, dabei werden die neuesten Studien und neue Optionsmöglichkeiten als Therapieansatz diskutiert.

Die Kernfragen behandeln einerseits die möglichen Ursachen von IBS, so zum Beispiel die Veränderungen in der sogenannten Darm-Hirn Achse, eine Hypersensibilität sensorischer Nervenfasern im Darm, psychische Probleme und Stress, bakterielle Gastroenteritis, „small intestinal bacterial overgrowth“ (SIBO), genetische Veränderungen, und eine erhöhte Sensibilität gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln.

Andererseits werden die neuesten pharmakologischen Targets, wie z.B. die Cannabinoidrezeptoren diskutiert.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neuen Studien zu den ursächlichen Mechanismen von IBS und zu neuen Therapieformen durchgeführt. Diese neuesten Studien werden in der Diplomarbeit zu einem Review verarbeitet und neue bzw. alternative Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

## **Abstract**

Irritable bowel syndrome (IBS), formerly known as spastic colon, is currently one of the most common problems of the digestive system in the Western world. About two out of ten people in Europe suffer from IBS. Women are more affected than men. In 1950, the Rocky Mountain Medical Journal was one of the first journals that published about IBS. The study included patients who evolved IBS-like symptoms without a recognized infection. IBS was originally regarded as a comorbidity of psychosomatic or mental disorders.

Nowadays, it is known that IBS belongs to the functional gastrointestinal disorders and can develop at any age. Most people though develop their first symptoms between the age of 20 and 35. However, no organic cause has yet been found. In connection with the stool consistency, IBS can be divided into four subgroups: IBS-C (constipation-predominant), IBS-D (diarrhoea-predominant), IBS-M (mixed type), and IBS-U (unsubtyped).

Mechanisms thought to cause IBS include a deranged brain-gut signalling, hypersensitivity of sensory afferents, bacterial gastroenteritis, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), genetic alterations and food sensitivity. IBS can be influenced by psychological factors, such as stress, which may also play a part in the ethology. New possible targets for therapy of IBS subtypes may include the endocannabinoid system, i.e. a treatment with cannabinoid compounds that bind to cannabinoid receptors to reduce exaggerated bowel motility and secretion. Latest studies showed that through acute activation of cannabinoid receptors by anandamide, gastrointestinal motility in mice was reduced (Troy-Fioramonti et al.2014, *Diabetes*, in press.).

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	6
Glossar und Abkürzungen	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Übersicht	10
Einleitung	12
Material und Methoden	14
Grundlagen und Definition	15
Kriterien des Reizdarmsyndroms	16
Formen des Reizdarmsyndroms	17
Obstipationstyp	17
Diarrhoetyp	18
Mischtyp	18
Schmerz-prädominierender Typ	19
Epidemiologie	20
Risikofaktoren	23
Begleiterkrankungen	24
Ursachen und Mechanismen	26
Konventionelle Pharmakotherapie	33
Zusätzliche und alternative Therapieformen	44
Diskussion	49
Literaturverzeichnis	52

## Glossar und Abkürzungen

AEA	Anandamid (Arachidonoyl-ethanolamid)
2-AG	2-Arachidonyl-glycerol
5-ASA	Mesalazin, 5-Aminosalicylsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
Ca <sup>++</sup>	Kalzium
CB1	Cannabinoid1-Rezeptor
CB2	Cannabinoid2-Rezeptor
CBD	Cannabidiol
CCK-1	Cholezystokinin-A-Rezeptor
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
d.h.	das heißt
ECS	Endocannabinoid-System
FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase
H1	Histamin1-Rezeptor
i.e.	Id est, that is, for example
IBS	Irritable Bowel Syndrome
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase
PEA	Palmitoylethanolamid
RDS	Reizdarmsyndrom
ssp.	Subspezies
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
THC	delta-9-Tetrahydrocannabinol
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Receptor
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Verteilung von Frauen und Männern mit IBS	20
<b>Abbildung 2:</b> IBS-Geschlechtsspezifische Unterschiede	21
<b>Abbildung 3:</b> Symptomenverteilung beider Geschlechter bei RDS	22
<b>Abbildung 4:</b> Circulus vitiosus: IBS und psychosozialer Stress	30
<b>Abbildung 5:</b> Gesteigerte Mastzellenanhäufung bei IBS und normale Mastzell-Anzahl im gesunden Darm	32
<b>Abbildung 6:</b> Präbiotika und Probiotika im Überblick	39
<b>Abbildung 7:</b> AEA und 2-AG	41
<b>Abbildung 8:</b> Entwicklung des Menschen aus der Sicht der TCM	45

## **Tabellenverzeichnis**

	Seite
<b>Tabelle 1:</b> IBS Kriterien	16
<b>Tabelle 2:</b> Endocannabinoide	42
<b>Tabelle 3:</b> Cannabinoide und Phytopharmaka, die bei IBS Einsatz finden könnten	43
<b>Tabelle 4:</b> Begriffserklärung nach der TCM	44
<b>Tabelle 5:</b> Funktionskreis nach der TCM	45
<b>Tabelle 6:</b> Behandlungsoptionen der TCM-Kräuter-Therapie	47

# Übersicht

1. Einleitung
2. Material und Methoden
3. Grundlagen des Reizdarmsyndroms (IBS)
  - 3.1 *Definition des Reizdarmsyndroms und Grundlagen*
  - 3.2 *Kriterien des Reizdarmsyndroms*
  - 3.3 *Formen des Reizdarmes*
    - 3.3.1 *Obstipationstyp (IBS-C)*
    - 3.3.2 *Diarrhoetyp (IBS-D)*
    - 3.3.3 *Mischtyp beim Reizdarmsyndrom (IBS-M)*
    - 3.3.4 *Schmerz prädominierender Typ*
  - 3.4 *Epidemiologie*
    - 3.4.1 *Geschlechtsspezifische Unterschiede*
  - 3.5 *Risikofaktoren des IBS*
    - 3.5.1 *Risikofaktoren bei Kindern*
  - 3.6 *Begleiterkrankungen beim IBS*
4. Ursachen und Mechanismen von IBS
  - 4.1 *Störungen in der bakteriellen Darmbesiedelung*
  - 4.2 *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis als möglicher Trigger*
  - 4.3 *SIBO - „Small intestinal bacterial overgrowth“*
  - 4.4 *Darm-Gehirn-Achse und das bio-psycho-soziale Modell*
  - 4.5 *Ernährung als Trigger*
  - 4.6 *Das serotonerge System*
  - 4.7 *Rolle von Mastzellen in der Genese von IBS*

5. Konventionelle Pharmakotherapie
  - 5.1 *Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms vom Verstopfungs-Typ (IBS-C)*
  - 5.2 *Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms vom Durchfall-Typ (IBS-D)*
  - 5.3 *Schmerztherapie beim Reizdarmsyndrom*
  - 5.4 *Das Darmmikrobiom beeinflussende Therapie: Präbiotika und Probiotika*
  - 5.5 *Anti-allergische und anti-inflammatorische Pharmakotherapie bei IBS*
  - 5.6 *Möglichkeiten neuer Pharmakotherapien bei IBS: das Endocannabinoidsystem (ECS)*
    - 5.6.1 *Das ECS beeinflussende Wirkstoffe*
6. Zusätzliche Therapieformen
7. Alternative Therapieformen
  - 7.1 *Traditionelle Chinesische Medizin*
    - 7.1.1 *Akupunktur als Teil der IBS Therapie*
  - 7.2 *Fremdstuhltherapie*
8. Diskussion
9. Literaturverzeichnis

# 1. Einleitung

Das Reizdarmsyndrom („Irritable bowel syndrome“; IBS) beeinflusst das soziale Gefüge, das gesamte Gesundheitsbefinden, das Gefühl von Vitalität, den Schlafrhythmus, das sexuelle Verhalten, den körperlichen Schmerz und die alltäglichen Aktivitäten und Diäten der betroffenen Person [1-3]. Dabei ist auch die Darmpermeabilität gesteigert, die normalerweise durch Infektionen und Stress beeinträchtigt und gesteigert wird. Weiters sind Stuhlunregelmäßigkeiten zu bemerken [4-7]. Die Intensität der Beschwerden ist sehr unterschiedlich, sie bewegen sich zwischen tolerabel und stark einschränkend [2].

Abdominelle Schmerzen sind oft ein frustrierendes Symptom und sie kommen bei fast allen IBS-Patienten und -Patientinnen vor, wobei sich die Schmerzintensität ändern kann [8-10].

Für die Diagnose des IBS wurden im Jahre 2007 die Rom-III-Kriterien für funktionelle gastrointestinale Störung herausgegeben [6] [11]. Seit dem Jahr 2014 ist eine Ausschlussdiagnose alleine im Sinne der aktuellen Definitionen nicht mehr gültig. Früher galten der Ausschluss von organischer Krankheiten als ausreichend für das IBS [12].

IBS zählt zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Die Leidenden weisen typischerweise kolikartige Bauchschmerzen mit Stuhlveränderungen und ein aufgeblähtes Abdomen auf, jedoch sind die Hauptbeschwerden unterschiedlich und wechselnd [3] [13]. Beim Reizdarmsyndrom gibt es keine Veränderung der körperlichen Struktur, sondern eine funktionelle Störung. Täglich kämpfen IBS Patienten und Patientinnen mit ihren teils massiven Leiden und können ihrer Arbeitstätigkeit nicht mehr nachkommen. Der Schweregrad ist sehr unterschiedlich und schränkt mehr oder weniger die Lebensqualität des / der betroffenen Patienten / Patientin ein [14].

Vieles deutet darauf hin, dass alternative Behandlungsansätze auch gute Therapieerfolge erzielen können, die der modernen westlichen Medizin gleichwertig oder übergestellt sind. Bei einer TCM-Studie mit 60 Personen mit IBS, besserten sich die Symptome bei 43 Personen, bei 11 Personen davon war eine scheinbare Verbesserung bemerkt worden und bei 6 Personen half die TCM-Therapie nichts [15].

In der aktuellen Literatur wird auf eine forcierte Forschung bezüglich der Ursachenfindung des Reizdarmes hingewiesen. Eine koreanische Studie zeigte, dass ein Polymorphismus des CNR1-Genes bei der Entstehung des IBS mitbeteiligt sein könnte [16]. Dieses Gen kodiert auch den CB1-Rezeptor [16]. Vermehrt wird vermutet, dass Distress bei IBS eine wichtige Rolle spielt, wie auch die Schlafqualität. Die Urbanität, gekennzeichnet durch die verstärkte Lärmbelastung und Lichtverschmutzung, kann die Qualität des Schlafes negativ beeinflussen. Derzeit ist Hong Kong die größte Stadt der Welt, zumindest der Einwohnerzahl nach, dort gibt es eine höhere Häufigkeit bezogen auf das landesweite geringe Vorkommen des IBS in China [3] [17-19].

Folgende Fragen möchte ich mit dieser Diplomarbeit beantworten:

1. Was stellt das Reizdarmsyndrom dar?
2. Ist es eine untherapierbare Krankheit ?

Anhand einer Literaturrecherche der aktuellen Forschungsergebnisse werden die wichtigsten Aspekte des IBS, die Wirkmechanismen und die derzeitigen pharmakologischen Anwendungsmöglichkeiten dargestellt.

Die Gliederung des IBS in Untergruppen wird nur kurz beschrieben, vielmehr soll aufgezeigt werden, wie komplex dieses Themengebiet eigentlich ist. In der Hauptsache wird neben dem deutschen Ausdruck Reizdarmsyndrom der englische Ausdruck Irritable Bowel Syndrome (IBS) verwendet.

## 2. Material und Methoden

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde nach der Literatur zum Thema „Reizdarmsyndrom“ in der US National Library of Medicine (National Institutes of Health) „PUBMED“ gesucht, dabei wurde die Bezeichnung „Irritable bowel syndrome“ verwendet. Den theoretischen Kern dieser Arbeit bildet hauptsächlich die Bearbeitung der englischen Literatur, welche normalerweise die relevante ist, aber auch Teile aus der deutschen Literatur wie z.B. „Klinke et al. 2005 Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag“ und „Layr et al. 2011. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*“ und „Hecker et al., Lehrbuch und Repetitorium Akupunktur mit TCM-Modulen und CD-ROM. Hippokrates Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH und Co.KG 2002“ wurden einbezogen.

Am 9. Jänner 2013 ergab die PUBMED-Suchmaschine 7899 Treffer für „irritable bowel syndrome“ (von 1970 bis 2013). Aufgrund der zahlreichen Ergebnisse musste die Suche weiter eingeschränkt werden. Für die Suche nach „irritable bowel syndrome AND mechanism“ ergab die Suchmaschine zum selben Zeitpunkt 326 Treffer. „irritable bowel syndrome AND therapeutical target“ ergab nur einen einzigen Treffer. Die Suche nach „irritable bowel syndrome therapeutical target“ ergab 114 Treffer. Die Suche nach „irritable bowel syndrome AND therapeutical target AND mechanism“ ergab 17 Treffer. Diese 114 Treffer gemeinsam mit den oben genannten 326 Treffern wurden hauptsächlich für die genauere Analyse herangezogen.

Die letzte elektronische Suche wurde im Februar 2014 durchgeführt.

Für den theoretischen Kern dieser Diplomarbeit wurden verwendet: veröffentlichte Originalartikel, Review-Artikel, Zusammenfassungen, Forschungsartikel, Manuskripte, wissenschaftliche Fachzeitschriften, Publikationen, Briefe, Leitartikel und Internetquellen. Die ergänzende und weiterführende Literatur ist durch eine manuelle Suche hinzugefügt worden. Dabei wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet: hypnosis, anxiety, depression, fodmap, fiber, microbiota, acupuncture, stress and probiotics, endocannabinoid system. Weiters wurde auch in der „cochrane“ Online-Bibliothek nach den neuesten Pharmaka für das Reizdarmsyndrom gesucht, jedoch konnten keine neuen Therapietargets ausfindig gemacht werden (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>).

## 3. Grundlagen des Reizdarmsyndroms (IBS)

### 3.1 *Definition des Reizdarmsyndroms*

Das Reizdarmsyndrom (Synonyme: Colon irritabile, spastisches Kolon, irritables Kolon) ist eine funktionelle gastrointestinale Erkrankung und verläuft chronisch. Es tritt meist im mittleren Lebensalter auf, kann aber jedes Lebensalter betreffen. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter an [9] [20] [21].

Funktionelle Erkrankungen sind Veränderungen, die keine histopathologischen, biochemischen oder bildlichen Unterschiede zum gesunden Menschen aufweisen. Die bekanntesten Erkrankungen, die einer funktionellen Störung zugrunde liegen, sind die Stuhlinkontinenz und die funktionelle Dyspepsie. Die nächsthäufigste funktionelle Erkrankung, die intensiv erforscht wird, ist bereits IBS. Das IBS ist auch vom sozialmedizinischen und ökonomischen Standpunkt ein Problem: die Betroffenen durchlaufen vermehrt Gesundheitschecks, verbrauchen vermehrt Medikamente, sind öfters im Krankenstand und haben auch eine geringere Produktivität bei der Arbeit [2] [22] [23].

Bei IBS kommt es zu typischen Symptomen, die keiner direkten Morphologie oder biochemischen Veränderungen zuzuordnen sind. Oft tritt ein Symptomenkomplex mit brennenden wiederkehrenden Bauchschmerzen, Blähungen, chronischem Unwohlsein, unregelmäßigem aber öfter frequentierten Stuhldrang und veränderter Stuhlkonsistenz, also ein Wechsel zwischen weicheren und härteren Stuhlformen und gestörten Darmkontraktionen auf (pelletsförmig, schnurförmig, ungebundene Form) [2] [6] [24-26]. Nach dem Stuhlgang tritt das Gefühl der nicht kompletten Entleerung auf [25] [27]. Im Durchschnitt sind die IBS-Betroffenen 16 Jahre lang mit ihren Symptomen konfrontiert [23] [28].

Es werden die am häufigsten vorkommenden Symptome in Untergruppen unterteilt. Dabei kann der Durchfall, die Verstopfung, die Schmerz Wahrnehmung oder ein Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung im Vordergrund stehen. Diese Punkte werden in den folgenden Kapitel kurz behandelt: IBS-C, IBS-D, IBS-M und schmerz- IBS-Typ.

### 3.2 Kriterien des Reizdarmsyndroms (IBS)

**Tabelle 1: IBS Kriterien [29-31]**

Diagnose-Kriterien	Jahreszahlen	Hauptkriterien
Manning	1978	Keine Zeitangabe bei den Symptomen wie Blähungen, rektaler Schleim, unvollständige Entleerung, Besserung der Schmerzen durch frequentierten Stuhlgang als Diagnosekriterien besitzt es einige Schwächen
Rom I	1992 bis 1999	Abdominalschmerzen mit Änderung der Frequenz und Form des Stuhls, Blähungen und Spannungsgefühl
Rom II	2000 bis 2006	Vorteile: beinhaltet Symptome wie Unwohlsein und Schmerz und zusätzlich für 12 Wochen (2 von 3 Symptomen): Erleichterung durch Stuhlgang, Veränderung der Stuhlfrequenz und -form
Rom III	2007 bis 2014	An 3 Tagen im Monat: Wiederkehrende Bauchschmerzen mit 2 Symptomen

Die verschiedenen Kriterien des IBS ergeben unterschiedliche Prävalenzzahlen. Rom I Kriterien sind nicht empfindlich genug, um alle Reizdarm-Patienten und Patientinnen erfassen zu können [32].

Populationen aus den Rom-Kriterien können mit Populationen aus den Manning-Kriterien verglichen werden.

Bei den Kruis-Kriterien müssen die Symptome mehr als zwei Jahre andauern, wie zum Beispiel: abwechselnd Verstopfung und Durchfall, abdomineller Schmerz, Darmunregelmäßigkeiten, unter Ausschluss der „red flags“ [31]. Zu diesen Alarmsymptomen gehören z.B. Gewichtsverlust, Blutarmut, nächtliche Symptome und Blut im Stuhl sowie Störungen der Malabsorption und der Schilddrüsenfunktion [27]. In Studien wurden auch die Kriterien untereinander verglichen, dabei wurden die Untergruppen des Reizdarmsyndroms verwendet [33].

### **3.3 Formen des Reizdarmes**

#### **3.3.1 Obstipationstyp (IBS-C)**

Das Gefühl einer inkompletten Stuhlentleerung, wo dabei eventuell auch noch eine manuelle Hilfe notwendig ist, kann einen IBS-C Typ darstellen. Jedoch kann es sich diesbezüglich um eine funktionelle chronische Verstopfung handeln, die akut Schmerzen auslöst [34]. Mit den Rom-III-Kriterien kann zwischen einer chronischen Verstopfung und dem IBS-C nicht gut unterschieden werden. Das Vorhandensein von Schmerz per Definition kann für IBS-C sprechen, wobei eine chronische Verstopfung früher oder später auch zu Schmerzen führen kann [35]. IBS-C Patienten und Patientinnen haben einen sensiblen Darm, mit einem Blähungsgefühl und einer langsamen Dickdarm-Transitzeit [36].

In weiterer Folge möchte ich kurz die Verstopfung definieren und die Ursachen und Risikofaktoren beschreiben, damit man ein besseres Verständnis für die eventuell möglichen Reizauslöser der Verstopfung bekommt.

Unter Verstopfung wird eine erschwerte oder zu selten durchgeführte Darmentleerung verstanden, was ein frühes Sättigungsgefühl verursacht [37]. Eine abgeschlossene vollständige Verdauung kann zwischen 8 Stunden und 3 Tagen dauern [38].

Einläufe sind in der Medizin eine gängige Methode, um die Verdauungsreste effektiv zu entfernen. Dies wird verwendet, falls eine akute Stuhlverstopfung besteht, oder auch als Darmreinigung vor Darmoperationen und vor einer Koloskopie.

Risikofaktoren für die Verstopfung sind: Veränderungen des Darmes, unzureichende Bewegung, Fehlernährung, erniedrigte Flüssigkeitszufuhr, fehlende Elektrolyte (wie z.B. erniedrigte Kaliumwerte) oder auch Stoffwechselstörungen wie z.B. die Hypothyreose [39] [40]. Es können auch nach einer Operation am Bauch Verwachsungen entstehen und Hindernisse für die Darmpassage darstellen, die den Darmtransit verlangsamen. Es gibt noch eine ganze Menge weitere Auslöser für die Verstopfung: Einnahme von Opiaten als Dauermedikation, Nahrungsmittelunverträglichkeit und Volvulus. Auch ein Abführmittelmissbrauch führt zur Abstumpfung der Darmerregbarkeit und zur gegenteiligen Wirkung [40]. Wenn all diese Ursachen ausgeschlossen werden können, besteht die Möglichkeit eines IBS-C.

### **3.3.2 Diarrhoetyp (IBS-D)**

Der Durchfall wird wie folgt definiert: Eine Stuhlmenge von über 250 Gramm bei mehr als drei Stuhlgängen pro Tag und einen hohen Wasseranteil über 75 %. Die Ausscheidung von flüssigem Stuhl, eine Formveränderung, kann kurzzeitig oder länger andauern [5].

Mitunter kann psychischer Stress Diarrhoe hervorrufen, was bei der Prüfungsangst verdeutlicht wird, wenn man sich sprichwörtlich „in die Hose macht“. Kaffee kann ebenfalls ab einer bestimmten Menge abführend wirken [39].

Ebenfalls wird bei verlängerter Diarrhoe, die bei IBS auftritt, empfohlen, zuckerhaltige Getränke wie Apfelsaft zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren [39].

Ein Auslöser für Durchfall kann auch eine hormonelle endokrine Erkrankung wie zum Beispiel die Hyperthyreose sein [40]. Die Diarrhoe kann sowohl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten, als auch bei Vergiftungen mit Pilzen, Arsen oder Quecksilber.

Darmbakterien könnten auch eine Rolle bei der Genese des IBS-D spielen [11].

Eine Darmparasitose wird typischerweise durch Schmierinfektion übertragen. Der Befall des Darmes mit Parasiten und Protozoen, wie zum Beispiel Amöben, verursacht heftige Bauchschmerzen mit Durchfällen und einen Pruritus ani (Juckreiz im Analbereich).

Ein weiterer häufiger Auslöser von Durchfall ist eine Fremdbesiedelung des Darmes durch Bakterien und Viren, welche zu einer Gastrenteritis führt [41].

Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob das Reizdarmsyndrom für einen Durchfall verantwortlich ist, oder ob ein Durchfall die Entstehung von IBS begünstigt [39].

### **3.3.3 Mischtyp beim Reizdarmsyndrom (IBS-M)**

Der Stuhl ist dabei wechselnd, hart, bestehend aus einzelnen Klumpen und dabei schwer ausscheidbar, bis weich oder durch eine schnelle wässrige Darmentleerung charakterisiert [2] [5].

### **3.3.4 Schmerz-prädominierender Typ**

Beim Schmerztyp steht nicht die Stuhlkonsistenz im Vordergrund, sondern die tägliche Konfrontation oft mit einem unaushaltbaren brennenden Schmerz in der Bauchgegend [27].

### 3.4 Epidemiologie

Das IBS ist eine Erkrankung, die je nach geografischer Lage unterschiedlich oft auftritt. Es tritt weltweit bei 10 bis 20 % der gesamten Bevölkerung, besonders jener der westlichen Welt auf. D.h. in Nordamerika und Australien z.B. ist die Prävalenz gesteigert [1] [5] [42] [43].

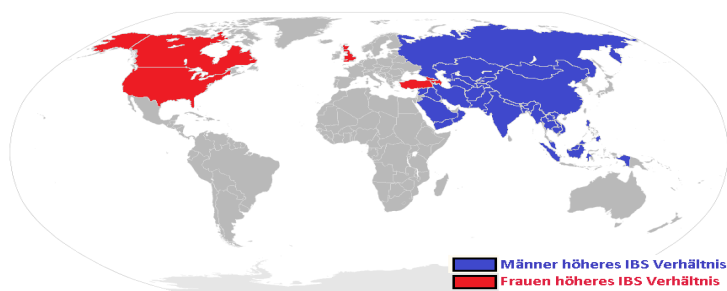
Für Hongkong wird eine IBS-Prävalenz von 5,2 % (Rom I) und 6,6 % (Rom II), für Korea 6,6 %, für Deutschland 12 % und für die Türkei 19,1 % angegeben [17] [20] [44] [45].

Im Gesamten wird für Erwachsene in Europa eine IBS Prävalenz zwischen 6,6 % und 22 % angegeben [46]. Auffallend ist die niedrigere Prävalenz für IBS in China (5 % bis 7 %), verglichen mit den weltweiten Angaben (3,5 % bis zu 30 % der Bevölkerung) [18] [47] [48]. Die niedrigste Prävalenz für IBS hat Indien mit 4,2 % [49]. Die Prävalenz variiert auch im selben Land zwischen den verschiedenen Populationsgruppen [50]. Diese Variationen können durch die statistische Erhebung der Betroffenen verursacht sein.

Langzeitstudien besitzen eine Prävalenz von 18,1 % für IBS [51]. Eine chinesische Studie ergab eine Prävalenz für IBS bei Universitätsstudenten von 7,9 % (Rom III) [51].

Im Jahre 1989 wurde bei der Rumänischen Revolution der Staatspräsident Nicolae Ceausescu gestürzt und hingerichtet. Nach diesem dramatischen Ereignis, wurden vermehrt IBS-Symptome verzeichnet [52].

An diesen Zahlen kann man ablesen, dass Stress und Lebensumstände eine wichtige Rolle bei IBS spielen können.



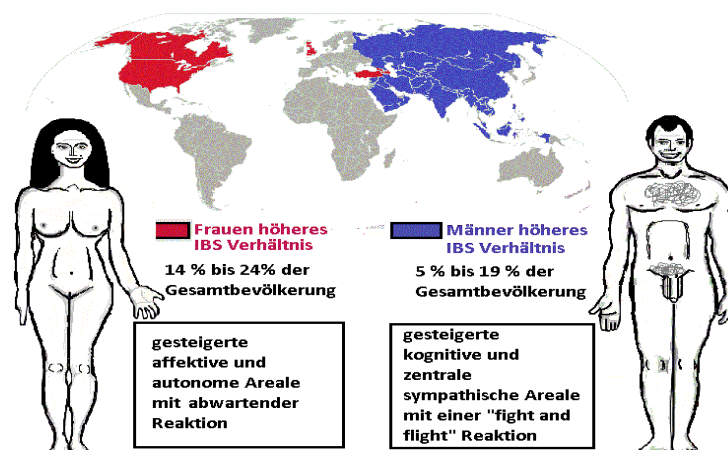
**Abbildung 1: Verteilung von Frauen und Männern mit IBS** (Grafik erstellt aus folgenden Publikationen: [1] [3] [17] [53] [54]). [Quelle der Weltkarte vom 1. September 2014: <http://www.whywar.at/games/weltkarte.htm>].

In Taiwan, Japan, Hongkong und Singapur gibt es für das IBS keine Unterschiede im Verhältnis der beiden Geschlechter zueinander [20].

In England wurde die IBS-Häufigkeit durch eine Umfrage auf 10,5 % geschätzt, wobei Frauen im Gegensatz zu Männern vermehrt an IBS erkranken [5] [46] [55].

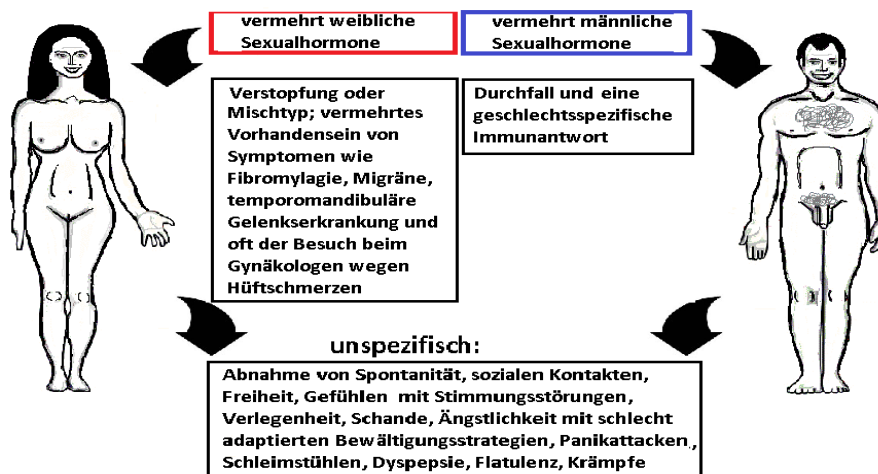
Diagnostizierte Fälle von IBS sind in Deutschland bei 1,7 % der Bevölkerung beschrieben, und in Italien bei 11,5 % der Bevölkerung [56]. Sehr niedrige Prävalenzwerte für IBS, mit nur 1,2 %, ergaben die Daten in Schweden [57]. Wie auch die anderen Studien zeigen, sind auch in diesem Land die meisten IBS-Betroffenen junge Frauen [57].

### 3.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei IBS



**Abbildung 2: IBS-Patienten und Patientinnen mit geschlechtsspezifischen Unterschieden (basieren auf biologischen, verhaltensspezifischen und psychologischen Faktoren, und die Verteilung in der westlichen Bevölkerung) [58-61].**

Forschungsergebnisse zeigen auf, dass Frauen bei einem Angriff mit einem abwartendem Verhalten reagieren, da affektive und autonome Gehirnregionen verstärkt aktiviert werden. Andererseits werden bei Männern die kognitiven und zentralen sympathischen Areale im Gehirn aktiviert, die eher einen Kampf oder eine Flucht auslösen. [Quelle der Weltkarte siehe Abbildung 1].



**Abbildung 3: Symptomenverteilung beider Geschlechter bei IBS (Grafik erstellt aus diesen Publikationen: [2] [9] [59] [62-67]).**

Die gestörte gastrointestinale Motilität wird durch Sexualhormone beeinflusst. Östrogen hemmt die Darmmotilität und den intestinalen Druck im Colon. Die entstehenden viszerale Schmerzen werden verstärkt bei Frauen wahrgenommen, diese entstehen oft im Inneren des Körpers, sind diffus, zeitweise aussetzend und wiederkehrend, jedoch schwer lokalisierbar [8]. Östrogen und Progesteron regulieren die Schmerzsensibilität [68].

Schon die Schwangerschaft und der Menstruationszyklus stellen geschlechtsspezifische Unterschiede dar. Der Körper beider Geschlechter reagiert unterschiedlich auf Stimuli, auch beim Immunsystem ist dies der Fall.

Unabhängig von menstruationsbedingtem prämenopausalen Schwindel und Blähungen treten bei Frauen verstärkt gastrointestinale Symptome auf [58] [65] [69].

Weiters sind Frauen mit IBS häufiger von körperlichen Symptomen betroffen. Sie werden auch längere Zeit und häufiger von Schmerzen geplagt, dies geschieht für mehrere Tage im Monat [70].

Das IBS kommt sowohl bei Kindern als auch bei jungen Heranwachsenden vor. In der westlichen Welt sind die Mädchen stärker betroffen als die Buben, hierbei glaubt man auch, dass die Geschlechtshormone diese Unterschiede ausmachen [71].

### **3.5 Risikofaktoren des IBS**

Kriegserlebnisse mit einer Unterernährung und diversen Infektionsepidemien lösen Gastroenteritis-Episoden und Depressionen aus und sind auch Faktoren für die Entstehung von IBS [46] [52] [72] [73].

Eine abgelaufene infektiöse Gastroenteritis kann sich in Kombination mit Stress potenzieren [3] [27] [74] [75]. Dabei verstärkt sie die viszerale Hypersensibilität und verursacht einen funktionellen Durchfall [76].

Ängstlichkeit verbunden mit gastrointestinalen Symptomen verstärkt ebenfalls die IBS-Symptomatik vom Durchfall-Typ [52] [77].

Je stärker eine infektiöse Gastroenteritis abläuft, desto größer das Risiko für die Entstehung von IBS [23] [78]. 25 % von Patienten / Patientinnen mit einer akuten Gastroenteritis können eine IBS-Symptomatik entwickeln [79]. Dabei kommt es während und nach der Entzündungsreaktion zu einer erhöhten Expression von Interleukin-1 beta. Daraus schließt man, dass die Betroffenen anfälliger auf entzündliche Reize reagieren [76]. Gleichzeitig verändert sich die intestinale Permeabilität und in der Darmschleimhaut kommt es zu einer vermehrten Infiltration von Lymphozyten und Mastzellen [80] [81].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms sind unter anderem auch stressreiche Momente, wobei diese z.B. durch ein niedriges Monatseinkommen, durch verlängerte Schulausbildungen oder auch durch ein Langzeitstudium ausgelöst werden können [17] [51] [82]. Sexuelle Vergewaltigung sind bei IBS-Patientinnen oft ein Grund für die gesteigerte Schmerzwahrnehmung [29] [52] [80] [83].

Ein Geburtsgewicht unter 500 Gramm zählt auch zu den anerkannten Risikofaktoren des IBS [52]. Sowohl alkoholranke Elternteile, ein Todesfall in der Familie als auch eine schlechte Eltern-Kind-Beziehung sind für die Entwicklung des IBS mitverantwortlich [52]. Auch frühe traumatische Ereignisse in der Kindheit und eine strikte Kindheitsentziehung können die Entwicklung des Reizdarmsyndroms fördern [52].

Ein verantwortliches IBS-Gen ist noch nicht bekannt, trotzdem spielen die Genetik und eine positive Familienanamnese eine wichtige Rolle als Risikofaktoren von IBS [15] [23] [84].

Eine verlängerte Antibiotikagabe kann ebenfalls der Auslöser von IBS sein [84].

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von IBS sind Chemikalien in Nahrungsmitteln und vorübergehende kindliche Abdominalschmerzen [22].

Eine Veränderung der Bakterienflora beeinflusst die physiologischen Darmfunktionen und in weiterer Folge auch die Gesundheit des Individuums und könnte deswegen auch ein Risikofaktor darstellen [85] [86].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung des IBS ist das weibliche Geschlecht [23] [46] [69].

Eine Hysterektomie und auch andere gastrointestinale Operationen beeinflussen den Darm und verursachen Schmerzen und sind somit ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung des IBS [8] [20] [23] [44]. So ist IBS nach einer Hysterektomie um das Dreifache erhöht [23] [87].

### **3.5.1 Risikofaktoren bei Kindern**

Zum Unterschied zu den Erwachsenen haben Kinder stressärmere Lebensverhältnisse und einen fehlenden Wettbewerb. Es gibt auch verminderte Reaktionen mit Entzündungen und eine kürzere Krankheitsdauer, die weniger als 2 Jahre anhält. Die Prävalenz bei Kindern ist ungefähr gleich der von Erwachsenen [3] [71]. Tritt ein IBS bei Kindern auf, sollte die Familienanamnese nicht fehlen, da eine genetische Disposition häufig ist [2] [88].

### **3.6 Begleiterkrankungen beim IBS**

Abdominalschmerzen, Durchfall und die viszerale Hypersensibilität eventuell ausgelöst durch Mastzell-Infiltration im Darm, deuten auf eine mögliche Nahrungsmittelunverträglichkeit, auf eine Abneigung gegen bestimmte Inhaltsstoffe oder sogar auf eine allergische Reaktionen hin [31] [44] [89] [90].

Manche IBS-Patienten verweigern bestimmte Nahrungsmittel zur Gänze, da sie darauf ein Zungenbrennen oder Geschmacks- und Geruchsveränderungen wahrnehmen [66] [69].

Als Begleiterkrankung sind beim IBS Somatisierungsstörungen beschrieben, dies betrifft die Muskeln und das Skelett, wobei von den Symptomen her die Störungen gut lokalisiert

sind [52] [63] [80] [91]. Fibromyalgie und Insomnie sind zusätzliche Erkrankungen beim IBS [3] [20] [51] [92].

Neuroimmune Mechanismen sind Auslöser von minimalen entzündlichen Prozessen, die in weiterer Folge zu Angststörungen und Depressionen führen können [13] [29]. Diese Störungen können in weiterer Folge zu IBS führen [80] [93].

Eine Angststörung kann durch gestörte oder zumindest verminderte Kopingstrategien entstehen [8] [80] [87] [94].

Es hat sich herausgestellt, dass psychopathologische Störungen inklusive Panikattacken bei Reizdarmsyndrom-Patienten / -Patientinnen gehäuft vorkommen [6] [8] [70] [74].

Eine verstärkte Schmerzwahrnehmung und vermehrte Sorgen entstehen durch eine Hypochondrie und durch Katastrophisierung [8] [27] [52].

Stuhlinkontinenz oder eine funktionelle Dyspepsie tritt auch zusätzlich zu IBS häufig auf. Die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung eines Asthmas bei IBS ist um 2% erhöht [14] [45] [95].

Durch Neuroimaging mit PET-Aufnahmen und funktionellen MRT-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass IBS-Patienten und Patientinnen in bestimmten Hirnregionen abnormale Veränderungen in der zentralen Weiterverarbeitung aufweisen. Dabei kommt es zu einer Aktivierung von Amygdala und des dorsolateralen präfrontalen Kortex. Weiters wird der vordere cinguläre Kortex gehemmt [65] [96] [97].

IBS-Patienten beider Geschlechter haben keine erhöhte Mortalität. Es ist mit keiner Entwicklung einer anderen gastrointestinalen oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung wie der Karzinomentstehung assoziiert. IBS-Betroffene haben aber ein höheres Risiko im Zuge einer Cholezystektomie oder einer Hysterektomie operiert zu werden [23].

## 4. Ursachen und Mechanismen von IBS

Die Pathophysiologie von funktionellen Erkrankung ist meist multifaktoriell und zum Großteil noch nicht erforscht. Ebenso ist diese beim IBS auch noch großteils ungeklärt. Zelluläre und molekulare pathophysiologische Prozesse als Ursache für das Reizdarmsyndrom treten einzeln oder in Kombination auf.

Beim IBS mit einer abgelaufenen Entzündung sind enterochromaffine Zellen, Lymphozyten und Zytokine vermehrt in der Darmschleimhaut vorhanden, wobei diese mit den Symptomen assoziiert sein können [81] [87] [98].

Eine viszerale Hypersensibilität und eine abnorme Darmmotorik werden als wichtige mögliche Ursache diskutiert.

Dabei kann eine IBS-assoziierte viszerale Hypersensibilität oder eine abnorme Darmmotorik durch Ausschüttung von Mediatoren aus Mastzellen in der Darmschleimhaut ausgelöst werden. Diese Mediatoren verändern die normale neuronale Physiologie des Organs selbst, senden aber auch Informationen, über primär afferente Neuronen, an das zentrale Nervensystem weiter [65] [99]. In den folgenden Kapiteln werden weiter mögliche Ursachen des IBS erörtert:

### ***4.1 Störungen in der bakteriellen Darmbesiedelung***

Der Fötus hat im Mutterleib die inneren Organe ausgebildet, jedoch ist der Darm noch nicht mit Bakterien besiedelt und somit steril. Erst durch den Geburtsvorgang gelangen die ersten Bakterien, Pilze und Einzeller oral in das Neugeborene hinein, die später den Darm besiedeln können. Das Darmmikrobiom bildet sich also schon in den ersten Lebensjahren, bestenfalls entwickelt es sich durch das Stillen bei der eigenen Mutter. Dabei entsteht eine individuelle mikrobiotische Darmbalance jedes einzelnen Menschen, welche sich mit der Zeit stabilisiert [28]. In dieser Zeit könnten Grundlagen für eine Entwicklung von IBS gelegt werden.

Es ist nicht jeder gesunde adulte Darm von denselben Bakterien besiedelt, vielmehr zeigen verschiedenste Kulturen und Regionen eine Variation in der Zusammensetzung der Bakterienstämme.

Durch eine tägliche unterschiedlich ausgewählte Nahrungsaufnahme beeinflussen wir regelmäßig die Zusammensetzung unserer Darmflora. Diese wiederum beeinflusst unsere Gesundheitsbefinden und die physiologischen Funktionen. Dieses komplexe System mit ungefähr 100 Millionen Bakterien, kann über 1 Kilogramm betragen und ist im Wesentlichen für die normale Physiologie und Aufrechterhaltung des Darm-Gleichgewichtes verantwortlich [38] [86] [94] [100].

Wie schon erwähnt, kann das Reizdarmsyndrom einerseits durch eine abgelaufene pathogene Infektion, andererseits auch durch die von Bakterien ausgeschütteten Toxine verursachten Reizungen des zentralen Nervensystems ausgelöst werden [28] [88] [94] [101].

Bei abgelaufenen Infektionen kann es zu einer Veränderung der Bakterienbesiedelung gegenüber einer normalen Darmflora kommen [86]. Man hat auch erkannt, dass ein ständiger Wechsel des Bakterienrasens, zum Beispiel beim IBS vom Durchfall-Typ, besteht, bei dem weniger *E. coli*, *Lactobazillus* und *Bifidobakterien* vorhanden sind [28] [102]. Weiters kommt es zu einer leichten Überbesiedelung von Bakterien des Dünndarms, und die Zahl an pathogenen Bakterienstämmen steigt an [103] [104].

Es ist noch zu erwähnen, dass die Symptome bei IBS-Patienten und -Patientinnen nach Aufnahme von Nahrungsmitteln innerhalb der ersten 3 Stunden gesteigert sind, zumindest bei 60 % von ihnen [2].

#### **4.2 *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis***

Scanu et al. [43] vermuten, dass *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* eine Rolle bei IBS spielt.

Eine Infektion mit *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* ist in ungefähr 70 % der Patienten und Patientinnen mit IBS vorhanden. Dieses Bakterium besitzt neuropathogene und immundysregulatorische Eigenschaften. Ursprünglich kommt dieses robuste Bakterium in Tierfarmen bei einer Temperatur von über 37° Celsius vor, kann aber sehr lange Zeit auch unterhalb dieser genannten Temperatur überleben, wie zum Beispiel in handgemachtem Käse [43]. Dieser Erreger befällt den Darm von unterschiedlichen Wirten, löst wässrigen Durchfall aus und verursacht chronische entzündliche Darmreaktionen.

Die Wahrscheinlichkeit bei Befall mit diesem Bakterium IBS zu bekommen tritt 17-mal häufiger auf als bei Personen ohne Befall [43].

### **4.3 SIBO - „Small intestinal bacterial overgrowth“**

Der Ausdruck „Small intestinal bacterial overgrowth“ bezeichnet eine bakterielle Überbesiedelung des Dünndarmes, die womöglich durch partielle Obstruktionen oder Fistelbildung ausgelöst wird [8].

Es kommt schon im Dünndarm zur Fermentation der Kohlenhydrate (Polyole, Oligo-, Di- und Monosaccharide) die nicht absorbiert werden. Die kurzkettigen Fettsäuren sind im Jejunum erhöht [102]. Als Folge kommt es zu abdominellen Schmerzen und Unwohlsein, Flatulenz und Verstopfung oder Durchfall [22] [28] [105] [106].

Die vermehrte Gasbildung kommt durch die sich ändernde bakterielle Darmbesiedelung zustande, die eine abnormale Gärung hervorruft [23].

Fast alle IBS-Patienten und -Patientinnen entwickeln zusätzlich eine SIBO, aber nur 20 % der restlichen Bevölkerung entwickeln diese Dünndarmüberbesiedelung ohne IBS-Symptomatik [28] [106].

### **4.4 Darm-Gehirn-Achse und das bio-psycho-soziale Modell**

Die Psyche beeinflusst den Verdauungstrakt, die Darmbewegungen, die Wahrnehmung von Symptomen, das Krankheitsverhalten und unseren Gesundheitserfolg [52]. Eine Störung entlang der Darm-Gehirn-Achse, bewirkt eine Reaktion des Nervensystems, die zu einer IBS-Symptomatik führen kann (Erhöhung der HPA-Achsen Aktivität bei IBS) [80] [107].

Es kommt zu einer Fehlfunktion des gastrointestinalen Traktes auf der Ebene des Darmnervensystems [28].

Die Lebensqualität wird beim IBS-Patienten und der Patientin im selben Ausmaß wie bei einer Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, einem Diabetes oder einer Herzinsuffizienz eingeschränkt [2] [3] [54] [61].

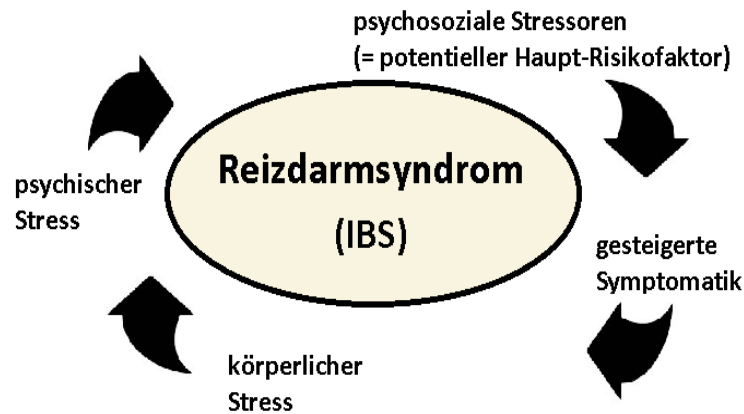
Durch die Dysregulation in ZNS Arealen, sowie im vorderen cingulären Cortex, kommt es zu einer abnormalen zentralen Weiterverarbeitung des viszerale Schmerzes [8] [97].

Dabei wird das Denken, Fühlen und Handeln im täglichen Leben von den individuellen Symptomen mit beeinflusst. Die Aktivitäten werden konsequent vermieden und Einsamkeit sowie Ruhe bevorzugt [52].

Dazu kommt, dass die Betroffenen glauben, von einer tödlichen Erkrankung betroffen zu sein. Viele IBS-Patienten und Patientinnen verspüren eine Art Krebserkrankung in sich, obwohl eine Karzinomentstehung nicht als solche diagnostiziert wurde [52]. Diese Denkweise wird dadurch verstärkt, dass sie eine geringere Produktivität bei der Arbeit haben und regelmäßig gesundheitlich abgeklärt werden durch Koloskopie, Gastroskopie und Laborwerten [2].

Es scheint mehr multifaktorielle als unifaktorielle Ursachen für IBS zu geben, denn die Störungen zeigen sich heterogen [68] [83] [88] [108]. Bezogen auf das bio-psycho-soziale Modell hat man erkannt, dass stressreiche Lebensabschnitte mit einer Symptomenverstärkung bei IBS-Patienten und Patientinnen assoziiert sind [103] [106]. Das könnte folgendermaßen zustandekommen: einerseits ist es bekannt, dass die Dickdarmschleimhaut bei IBS-Patienten und -Patientinnen mit einer vermehrten nervalen Innervation ausgestattet ist. Andererseits spielt beim Reizdarmsyndrom auch eine vermehrte Aktivierung von Sympathikus und eine reduzierte Parasympathikus-Aktivität eine entscheidende Rolle [34]. Die Sympathikusaktivierung könnte dabei eine Rolle bei IBS spielen.

Eines der vielen Trigger des Reizdarmsyndroms ist nämlich der Distress. Normaler Stress bedeutet für den Körper, dass er auf bestimmte Reize adäquat mit einer Sympathikusaktivierung reagieren kann. Ist der Reiz jedoch bedrohlich, unangenehm oder auch überfordernd, tritt Distress auf. Distress wird zum Beispiel ausgelöst durch einen verstärkten Wettbewerb, vor allem bei sogenannten Bewerbungsverfahren wo die Teilnehmer einer gesteigerten Belastung, einem Prüfungsstress, ausgesetzt sind, also einer erhöhten Sympathikusaktivierung [3] [75] [109]. In der Folge führt dies zu einem Neurotransmitter-Ungleichgewicht und zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung, also zu einer viszeralen Hypersensibilität [2] [6] [71] [85]. Distress führt weiters zu einer Reaktivierung von Entzündungen und zu Symptomenverstärkungen [17] [22] [76] [103]. Distress löst eventuell auch eine Obstipation aus [50].



**Abbildung 4: Circulus vitiosus: IBS und psychosozialer Stress (Grafik erstellt aus diesen Publikationen: [19] [27] [82] [110] [111])**

#### **4.5 Ernährung als Trigger**

Weitere Trigger des IBS könnten unregelmäßige oder falsche Essgewohnheiten und verhalten sein. Eine ballaststoffarme Kost, das Trinken von Coca Cola, Coffein, Alkohol und Tee verstärkt die Obstipationssymptomatik und sollte bei IBS-C vermieden werden [2] [22] [36] [44].

Die Beweglichkeit des Dünndarmes wird durch eine fettreiche Ernährung und durch lösliche Ballaststoffe reduziert [64].

Das Essen von Schnellimbissen, frittierten Speisen und ein Mitternachtsessen stört die Bewegungsabläufe des Darmes und resultiert in Obstipation, Diarrhoe und Flatulenz [39] [50] [112].

Für jedes Individuum gibt es unterschiedliche Nahrungsmittel-Reizstoffe, wie Kuhmilch, Eier, Weizen, Soja, Nüsse, Zitrusfrüchte, Fische, Meeresfische und Schokolade, diese bewirken eine heimtückische und langsame gastrointestinale Reaktion [2] [39] [87].

Inwieweit diese Nahrungsmittel als Ursache für die Entstehung des IBS angesehen werden könnten, ist noch unbekannt.

#### **4.6 Das serotonerge System**

Das meiste endogene Serotonin, ungefähr 90% davon, wird in unserem Darmepithel, genauer in den enterochromaffinen Zellen, bei erhöhtem intraluminalen Darm-Druck produziert [6] [79] [113]. Es wirkt dabei lokal, d.h. an den Nervenenden als es ein wichtiges Molekül für die Auslösung der propulsiven Motorik, der sogenannten Peristaltikwelle der Darmmuskulatur. Es werden verschiedene Serotoninrezeptoren an Epithelzellen aktiviert, die wiederum Neurone des Darmnervensystems aktivieren. Andererseits ist das Serotonin für die Sensorik zuständig. Etwaige Schmerzen oder ein Unwohlsein im Verdauungstrakt werden durch Serotonin an das Gehirn weitergeleitet [113-115].

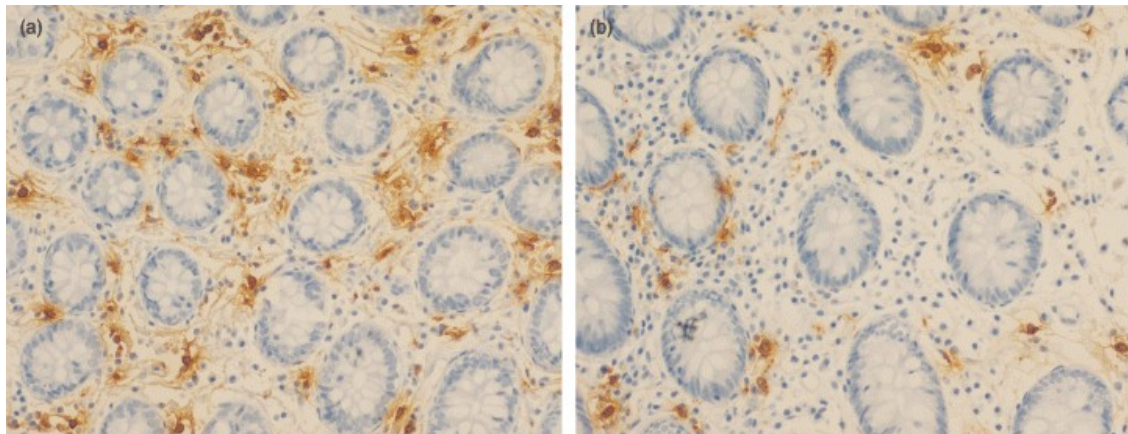
Es ist daher verständlich, dass eine Serotonin-Dysregulation Veränderungen der gastrointestinalen Beweglichkeit verursachen kann, wobei es auch zu einem Absorptions-Sekretions-Ungleichgewicht kommen kann [3] [113]. Da dies auch beim Reizdarmsyndrom der Fall ist, scheint es einen Zusammenhang zwischen Serotonin-Dysregulation, Absorptions-Sekretion und Hypersensibilität zu geben [114].

#### **4.7 Rolle von Mastzellen in der Genese von IBS**

Bei IBS sind Mastzellen sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm vermehrt vorhanden und könnten zur Entwicklung eines IBS beitragen (siehe Abbildung 6). Sie befinden sich in der Nähe von Nervenzellen der Darmschleimhaut, somit lässt sich eine Interaktion zwischen Immunsystem und Nervensystem erahnen. Hier glaubt man, dass die Kommunikation zwischen Immunzellen, Epithelzellen und Nervenzellen gestört ist [116]. Die Mastzellen können Histamin, Serotonin, Zytokine, Prostaglandine, Leukotriene, Tryptasen, Proteasen und Arachidonsäure-Derivate sezernieren. Somit kommt es durch Ausschüttung dieser Mediatoren bei Entzündungsreaktionen zu einer erhöhten Erregbarkeit der Organ-eigenen Neuronen und den primär afferenten Neuronen [39] [65] [81]. Eine Mastzellinfiltration kommt auch als Reaktion auf abgelaufene frühere Stressmomente zustande, dies kann die Häufigkeit und Schwere der wahrgenommenen Schmerzen beeinflussen [80] [88].

Stress führt zur Sensibilisierung von Mastzellen, dabei werden auch Mediatoren freigesetzt wie z.B. Zytokine, die wiederum andere Zellen aktivieren [23] [117].

Andere Studien zeigen eine Vermehrung der Mastzellen speziell im Zäkum, also im Anfangsteil des Dickdarms [106].



**Abbildung 5: gesteigerte Mastzellenanhäufung bei IBS (linkes Bild a) und normale Anzahl an Mastzellen im gesunden Darm (rechtes Bild b) [Quelle: 118]**

## 5. Konventionelle Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie ist die gängige Therapieform bei IBS.

Da es für IBS keine kausale Therapie gibt, erfolgt eine Medikation bezogen auf die individuell herrschenden Symptome. Es sollen hier Wirkstoffe erwähnt werden, die bereits im Einsatz oder noch in klinischer Erprobung sind oder aber wegen Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurden.

### ***5.1 Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms vom Verstopfungstyp (IBS-C)***

Für eine symptomatische Besserung der Beschwerden beim IBS-C, werden prokinetische und laxierende Therapeutika (z.B. Macrogol, Bisacodyl und Lactulose) verwendet.

Allgemein werden also für diesen Typ verdauungsfördernde Medikamente eingesetzt. Der Guanylatcyclase-C- Agonist, ***Linaclotid*** (Constella®), wirkt verdauungsfördernd. Er vermindert gleichzeitig die Stuhlkonsistenz, steigert die Stuhlfrequenz und wirkt lokal im Darm schmerzlindernd, er unterdrückt also den viszerale Schmerz [119] [120]. Er befindet sich in der Phase III der klinischen Erprobung [34].

***Lubiproston*** aktiviert einen spannungsabhängigen Chlorid-Ionenkanal. Es fördert den Transport von Chloridionen über das Darmepithel, verstärkt dadurch die Flüssigkeitssekretion, beschleunigt die Stuhlfrequenz und hat auch die Eigenschaft abdominale Schmerzen zu reduzieren. Es stellt eine gute Therapiemöglichkeit dar, da sich die Nebenwirkungen mit Durchfall und zeitweiligen Schwindel in Grenzen halten [40] [119] [120]. Das Medikament ist unter dem Handelsnamen Amitiza® ist in der Schweiz und den USA am Markt und ist für die Therapie des IBS-C geeignet [34].

***Tegaserod*** (Zelmac®) ist ein selektiver und partieller 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist. Er reduziert die viszerale Sensibilität und stimuliert die Chlorid-Sekretion an Epithelzellen und es erleichtert auch die Schmerzintensität. In Studien wurde beschrieben, dass er das Unwohlsein und die Blähungsentstehung reduziert und die Darmmotorik erhöht [77] [119-122].

Bezüglich Nebenwirkungen: diese können selten und erst in sehr hohen Dosen als unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen auftreten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen zeigen sich aber als Durchfall (14,6 %), Kopfschmerzen (8,3 %) und abdominelle Schmerzen (7,4 %). Wenn die unerwünschten Wirkungen mehr als zwei Tage anhielten, wurden sie dem Medikament zugeordnet und sonst nicht. Andere Studien zeigen, dass bei einer Einnahme von 2 mg Tegaserod, Durchfall als Nebenwirkung bei 7,1 % der untersuchten IBS-Patienten / Patientinnen vorkommt. Bei einer gesteigerten Aufnahme von 6 mg Tegaserod, waren 9,6 % der Behandelten von unerwünschtem Durchfall betroffen. Die Langzeit-Sicherheit dieses Medikamentes wurde in einer ein-jährigen prospektiven Studie mit 579 Personen untersucht [123]. Sie erhielten 4 oder 12mg Tegaserod am Tag. Von den Studienteilnehmern haben 12 % die Studie frühzeitig abgebrochen. Weiters haben 11 % die weitere Teilnahme wegen den unerwünschten Nebenwirkungen verweigert [79]. Wegen möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen wurde das Medikament 2007 wieder vom Markt genommen[120]. Somit steht dieses Medikament für die Reizdarmtherapie nicht zur Verfügung [34].

***Prucaloprid*** (Resolor®) ist ebenso ein 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist. Dieser prokinetische Wirkstoff besitzt als eine seltene Nebenwirkung kardiovaskuläre Ereignisse [34]. Dieser Arzneistoff führt aber zu keiner Verlängerung der QT-Zeit, was bei HT<sub>4</sub> Agonisten häufig auftritt, und es blockiert auch keinen Kalium-Kanal. Es kam im Zusammenhang in Tiermodellen aber zu einer Entwicklung von gastrointestinalen Tumoren, was an der Zukunft von Prucaloprid zweifeln lässt [121]. Auf Grund der unzureichenden Datenlage ist Prucaloprid momentan nur für Frauen mit IBS indiziert. Ist IBS mit herkömmlichen Mitteln nicht therapierbar, kann dieses Arzneimittel bei IBS-C zur Anwendung kommen [34].

Ein weiteres Prokinetikum ist das ***Pumosestrag***. Dieser Wirkstoff ist ein partieller 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Agonist und hat in einer Phase II Studie positive Effekte bei IBS-C gezeigt [119-121] [124].

***Cisaprid*** (Prepulsid®) ist gleichzeitig ein 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist und ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist. Er besitzt einen prokinetischen Effekt auf den Magen und beschleunigt somit die Magenentleerung [106] [119-122] [125]. Wegen Herzhrythmusstörungen wurde es aber wieder vom Markt genommen und eine Effektivität bei der Therapie von IBS ist nicht gesichert [34].

***Velusetrag*** ist ein Prokinetikum. Es ist ein 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Agonist und soll laut klinischer Studien als sehr potenter Wirkstoff fungieren [119] [126]. Dieser Arzneistoff befindet sich in der Phase II bis III der klinischen Erprobung [34].

## **5.2 Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms vom Durchfall-Typ (IBS-D)**

***Loperamid*** (Imodium®) ist ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonist. Es beschleunigt die Magenentleerung, verzögert den Darmtransit, relaxiert den segmentalen Dickdarm-Spasmus und wirkt dabei gegen Durchfall, dabei wird die Stuhlfrequenz reduziert [127]. Nach der Einnahme dieses Medikamentes kann die Schmerzintensität gleich bleiben oder reduziert sein [58]. Zunahme der nächtlichen Schmerzen nach Loperamide in IBS wurde beobachtet [61], [128] [129]. Dieser Arzneistoff kann bei der Therapie von Erwachsenen mit IBS-D angewendet werden [34].

Wie bereits erwähnt, spielt Serotonin eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von IBS [34]. In der Serotonin-Synthese im Gehirn gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede, das zeigt auch die unterschiedliche Wirksamkeit von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten [66] [67] [88].

Einige der folgenden Wirkstoffe sind Inhibitoren an Serotoninrezeptoren:

***Alosetron*** (Lotronex®) ist ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist und wurde, nachdem es 2000 wegen zahlreicher Fälle von ischämischer Kolitis vom Markt genommen wurde, im Jahre 2002 wieder in den USA eingeführt, jedoch ist es als Therapeutikum mit eingeschränktem Verbrauch nur bei IBS-D (und nur für Frauen) erhältlich. Es verbessert auch die Schmerzen und das Unwohlsein. Absolute Kontraindikation besteht beim IBS vom Verstopfungs-Typ [24] [120]. Dieser Arzneistoff wird in Einzelfällen bei IBS mit Durchfall empfohlen [34].

**Crofelemer** (Fluызag® nur in den USA erhältlich) bindet an den CFTR-Kanal und reduziert die Chlorid-Ionen-Sekretion im Darmepithel. Dieser Wirkstoff wird normalerweise bei HIV-Patienten und -Patientinnen mit Diarrhoe verwendet. Er besitzt eine viszerale analgetische Wirkung und verbessert symptomatisch die Stuhlkonsistenz beim Durchfall. Durch einen Wegfall von bestimmten Bakterien werden die kurzkettigen Fettsäuren reduziert [119] [120].

Schon im Jahre 1965 war der Benefit durch eine antidepressive Therapie beim Reizdarmsyndrom, besonders bei IBS-D, erkennbar [130]:

Trizyklische Antidepressiva wie das **Amitriptylin** (Saroten®), sind niedrig dosiert bei IBS vom Durchfall-Typ wirksam und gut verträglich [40] [91] [131] [132]. Eine psychiatrische Erkrankung wird dabei nicht für die Wirksamkeit vorausgesetzt [74]. Amitriptylin besitzt einen Effekt auf die viszerale Hypersensibilität, somit kommt es auch zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzes [36]. Eine unerwünschte Wirkung dieses Medikamentes ist die Verstopfung, deshalb sollte es bei IBS vom Verstopfungs-Typ nicht angewendet werden. Seit den 1970er Jahren wird es bei IBS-D verwendet [122]. Dieses Medikament sollte bei Kindern und Jugendlichen mit IBS vermieden werden [34].

**Mirtazapin** (Mirtabene®) gehört ebenfalls zur Gruppe der Antidepressiva. Es ist ein noradrenerger und serotonerger Antagonist (NaSSA), d.h. es blockiert präsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren aber auch 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>- Rezeptoren und stellt einer der effektivsten Therapien beim IBS vom Durchfall-Typ dar [6] [40] [49] [80].

Mögliche andere Pharmaka für IBS-D:

**Clonidin** (Catapresan®) ist ein Agonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren und hemmt dadurch den efferenten sympathischen Outflow. Er ist normalerweise bei Hypertonie indiziert. Er wirkt auf Dickdarm, Rektum und deren Sensorik, beeinflusst jedoch nicht die Transitzeit des gastrointestinalen Traktes [87] [119]. Dieser Arzneistoff ist bereits für eine andere Indikation zugelassen, in Studien konnten positive Effekte bei den IBS-Betroffenen erzielt werden [34].

***Solabegron*** ist ein selektiver  $\beta_3$ -adrenerger-Agonist und noch in der Entwicklungsphase. Er beeinflusst Schmerzen, aber kaum die gastrointestinale Transitzeit [34]. Ab einer Dosis von 400 mg täglich werden, verglichen mit der Placebogruppe, die Schmerzsymptomatik und das Unwohlsein reduziert [131].

***Octreotid*** (Sandostatin®) ist ein Somatostatin-2-Rezeptor-Agonist und wird bei Wachstumshormon- und Karzinoid-induzierten Tumoren verwendet. Im experimentellen und off-label-use hat sich gezeigt, dass er die gastrointestinale Sekretion reduziert und den Darmtransit verlangsamt [119]. Dieses Medikament ist in Deutschland für IBS zugelassen [34].

Nicht-absorbierbare Antibiotika führen zu einer Reduktion der Reizdarm-Symptomatik bei IBS-D, wobei auch die Gasentwicklung reduziert wird [23] [40] [106] [119].

Beispiele für diese Antibiotika sind ***Metronidazol*** und ***Neomycin***. Ein weiterer Vertreter dieser Arzneiklasse ist ***Rifaximin*** [8] [120]. Diese Antibiotika besitzen eine geringe systemische Aufnahme. Ein Ziel dieser Behandlung ist die Verminderung des Bakterienrasens. Bei IBS mit Schmerzen sollte eine Antibiotikatherapie nicht erfolgen [34].

### 5.3 Schmerztherapie beim Reizdarmsyndrom

Zur Schmerztherapie bei IBS werden Neurokinin-Antagonisten, Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und glutamaterge Erregungshemmer verwendet. [40] [49] [131-134]. Bei einem Nichtansprechen dieser Wirkstoffe, kann ein ***Benzodiazepin*** verwendet werden [74] [133].

Bei rektalen und neuropathischen Schmerzen wird ***Pregabalin*** (Lyrica®) wirkungsvoll eingesetzt [120] [133] [135]. Die S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität empfiehlt jedoch bei IBS keine Anwendung dieses Präparates [34].

Durch die orale Gabe von **Melatonin** (Circadin®) verbessern sich die abdominalen Schmerzen [49] [80] [119] [120]. Dieses Medikament ist für eine andere Indikation zugelassen, konnte aber in Studien bei IBS eine Besserung der Symptome erzielen [34].

Ein **Gabapentin** (Gababurg®) reduziert vor allem die rektale Hyperalgesie und neuropathische Schmerzen [40] [49] [80] [119]. Es wird aber nicht empfohlen, IBS mit Gabapentin zu therapieren [34].

**Ezlozipant** ist ein Neurokinin-Antagonist und reduziert den viszerale Schmerz [119] [126]. Mittlerweile wurde die Entwicklung dieses Wirkstoffes durch die Pharmafirma Pfizer eingestellt obwohl der Wirkstoff bereits in der Phase II war [34].

**Fluoxetin** (Fluctin®, NuFluo®) und **Citalopram** (Seropram®, Cipram®) sind Serotonin-Rückaufnahme Inhibitoren (SSRI). Diese Antidepressiva reduzieren Schmerzen und das Unwohlsein bei IBS und auch die Blähungen nehmen ab [80] [120] [131] [136]. Studien, wo niedrigdosierte Antidepressiva verabreicht wurden, zeigen eine Wirksamkeit bei IBS-C [34].

IBS-Betroffene besitzen eine verminderte Möglichkeit, die Gasbildung zu emittieren. Durch diesen abnormalen Umgang mit herkömmlicher Gasansammlung, können abdominale Schmerzen entstehen. Diese Symptome nehmen bei der Einnahme von Relaxantien der glatten Muskulatur ab [61] [68] [88] [135]:

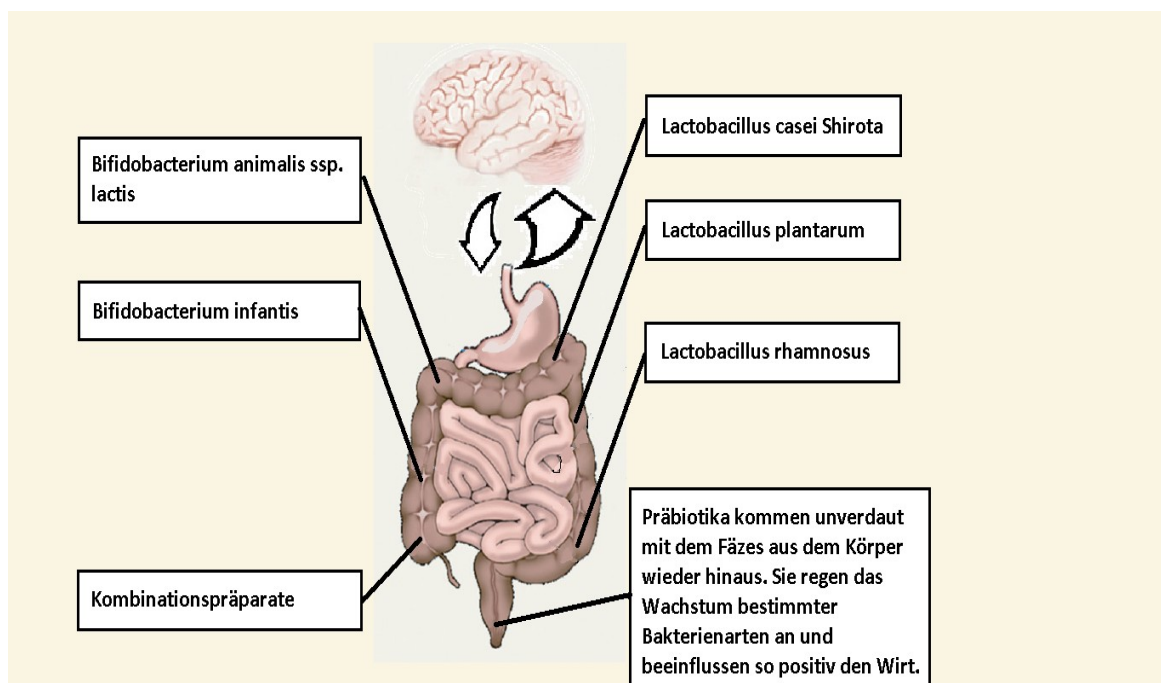
**Mebeverin** (Colofac®) ein muskelentspannender Wirkstoff des Magen-Darm-Traktes aus der Gruppe der Spasmolytika bei Bauchkrämpfen. Es besitzt antimuskarinerge Wirkungen. Die unerwünschten Wirkungen sind: Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwindel, Benommenheit, Verwirrtheit, Übelkeit und Hautausschläge [87]. Mebeverin kann bei Stuhlunregelmäßigkeiten bei IBS eingesetzt werden [34].

## 5.4 Die Darmmikrobiom beeinflussende Therapie: Präbiotika und Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die ursprünglich aus gesunden Menschen isoliert wurden [28] [106]. Präbiotika sind unverdaubare Lebensmittelbestandteile, die den Wirt positiv beeinflussen können, indem sie das Wachstum von bestimmten Bakterienstämmen im Dickdarm verstärken [106].

Probiotika, wie das *Bifidobacterium infantis*, führen zu einer Symptomenverbesserung der abdominalen Schmerzen [137]. Das Unwohlsein bessert sich und die Darmmotorik normalisiert sich [31] [39] [106].

Ein anderes Probiotikum mit dem Wirkstoff *Lactobacillus rhamnosus* (*L. plantarum*, *L. acidophilus*) reduziert nicht die Schwere des abdominalen Schmerzes, womöglich jedoch dessen Frequenz [28] [120-122] [138].



**Abbildung 6: Präbiotika und Probiotika im Überblick [modifiziert nach 115].** Je nach Symptomenkomplex bei IBS verwendet man unterschiedliche Bakterienstämme oder auch Kombinationen von verschiedenen Stämmen.

Eine passende Zusammensetzung von Bakterien im Darm kann zu einem verstärkten psychischen Wohlbefinden führen. Präbiotika dienen zur Kultivierung von gutartigen Bakterien, welche dem Wirten einen Nutzen bringen.

Eine Kombination von Probiotika kann ebenfalls Effekte herbeiführen, welche die IBS-Symptomatik positiv beeinflussen, ohne dabei weitere Nebenwirkungen zu verursachen [139]. Bifidobakterien alleine haben bereits einen positiven Effekt auf das Reizdarmsyndrom [31] [39].

Viele mikrobielle Stämme haben eine probiotische Wirkung. Einige Stämme davon, sind am Markt erhältlich und in klinischen Studien verwendet worden. Jeder kennt diese Stämme wie *Lactobacillus casei* (Antibiophilus®), *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* und Bifidobakterium BB12. Diese sind alle menschlichen Ursprungs. Bei einer Exposition des Darmes mit Lactobacillus-Probiotika kommt es zur vermehrten Oberflächen-Expression von Opioid- und CB2-Rezeptoren in Epithelzellen bei Mäusen und Ratten [94] [138] [140] [141].

### **5.5 Anti-allergische und anti-inflammatorische Pharmakotherapie bei IBS**

Epidemiologische Studien empfehlen bei IBS mit erhöhten Entzündungsparametern eine Medikation mit folgenden Arzneimitteln [142]:

**Cromoglicinsäure** (Allergo-Comod®, Indal®, Lomusol®) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Mastzellstabilisatoren. Es hemmt die Ausschüttung von Histamin und Leukotrienen aus Mastzellen, dabei soll die IBS-Symptomatik laut Studien um 40 % verbessert werden [29] [119].

**Ketotifen** (Zaditen®) ist ein H1-Blocker, besitzt also eine antihistaminerge Wirkung. Es soll die Sensitivität im Darm reduzieren [29] [126]. Derzeit wird dieser Wirkstoff, ebenso wie Mesalazin, nur off-label bei IBS verwendet [34].

**Mesalazin** oder **5-Aminosalizylsäure** (z.B. Claversal®, Salofalk®) reduziert Schmerzen und die Stuhlfrequenz. Dieses Präparat wird gut vertragen und nur selten kommt es zu einer unerwünschten Verstopfung [39] [119] [126].

## 5.6 Möglichkeiten neuer Pharmakotherapien bei IBS: das Endocannabinoidsystem (ECS)

Das Endocannabinoid-System (ECS) umfasst die von den Zellen selbst produzierten, also körpereigenen, Endocannabinoide, z.B. 2-Arachidonylglycerol (2-AG) und Anandamid (AEA), deren produzierende und degradingende Enzyme und die Cannabinoidrezeptoren. Das ECS stellt somit eine Maschinerie für die Produktion und Abbau von Endocannabinoiden dar und besitzt Proteine für die Regulation der Aufnahme sowie den Transport von Endocannabinoiden [142].

Das ECS wirkt regulatorisch im gastrointestinalen Trakt und beeinflusst dessen Funktionen [143].

Eine Manipulation von CB1-Rezeptoren z.B. stimuliert womöglich neural (d.h. über das enterische Nervensystem) den Ionentransport durch die Darmschleimhaut und wirkt der Ansammlung von Wasser entgegen und verlangsamt die Darmmotorik [143].

In der traditionellen Medizin (vor allem in Asien) wurden Extrakte aus der Pflanze, *Cannabis sativa*, bereits bei Entzündungen und Durchfall eingesetzt [142]. Die bekanntesten wirksamen Inhaltsstoffe, sind delta-9 Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Die Pflanze enthält noch ungefähr weitere 60 verschiedene Inhaltsstoffe die auch zu den Cannabinoiden gezählt werden [144].

Exogene Cannabinoide, wie das THC-Derivat Dronabinol werden z.B. in der Therapie von Aids- und Krebs-Patienten / Patientinnen mit Anorexie und Erbrechen verwendet [144].

Durch Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren (hauptsächlich CB1) in den Darmnervenzellen wird die neuronale Überreaktion gedämpft [142]. Cannabinoide könnten daher auch bei entzündlichen Prozessen im Darm und auch bei IBS, verwendet werden [145] [146].

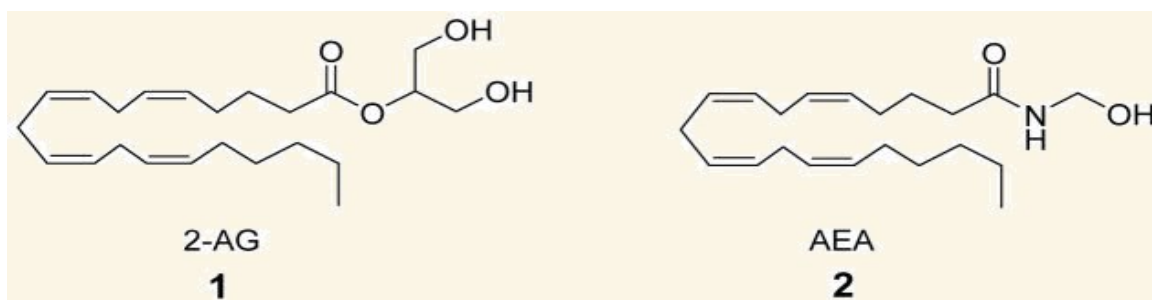


Abbildung 7: 2-AG (linkes Bild 1) und AEA (rechtes Bild 2) [Quelle: 114]

**Tabelle 2: Endocannabinoide [142] [143] [146] [147]**

Körpereigene Wirkstoffe	Wirkungsmechanismus / Abbau	erhöhte/erniedrigte Werte
AEA (Anandamide; N-arachidonoylethanolamide)	CB1 und CB2 Rezeptor-Agonist bindet auch an Capsaicin-Rezeptoren, (TRPV1) [142] [143] [146] Abbau durch FAAH [154]	Bei Colitis ulcerosa erhöht → als Schutz gegen die Entzündung [142] Bei FAAH Hemmung erhöhte Werte [149] bei Cisplatin-Therapie → erniedrigte Werte im Darm [146]
2-AG 2-Arachidonoylglycerol	CB1 und CB2 Rezeptor-Agonist und wird durch Monoacylglycerollipase (MAGL) abgebaut [142]	Im ZNS und Darm vermehrt vorhanden [146]
PEA (Palmitoylethanolamide)	CB1 Rezeptor-Modulator und PPARalpha-Agonist [147]	Experimentelle Studie: erhöhte Werte im Colon und im Plasma von post-Kolitis Mäusen [147]

In einer retrospektiven Studie berichteten Morbus Crohn Patienten / Patientinnen über eine Besserung ihrer Erkrankung nach privatem Cannabisgebrauch. Sie berichteten auch über eine Verminderung der benötigten konventionellen Pharmakotherapie [144]. Eine Pilotstudie mit THC-reichen Cannabis bei Morbus Crohn Patienten und Patientinnen, zeigte gute Ergebnisse ohne wesentliche Nebenwirkungen [148]. Eine Fragebogenstudie zeigt, dass auch die Aktivierung des ECS vor einer ulzerösen Kolitis schützen könnte [149] [150].

Zum ECS gehören auch Cannabinoid-1-Rezeptoren (kurz CB1), die hauptsächlich in Nervenzellen des ZNS zu finden sind. Gehäuft sind sie im Kleinhirn, Hippokampus und in den Basalganglien zu finden. Aber auch in peripheren Nervenzellen sind sie zu finden, wie z.B. im Magen, Dickdarm, Ileum und Colon. Bei CB1 Rezeptoraktivierung wird die Freisetzung von kontrahierenden Transmittern gehemmt. Dies führt zur Relaxation der glatten Muskulatur in vitro und in vivo [151].

Cannabinoid-2-Rezeptoren (kurz CB2) kommen hauptsächlich auf Immunzellen vor [142] [153] [154]. Man findet diese Rezeptoren auch auf Dickdarmepithelzellen und auf

Neuronen des Darmnervensystems [142]. Der Rezeptor ist G-Protein gekoppelt, jedoch ist dieser nicht an der physiologischen gastrointestinalen Beweglichkeit mitbeteiligt [142] [154].

Die Cannabinoid-Rezeptoren sind möglicherweise bei der Schmerzwahrnehmung und bei Entzündungen des Darmes mitbeteiligt [154].

### **5.6.1 Das ECS beeinflussende Wirkstoffe**

Dronabinol, ein synthetisches THC mit starker Wirkung auf Cannabinoidrezeptoren, wird oral eingenommen [139]. Ungefähr 90 % bis 95 % der Dosis wird gastrointestinal aufgenommen, jedoch nur 10 % bis 20 % der oralen Dosis gelangt tatsächlich in den Systemkreislauf. Es kann dosisabhängig die Kontraktionsgeschwindigkeit, also die Beweglichkeit des Dickdarmes bei IBS-D Patienten und Patientinnen senken. Dieser Wirkstoff hemmt die Magenentleerung bei gesunden Probanden [154] [155] [156].

In den 1990er Jahren wurde der CB1-Rezeptor erstmals beschrieben. In der Zukunft werden auch CB2-Rezeptor-Agonisten als gute Therapiemöglichkeit von IBS möglicherweise vorhanden sein, da die Expression von CB2-Rezeptoren im Zentralnervensystem gering ist und somit psychoaktive Effekte auszuschließen sind [142].

**Tabelle 3: Cannabinoidpharmakae und Phytocannabinoide, die bei IBS Einsatz finden könnten**

Arzneistoff	Rezeptoraktivität	Physiologische Effekte	Literatur
Savitex® sublingualer Spray	CB1- und CB2-Rezeptor-Agonist	die Wirkung auf gastrointestinale Effekte unerforscht	[142]
Dronabinol Kapseln (in den USA und Kanada Marinol®)	CB1- und CB2-Rezeptor-Agonist	senkt die Geschwindigkeit der Dickdarmmotilität	[142]
Cannabidiol / delta 9-tetrahydrocannabivarin	Kaum Affinität zu CB1-Rezeptoren	→ gastrointestinale mögliche Therapie in der Zukunft bei entzündlichen Darmerkrankungen	[142] [152]

## 6. Zusätzliche Therapieformen

Die einfachste Zusatztherapie bei IBS-C ist die Steigerung der Ballaststoffe. Sowohl eine zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie; auch die Darm-fokussierte Hypnose kann in manchen Fällen bei IBS-C durchaus Erfolge bringen [2] [39].

Eine nebenwirkungsarme Zusatztherapie bei IBS-D wäre die Einnahme von ätherischen Ölen (z.B. Pfefferminzöl), die den Darm beruhigen und die Stuhlfrequenz reduziert [49] [122].

## 7. Alternative Therapieformen

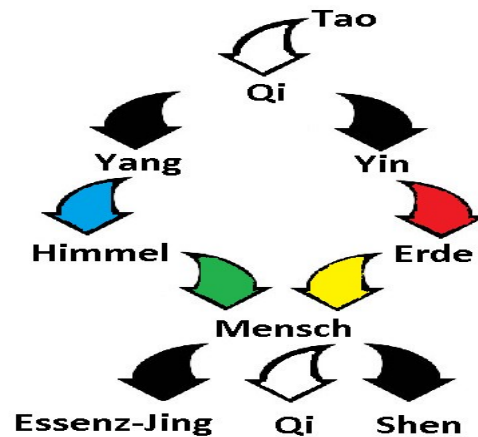
### 7.1 Traditionelle Chinesische Medizin

Zum besseren Verständnis sollen hier kurz die wichtigsten Begriffe aus der TCM vorgestellt werden [157]:

**Tabelle 4: Begriffserklärung nach der TCM [nach 153]**

Bezeichnung	Erläuterung / Synonym
Qi	Energie (in verschiedenen Aggregationszuständen) in einem konstanten Fluss, welche in allem enthalten ist was lebt. Es bewegt Geist und Körper, erwärmt den Körper, erhält die Lebensfunktionen, wehrt pathogene Faktoren ab und wandelt aufgenommene Nahrung und Luft um
Essenz-Jing	Als Samen oder das Urwasser in den Nieren gespeichert. Dabei unterscheidet man zwischen pränatalen und postnatalen Jing
Shen	Der Geist (z.B. sichtbar in den glänzenden Augen) im Herzen mehr oder weniger verankert und als eine im gesamten Kosmos wirksame Kraft zu sehen (kann sich bewegen und transformieren)
Yin	Definiert sich durch die Gegensätzlichkeit mit Yang (→ es kommt zu einer gegenseitigen Umwandlung, Abhängigkeit und Verbrauch) dabei entstehen Veränderungen durch die Spannung zwischen Extremen wie Geburt und Tod. Yin ist die Nacht, der Mond, die Frau, der Parasympathikus, die chronische Erkrankung, dunkel, Rechts, Kältegefühl, langsam einsetzende Erkrankung, Körperinnere und Organstruktur.
Yang	Der relative Gegensatz ist Yin. Yang ist der Tag, die Sonne, der Mann, der Sympathikus, die akute Erkrankung, hell, Links, Hitzegefühl, plötzlich einsetzende Erkrankung, Körperäußere und Organfunktion.

„Alle existierenden Dinge sind auf einen gemeinsamen Ursprung durch die Kraft des Tao zurückzuführen“ [157].



**Abbildung 8: Entwicklung des Menschen aus der Sicht der TCM [modifiziert nach 157]**

Das Ying-Yang-Symbol, welches auch bei uns in der westlichen Welt bekannt ist, symbolisiert die zwei Gegensatzpaare als unteilbare und zusammengehörige Einheit. Ein Ungleichgewicht zwischen Ying und Yang ist schlecht oder schädlich, vielmehr sollte ein dynamisches Gleichgewicht herrschen [153].

**Tabelle 5: Funktionskreis nach der TCM [157] [158]**

Funktionskreis	Auslöser	Wirkung
Leber-Qi-Stagnation	Feuchtigkeit	Emotionale Unruhe, Schmerzen
Dysbalance zwischen Leber und Milz	Innerer Wind emotionales Ungleichgewicht Qi-Stagnation	Qi Stagnation im Darmtrakt
Milz-Qi-Schwäche	Eine verlängerte Kälte im Mittleren-Jiao verletzt das Nieren-Yang → Nieren-Schwäche → unzureichende Erwärmung des Milz-Qi	Schwache Verdauungskraft, Müdigkeit, weiche Stühle, Kältegefühl, Ödeme, Pilzkrankungen, grippale Infekte
Lunge	Ist anfällig für Trauer und Kummer	Unterstützt das Herz zur Regulierung des Qi

Die traditionelle chinesische Medizin kennt verschiedene pathogene Verursacher. Von außen können verschiedene Faktoren wie Wind, Hitze, Feuchtigkeit und Trockenheit auf den Organismus einwirken. Beim IBS können äußere und innere Faktoren die Symptome auslösen. Auch das „Essenz-Jing“ ist ausschlaggebend wie schnell man krank wird. Dieses ist die, von Vater und Mutter, mitgegebene Energie und hat den Sitz in den Nieren. Das Qi ist nach TCM unser Immunsystem, dieses ist dazu da, dass man nicht so schnell durch die pathogenen Verursacher krank wird. Das Abwehr-Qi wird benötigt um in der oberflächlichen Ebene die Eindringlinge zu beseitigen. Wenn das nicht ausreicht, wehrt sich das Organ mit seinem Qi [18] [157].

Aus der Sicht der TCM kommt beim IBS eine Dysfunktion von Leber, Milz und Magen vor [154]. Der Betroffene hat eine Organschwächung und eine schwache Verdauungskraft. Eine verlängerte Kälte im mittleren Jiao verletzt die Nieren-Yang-Energie, dabei kommt es zur Nieren Schwäche, das Milz-Qi wird unzureichend erwärmt und es kommt zu Durchfällen [158].

Als innere pathogene Faktoren sieht TCM zum Beispiel den täglichen Frust, überraschende und überwältigende Ereignisse sowie eine kontinuierliche Wut. Jede Emotion bewegt das Qi auf eine ganz bestimmte Weise, eine Ausstrahlung von Liebe und Dankbarkeit, ist für den optimalen und konstanten Energie-Fluss verantwortlich. Bei einer Aggression oder bei Zorn, steigt das Qi nach oben („steigt zu Kopf“ oder kann sogar „Kopferbrechen machen“) und erhitzt die Leber, die anfällig für Stress und Frustration ist. Die Angst hingegen lässt das Qi nach unten sinken, wodurch ein plötzlicher Durchfall entstehen kann. Eine intensive Zeit des langen, gründlichen und tiefen Nachdenkens über irgendwelche Probleme und die Trauer blockieren den Qi-Fluss und eine Verstopfung macht sich bemerkbar. Ununterbrochene Sorge bringt Feuchtigkeit in die Milz, die diesbezüglich sehr anfällig ist [157] [158].

**Tabelle 6: Behandlungsoptionen für IBS mit der TCM-Kräuter-Therapie [15] [158]**

Symptome	Syndrome	Phytopharmaka	Wirkung
Durchfall mit anschließenden Schmerzen, Essensverweigerung	Leber-Qi-Stauung, Milz-Qi-Schwäche	Radix saposhinkoviae, Pericarpium citri reticulatae, Fructus aurantii, Radix Aucklandiae, Radix bupleuri Radix glycyrrhizae	Leber beruhigen, Milz aktivieren, Qi-Regulierung
Durchfall, Generelle Schwäche, Kälteempfindlich	Nieren-Schwäche, Milz-Schwäche	Radix codonopsis, Rhizoma zingiberis, Rhizoma dioscoreae, Fructus psoraleae	Wärmend und kräftigend auf Niere und Milz
Obstipation, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Zungenbrennen, schwacher Puls	Hitze-Stauung	Radix rehmanniae, Cortex magnoliae officinalis, Rhizoma rhei, Fructus gardenia, Fructus cannabis, Radix glycyrrhizae	Hitze-Elimination, Darm-Befeuchtung

### ***7.1.1 Akupunktur als Teil der IBS Therapie***

Unabhängige Studien, die miteinander vergleichbar sind, zeigen bei der Akupunktur einen vermehrten Nutzen bei IBS-Patienten / Patientinnen verglichen mit zwei verschiedenen krampflösenden Arzneimittel (Pinaveriumbromid mit dem Handelsnamen Dicitel® in der Schweiz zugelassen und das Prokinetikum Trimebutin mit dem Handelsnamen Debridat®) [159]. Einige Autoren sind der Auffassung, dass die Akupunktur bezüglich der abdominalen Schmerzreduktion der westlichen pharmakologischen Standardtherapie gleichgestellt ist [8].

## 7.2 *Fremdstuhltherapie*

Mit einer Stuhltransplantation werden praktisch fremdgezüchtete Bakterienkulturen, die sich jahrelang an den individuellen Essgewohnheiten des gesunden Donors angepasst haben, übertragen. Der Rezipient profitiert von den neuen Bakterien dadurch, dass sie die Infektion, die z.B. durch *Clostridium difficile* ausgelöst wurde, beseitigen [85] [160]. Dies wurde unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen in mehreren Studien bewiesen (rev. in [85]).

In China wurden schon im 4. Jahrhundert Stuhltransplantationen bei Vergiftungen und starken Durchfall durchgeführt. Im 16. Jahrhundert beschrieb Li Shizeng, ein sehr bekannter chinesischer Pharmakologe, einige Rezepturen mit getrockneten oder frischen Stuhl. Auch Säuglinge wurden als Stuhl-Donoren für die anschließende orale Therapie verwendet. Bis zum heutigen Zeitpunkt, gibt es weltweit insgesamt ungefähr 400 Stuhltransplantations-Berichte, welche entweder mit einem Koloskop rektal oder über eine Nasensonde in den Dünndarm appliziert wurden [161] [162].

Die Stuhltransplantation könnte auch bei IBS-C ohne einer Beimengung von Laxantien helfen, hierfür gibt es jedoch erst wenige Studien, die dies belegen. Jedenfalls wird der therapeutische Ansatz einer Fremdstuhltherapie bei IBS in der medizinischen Literatur breit diskutiert [132] [163] [164].

## 8. Diskussion

Aus dieser Diplomarbeit geht hervor, dass die symptomensassoziierte Behandlung mit einer herkömmlichen pharmakologischen Therapie alleine meist Unzufriedenheit bei den Patienten und beim Arzt oder der Ärztin auslöst. Deswegen habe ich auch versucht auf neue Targets und verschiedenen Therapieformen einzugehen.

Das Reizdarmsyndrom wird durch unterschiedliche Mechanismen beeinflusst. So viele Ursachen es für diese Erkrankung gibt, mindestens so viele verschiedene Therapiemöglichkeiten können eine Hilfe für den Patienten und die Patientin darstellen. Einerseits reduziert eine psychologische Intervention, wie eine Entspannungsübung, die Symptomenintensität, erhöht die Tage ohne die beteiligten Symptome und beeinflusst die generelle Zufriedenheit sofort nach der Therapie [165].

Andererseits kann man mit einer Darm-assoziierten-Hypnose auch sehr gute Erfolge erzielen, dabei wird bei einer 12-wöchigen Therapie die Lebensqualität verbessert und die Symptome reduziert [166] [167].

Eine Verstärkung des noradrenergen Funktionsweges wäre ein mögliches Therapie-Target, bei IBS-Patienten und Patientinnen mit einer Depression, da diese eine veränderte Genexpression dieses Signalweges besitzen [168].

Was auch noch für die Pathophysiologie des IBS interessant ist, ist dass 90 % der Nervenfasern vom Darm zu Gehirn und nicht umgekehrt verlaufen [24]. Man kann davon ausgehen, dass der Darm zum Großteil funktionell eigenständig arbeitet. Der Darm, der ja mit der Umwelt durch die Nahrungsaufnahme in Verbindung steht, beeinflusst vielmehr unsere Stimmung und unser Wohlbefinden, als umgekehrt.

Diese und andere Therapieformen können in Zukunft neue Therapieziele ermöglichen. Erstaunlich ist, dass die Antidepressiva bei der IBS-Symptomatik erfolgreich eingesetzt werden. Jede derzeitig angewendete Therapieform kann prinzipiell für einige Zeit dem betroffenen Patienten oder der betroffenen Patientin eine Erleichterung bringen. Dennoch scheint es so zu sein, dass bei manchen Betroffenen keine derzeitige Therapieform die meist starken Symptome lindert.

Ein weiterer Nachteil ist, dass die meisten für IBS verordneten Arzneimittel vermehrt Nebenwirkungen verursachen.

Eine Therapie mit Cannabinoiden könnte gute Wirkung zeigen. Jamontt et al. meinen, dass die Zukunftstherapie der Colitis ulcerosa aus einer Kombination von THC und CBD bestehen könnte, da sich diese beiden Inhaltsstoffe der Cannabispflanze in ihrer Wirkung potenzieren oder zumindest addieren [152]. Möglicherweise gibt es hier auch einen Ansatz für IBS, wo auch Entzündungsmediatoren eine Rolle spielen.

Für IBS könnte die Therapie der nahen Zukunft auch ein FAAH-Hemmer sein [151]. Ein solches Therapeutikum steigert den Endocannabinoid-Anteil im Körper, was z.B. zu einem Schutz vor Entzündungen und Schmerzen führt.

Ist diese Behandlungsart ausgeschöpft, können regelmäßige alternative Therapieformen eine gute Option sein.

Noch zu erwähnen ist, dass neben der Akupunktur und der Kräutertherapie, die gängigen alternativen Therapieformen z.B. die Osteopathie, die Hypnose, die Meditation und die Muskelrelaxation bei IBS helfen können.

Die alternative Therapie hat den Vorteil, auf den/die IBS-Patienten / Patientin individuell einzugehen. Ein weiterer Vorteil dabei wäre die verminderte Rückfallsquote bei IBS-Patienten und Patientinnen [18].

Ein bekannter Speisepilz, wie der *Hericium erinaceus*, besitzt mehrere biologische Aktivitäten wie z.B. antitumorale, zytotoxische, antimikrobielle, Stress-suppressive und antioxidative. Er reduziert die Ängstlichkeit und die Depression durch die regelmäßige Einnahme. Es sind noch Studien ausständig, die aussagen, ob die Inhaltsstoffe die Blut-Hirn-Schranke passieren können oder nicht [66]. Auch bei IBS kommen die letztgenannten Symptome bei mehr als 50 % der IBS-Betroffenen gehäuft vor [1] [27] [79] [80]. Auch dies könnte ein alternativer Ansatz in der IBS Therapie sein.

Bei der Fremdstuhltherapie sind bis zum heutigen Zeitpunkt keine Nebenwirkungen bekannt. Eine mögliche Komplikation stellt die Darmperforation beim Einschleiben des Koloskops dar, dabei wird in diesem Fall eine unverzügliche Notoperation durchgeführt. Die Lebensstiländerung kann auch dazu beitragen, dass die Symptome reduziert werden. Dies wird begünstigt durch einen erholsamen Schlaf und regelmäßige Bewegung um die körperliche Anlage und die psychische Struktur zu stärken. Um einen Distress entgegenzuwirken, sollten regelmäßige Pausen eingelegt und das Arbeiten bis zur Erschöpfung vermieden werden.

Diese Arbeit sollte einen Einblick in die Thematik des Reizdarmsyndroms bringen und gleichzeitig zeigen, dass die Forschung zum Thema IBS keinen Stillstand erfahren hat, und in nächster Zukunft mit Sicherheit neue Therapieformen hervorbringen werden.

In Großbritannien gehört IBS zu den 10 teuersten Management-assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen, was für die Erforschung neuer Therapien für diese Erkrankung spricht [46].

Es ist beeindruckend, dass die Medizin mit Biopsien und hochauflösenden Möglichkeiten bis heute keine tatsächlichen Ursachen für IBS liefern konnte. Weiteres finde ich es erstaunlich, dass in der TCM durch eine gezielte Untersuchung mit unterschiedlichen Diagnostiken, aus jahrelang angesammelter praktischer Erfahrung, wie z.B. der Puls- oder Zungendiagnostik, Ursachen (d.h. Ursachen aus der Sicht der TCM) erkennbar sind und die Hauptsymptome behandelbar sind [18]. Man soll aber bedenken, dass die TCM IBS auf eine andere Weise als die westliche Medizin erklärt während die naturwissenschaftlichen Hintergründe trotzdem unerkant bleiben.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass der Fortschritt der Forschung wichtig für die Entdeckung neuer konventioneller Therapien ist, um eine adequate Therapieoptimierung bei IBS zu ermöglichen. Es wird aber womöglich auch wichtig sein, auf alternative Therapieformen zurückzugreifen, um im Sinne einer ganzheitlichen Medizin dem Patienten bestmöglichst helfen zu können.

IBS wäre ein gutes Beispiel dafür, dass ein ganzheitlicher medizinische Therapieansatz für einen Therapieerfolg (bei funktionellen Erkrankungen z.B.) wichtig sein kann.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Heitkemper, M., E. Carter, V. Ameen, K. Olden, and L. Cheng. 2002. Women with irritable bowel syndrome: Differences in patients' and physicians' perceptions. *Gastroenterol. Nurs.* **25** (5): 192-200.
2. El-Salhy, M., H. Ostgaard, D. Gundersen, J. G. Hatlebakk, and T. Hausken. 2012. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (review). *Int. J. Mol. Med.* **29** (5): 723-731.
3. Song, S. W., S. J. Park, S. H. Kim, and S. G. Kang. 2012. Relationship between irritable bowel syndrome, worry and stress in adolescent girls. *J. Korean Med. Sci.* **27** (11): 1397-1404.
4. Camilleri, M., K. Madsen, R. Spiller, B. Greenwood-Van Meerveld, and G. N. Verne. 2012. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol. Motil.* **24** (6): 503-512.
5. Aerssens, J., M. Camilleri, W. Talloen, L. Thielemans, H. W. Gohlmann, I. Van Den Wyngaert, T. Thielemans, et al. 2008. Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **6** (2): 194-205.
6. Spiegel, D. R., R. Kolb. 2011. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine. *Clin. Neuropharmacol.* **34** (1): 36-38.
7. Scalera, A., and C. Loguercio. 2012. Focus on irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **16** (9): 1155-1171
8. Srinath, A. I., C. Walter, M. C. Newara, and E. M. Szigethy. 2012. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: Insights for the clinician. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5** (5): 339-357.

9. Heaton, K. W., L. J. O'Donnell, F. E. Braddon, R. A. Mountford, A. O. Hughes, and P. J. Cripps. 1992. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: Consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* **102** (6): 1962-1967.
10. Mearin, F., E. Baro, M. Roset, X. Badia, N. Zarate, and I. Perez. 2004. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: Symptom instability and severity variability. *Am. J. Gastroenterol.* **99** (1): 113-121.
11. Dang, J., A. Ardila-Hani, M. M. Amichai, K. Chua, and M. Pimentel. 2012. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of rome III. *Neurogastroenterol. Motil.* **24** (9): 853-860.
12. Camilleri, M. 2012. Irritable bowel syndrome: How useful is the term and the 'diagnosis'? *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5** (6): 381-386.
13. Barratt, S. M., J. S. Leeds, K. Robinson, P. J. Shah, A. J. Lobo, M. E. McAlindon, and D. S. Sanders. 2011. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **23** (2): 159-164.
14. Riedl, A., M. Schmidtman, A. Stengel, M. Goebel, A. S. Wisser, B. F. Klapp, and H. Monnikes. 2008. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *J. Psychosom. Res.* **64** (6): 573-582.
15. Wu, J., and S. Luo. 2004. Jian shu wen qing tang used in the treatment for 60 cases of irritable bowel syndrome. *J. Tradit. Chin. Med. = Chung i Tsa Chih Ying Wen Pan* **24** (2): 100-101.
16. Park, J. M., M. G. Choi, Y. K. Cho, I. S. Lee, S. W. Kim, K. Y. Choi, and I. S. Chung. 2011. Cannabinoid Receptor 1 Gene Polymorphism and Irritable Bowel Syndrome in the Korean Population: A Hypothesis-Generating Study. *J. Clin. Gastroenterol.* **45** (1): 45-49.

17. Kwan, A. C., W. H. Hu, Y. K. Chan, Y. W. Yeung, T. S. Lai, and H. Yuen. 2002. Prevalence of irritable bowel syndrome in hong kong. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **17** (11): 1180-1186.
18. Tang, Z. P. 2009. Traditional chinese medicine clinical experience of the treatment for irritable bowel syndrome. *Chin. J. Integrat. Med.* **15** (2): 93-94.
19. Keefer, L., and E. B. Blanchard. 2001. The effects of relaxation response meditation on the symptoms of irritable bowel syndrome: Results of a controlled treatment study. *Behav. Res. Ther.* **39** (7): 801-811.
20. Lu, C. L., C. Y. Chen, H. C. Lang, J. C. Luo, S. S. Wang, F. Y. Chang, and S. D. Lee. 2003. Current patterns of irritable bowel syndrome in taiwan: The rome II questionnaire on a chinese population. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18** (11-12): 1159-1169.
21. Locke, G. R., 3rd, B. P. Yawn, P. C. Wollan, L. J. Melton 3rd, E. Lydick, and N. J. Talley. 2004. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a united states population. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19** (9): 1025-1031.
22. Cenac, N., C. N. Andrews, M. Holzhausen, K. Chapman, G. Cottrell, P. Andrade-Gordon, M. Steinhoff, et al. 2007. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Invest.* **117** (3): 636-647.
23. Silk, D. B. 2003. Management of irritable bowel syndrome: Start of a new era? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **15** (6): 679-696.
24. Gershon, M. D. 2005. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: Pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* **39** (5 Suppl 3): S 184-193.
25. Whorwell, P. J. 2012. What is irritable bowel syndrome? *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5** (6): 379-380.

26. Riccioni, G., R. Della Vecchia, V. Menna, T. Staniscia, C. Di Ilio, P. Conti, and N. D'Orazio. 2004. Irritable bowel syndrome and bronchial hyperresponsiveness: Is there a link? *Digestion* **69** (3): 185-188.
27. Viera, A. J., S. Hoag, and J. Shaughnessy. 2002. Management of irritable bowel syndrome. *Am. Fam. Physician* **66** (10): 1867-1874.
28. Lee, B. J., and Y. T. Bak. 2011. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **17** (3): 252-266.
29. Philpott, H., P. Gibson, and F. Thien. 2011. Irritable bowel syndrome - an inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac. Allergy* **1** (1): 36-42.
30. Kay, L., T. Jorgensen, and C. Lanng. 1998. Irritable bowel syndrome: Which definitions are consistent? *J. Int. Med.* **244** (6): 489-494.
31. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foxx-Orenstein, L. R. Schiller, P. S. Schoenfeld, B. M. Spiegel, N. J. Talley, and E. M. Quigley. 2009. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* **104** Suppl 1: S 1-35.
32. Bommelaer, G., E. Dorval, P. Denis, P. Czernichow, J. Frexinos, A. Pelc, A. Slama, and A. El Hasnaoui. 2002. Prevalence of irritable bowel syndrome in the french population according to the rome I criteria. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **26** (12): 1118-1123.
33. Guilera, M., A. Balboa, and F. Mearin. 2005. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: Systematic review. *Am J. Gastroenterol.* **100** (5): 1174-1184.
34. Layer, P., V. Andresen, C. Pehl, H. Allescher, S. C. Bischoff, M. Classen, P. Enck, et al. 2011. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Gastroenterol.* **49** (2): 237-293.

35. Cremonini, F. and A. Lembo. 2014 "IBS with Constipation, Functional Constipation, Painful and Non-Painful Constipation: E Pluribus...Plures?" *Am. J. Gastroenterol.* **109** (6): 885-886.
36. Mertz, H. R. 2003. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* **349** (22): 2136-2146.
37. Talley, N. J., E. H. Dennis, V. A. Schettler-Duncan, B. E. Lacy, K. W. Olden, and M. D. Crowell. 2003. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* **98** (11): 2454-2459.
38. Klinke, R., Silbernagl, S. Lehrbuch der Physiologie. *Georg Thieme Verlag* 2005 S 416 – 499
39. Dapoigny, M., R. W. Stockbrugger, F. Azpiroz, S. Collins, G. Coremans, S. Muller-Lissner, A. Oberndorff, et al. 2003. Role of alimentionation in irritable bowel syndrome. *Digestion* **67**: 225-233.
40. Andresen, V., J. Keller, C. Pehl, M. Schemann, J. Preiss, and P. Layer. 2011. Irritable bowel syndrome--the main recommendations. *Dtsch. Arztebl. Int.* **108** (44): 751-760.
41. Mearin, F. 2011. Postinfectious functional gastrointestinal disorders. *J. Clin. Gastroenterol.* **45** Suppl: S 102- 105.
42. Ng, K. S., N. Nassar, K. Hamd, A. Nagarajah, and M. A. Gladman. 2014. Prevalence of Functional Bowel Disorders and Faecal Incontinence: An Australian Primary Care Survey. *Colorectal Dis.:* 1- 26.
43. Scanu, A. M., T. J. Bull, S. Cannas, J. D. Sanderson, L. A. Sechi, G. Dettori, S. Zanetti, and J. Hermon-Taylor. 2007. Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis Infection in Cases of Irritable Bowel Syndrome and Comparison with Crohn's Disease and Johne's Disease. *J. Clin. Microbiol.* **45** (12): 3883-3890.

44. Karaman, N., C. Turkay, and O. Yonem. 2003. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of sivas. *Turk. J. Gastroenterol.* **14** (2): 128-131.
45. Jun, D. W., O. Y. Lee, H. J. Yoon, H. L. Lee, B. C. Yoon, H. S. Choi, M. H. Lee, D. H. Lee, and C. S. Kee. 2005. Bronchial hyperresponsiveness in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* **50** (9): 1688-1691.
46. Holzer, P. 2004. Gastrointestinal pain in functional bowel disorders: Sensory neurons as novel drug targets. *Expert Opin. Ther. Targets* **8** (2): 107-116.
47. Xiong, L. S., M. H. Chen, H. X. Chen, A. G. Xu, W. A. Wang, and P. J. Hu. 2004. A Population-Based Epidemiologic Study of Irritable Bowel Syndrome in Guangdong Province. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **84** (4): 278-281.
48. Fass, R. 2003. Irritable bowel syndrome: A global view. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **18** (9): 1007-1009.
49. Rahimi, R., and M. Abdollahi. 2012. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *World J. Gastroenterol.* : *WJG* **18** (7): 589-600.
50. Zhou, H., M. Yao, G. Y. Cheng, Y. P. Chen, and D. G. Li. 2011. Prevalence and associated factors of functional gastrointestinal disorders and bowel habits in chinese adolescents: A school-based study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **53** (2): 168-173.
51. Gulewitsch, M. D., P. Enck, M. Hautzinger, and A. A. Schlarb. 2011. Irritable bowel syndrome symptoms among german students: Prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **23** (4): 311-316.
52. Surdea-Blaga, T., A. Baban, and D. L. Dumitrascu. 2012. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* : *WJG* **18** (7): 616-626.

53. Meleine, M. and J. Matricon. 2014. Gender-Related Differences in Irritable Bowel Syndrome: Potential Mechanisms of Sex Hormones. *World J. Gastroenterol.* **WJG 20** (22): 6725-6743.
54. Gwee, K. A., S. Wee, M. L. Wong, and D. J. Png. 2004. The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an asian urban community. *Am. J. Gastroenterol.* **99** (5): 924-931.
55. Harkness, E. F., L. Grant, S. J. O'Brien, C. A. Chew-Graham, and D. G. Thompson. 2013. Using Read Codes to Identify Patients with Irritable Bowel Syndrome in General Practice: A Database Study. *BMC Fam. Pract.* **14**: 183-193.
56. Hungin, A. P., P. J. Whorwell, J. Tack, and F. Mearin. 2003. The Prevalence, Patterns and Impact of Irritable Bowel Syndrome: An International Survey of 40,000 Subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **17** (5) : 643-650.
57. Waehrens, R., H. Ohlsson, J. Sundquist, K. Sundquist, and B. Zoller. 2013 Low Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Primary Health Care in Four Swedish Counties. *Scand. J. Prim. Health Care* **31** (3): 132-137.
58. Naliboff, B. D., S. Berman, L. Chang, S. W. Derbyshire, B. Suyenobu, B. A. Vogt, M. Mandelkern, and E. A. Mayer. 2003. Sex-related differences in IBS patients: Central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* **124** (7): 1738-1747.
59. Graef, J. I. 2003. Irritable bowel syndrome in women. exploring diagnoses & treatment options. *AWHONN Lifelines* **7** (4): 324-330.
60. Tabas, G., M. Beaves, J. Wang, P. Friday, H. Mardini, and G. Arnold. 2004. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* **99** (5): 914-920.
61. Jailwala, J., T. F. Imperiale, and K. Kroenke. 2000. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. *Ann. Int. Med.* **133** (2): 136-147

62. Mulak, A., Y. Tache, and M. Larauche. 2014. Sex Hormones in the Modulation of Irritable Bowel Syndrome. *World J. Gastroenterol. : WJG* **20** (10): 2433-2448.
63. Tang, Y. R., W. W. Yang, Y. L. Wang, and L. Lin. 2012. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **24** (6): 702-707.
64. Jones, R., and S. Lydeard. 1992. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ (Clinical Research Ed.)* **304** (6819): 87-90.
65. Barbara, G., V. Stanghellini, R. De Giorgio, C. Cremon, G. S. Cottrell, D. Santini, G. Pasquinelli, et al. 2004. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **126** (3): 693-702.
66. Lee, O. Y., E. A. Mayer, M. Schmulson, L. Chang, and B. Naliboff. 2001. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* **96** (7): 2184-2193.
67. Lee, S. Y., J. H. Kim, I. K. Sung, H. S. Park, C. J. Jin, W. H. Choe, S. Y. Kwon, C. H. Lee, and K. W. Choi. 2007. Irritable bowel syndrome is more common in women regardless of the menstrual phase: A rome II-based survey. *J. Korean Med. Sci.* **22** (5): 851-854.
68. Serra, J., B. Salvioli, F. Azpiroz, and J. R. Malagelada. 2002. Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123** (3): 700-706.
69. Anbardan, S. J., N. E. Daryani, S. M. Fereshtehnejad, S. Taba Taba Vakili, M. R. Keramati, and H. Ajdarkosh. 2012. Gender role in irritable bowel syndrome: A comparison of irritable bowel syndrome module (ROME III) between male and female patients. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **18** (1): 70-77.
70. Corney, R. H., and R. Stanton. 1990. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J. Psychosom. Res.* **34** (5): 483-491.

71. Hua, M. C., M. W. Lai, M. L. Kuo, T. C. Yao, J. L. Huang, and S. M. Chen. 2011. Decreased interleukin-10 secretion by peripheral blood mononuclear cells in children with irritable bowel syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **52** (4): 376-380.
72. Katiraei, P., and G. Bultron. 2011. Need for a comprehensive medical approach to the neuro-immuno-gastroenterology of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* : *WJG* **17** (23): 2791-2800.
73. Gwee, K. A., Y. L. Leong, C. Graham, M. W. McKendrick, S. M. Collins, S. J. Walters, J. E. Underwood, and N. W. Read. 1999. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* **44** (3): 400-406.
74. Salari, P., and M. Abdollahi. 2011. Systematic review of modulators of benzodiazepine receptors in irritable bowel syndrome: Is there hope? *World J. Gastroenterol.* **17** (38): 4251-4257.
75. Suarez-Hitz, K. A., B. Otto, M. Bidlingmaier, W. Schwizer, M. Fried, and U. Ehlert. 2012. Altered psychobiological responsiveness in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom. Med.* **74** (2): 221-231.
76. Gwee, K. A., S. M. Collins, N. W. Read, A. Rajnakova, Y. Deng, J. C. Graham, M. W. McKendrick, and S. M. Moolhala. 2003. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* **52** (4): 523-526.
77. Khoshoo, V., C. Armstead, and L. Landry. 2006. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23** (1): 191-196.
78. Rodriguez, L. A., and A. Ruigomez. 1999. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: Cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* **318** (7183): 565-566.

79. Rivkin, A. 2003. Tegaserod maleate in the treatment of irritable bowel syndrome: A clinical review. *Clin. Ther.* **25** (7): 1952-1974.
80. Fichna, J., and M. A. Storr. 2012. Brain-gut interactions in IBS. *Front. Pharmacol.* **3**: 127.
81. Serghini, M., S. Karoui, J. Boubaker, and A. Filali. 2012. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Tunis. Med.* **90** (3): 205-213.
82. Jones, M. P., J. B. Dille, D. Drossman, and M. D. Crowell. 2006. Brain-gut connections in functional GI disorders: Anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol. Motil.* **18** (2): 91-103.
83. Guthrie, E., F. Creed, L. Fernandes, J. Ratcliffe, J. Van Der Jagt, J. Martin, S. Howlett, et al. 2003. Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut* **52** (11): 1616-1622.
84. Howell, S., N. J. Talley, S. Quine, and R. Poulton. 2004. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. *Am. J. Gastroenterol.* **99** (8): 1572-1578.
85. Aroniadis, O. C., and L. J. Brandt. 2013. Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **29** (1): 79-84.
86. Kassinen, A., L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko, T. Rinttila, L. Paulin, J. Corander, E. Malinen, J. Apajalahti, and A. Palva. 2007. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* **133** (1): 24-33.
87. Drossman, D. A., M. Camilleri, E. A. Mayer, and W. E. Whitehead. 2002. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123** (6): 2108-2131.

88. Barbara, G., R. De Giorgio, V. Stanghellini, C. Cremon, B. Salvioli, and R. Corinaldesi. 2004. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **20** Suppl 2: 1-9.
89. Matuchansky, C. 2012. Food and intestinal barrier function in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* **24** (9): 888.
90. Simren, M., A. Mansson, A. M. Langkilde, J. Svedlund, H. Abrahamsson, U. Bengtsson, and E. S. Bjornsson. 2001. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* **63** (2): 108-115.
91. Singh, P., A. Agnihotri, M. K. Pathak, A. Shirazi, R. P. Tiwari, V. Sreenivas, R. Sagar, and G. K. Makharia. 2012. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **18** (3): 324-331.
92. Chang, F. Y. 2012. Are solifenacin and ramosetron really ideal to treat irritable bowel syndrome? *J. Neurogastroenterol. Motil.* **18** (4): 457.
93. Mykletun, A., F. Jacka, L. Williams, J. Pasco, M. Henry, G. C. Nicholson, M. A. Kotowicz, and M. Berk. 2010. Prevalence of Mood and Anxiety Disorder in Self Reported Irritable Bowel Syndrome (IBS). An Epidemiological Population Based Study of Women. *BMC Gastroenterology* **10**: 88-230X-10-88.
94. Arebi, N., S. Gurmany, D. Bullas, A. Hobson, A. Stagg, and M. Kamm. 2008. Review article: The psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome--an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **28** (7): 830-840.
95. Kennedy, T. M., R. H. Jones, A. P. Hungin, H. O'flanagan, and P. Kelly. 1998. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut* **43** (6): 770-774.

96. Stasi, C., M. Rosselli, M. Bellini, G. Laffi, and S. Milani. 2012. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: The top-down and the bottom-up model. *J. Gastroenterol.* **47** (11): 1177-1185.
97. Bonaz, B. 2003. Visceral sensitivity perturbation integration in the brain-gut axis in functional digestive disorders. *J. Physiol. Pharmacol.* **54** Suppl 4: 27-42.
98. Liebrechts, T., B. Adam, C. Bredack, A. Roth, S. Heinzl, S. Lester, S. Downie-Doyle, et al. 2007. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **132** (3): 913-920.
99. Weston, A. P., W. L. Biddle, P. S. Bhatia, and P. B. Miner Jr. 1993. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* **38** (9): 1590-1595.
100. Collins, S. M., M. Surette, and P. Bercik. 2012. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* **10** (11): 735-742.
101. Steck, N., K. Mueller, M. Schemann, and D. Haller. 2012. Bacterial proteases in IBD and IBS. *Gut* **61** (11): 1610-1618.
102. Camilleri, M. 2012. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367** (17): 1626-1635.
103. Kiank, C., Y. Tache, and M. Larauche. 2010. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: Role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav. Immun.* **24** (1): 41-48.
104. Bajaj, J. S., P. M. Gillevet, and P. B. Hylemon. 2012. Methanogenesis in irritable bowel syndrome: A lot of hot air? *Dig. Dis. Sci.* **57** (12): 3045-3046.
105. McKenzie, Y. A., A. Alder, W. Anderson, A. Wills, L. Goddard, P. Gulia, E. Jankovich, et al. 2012. British dietetic association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J. Hum Nutr. Diet.* **25** (3): 260-274.

106. Ghoshal, U. C., R. Shukla, U. Ghoshal, K. A. Gwee, S. C. Ng, and E. M. Quigley. 2012. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: Friend or foe? *Int. J. Inflam.* : 151085.
107. Bonaz, B. 2013. Inflammatory Bowel Diseases: A Dysfunction of Brain-Gut Interactions? *Minerva Gastroenterol. Dietol.* **59** (3): 241-259.
108. Sperber, A. D., and D. A. Drossman. 2012. Irritable bowel syndrome: A multidimensional disorder cannot be understood or treated from a unidimensional perspective. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5** (6): 387-393.
109. Qin, H. Y., C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian. 2014. Impact of Psychological Stress on Irritable Bowel Syndrome. *World J. Gastroenterol. WJG* **20** (39): 14126-14131.
110. Storr, M. A., B. Yuce, C. N. Andrews, and K. A. Sharkey. 2008. The role of the endocannabinoid system in the pathophysiology and treatment of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* **20** (8): 857-868.
111. Koh, S. J., M. Kim, Y. Oh da, B. G. Kim, K. L. Lee, and J. W. Kim. 2014. Psychosocial Stress in Nurses with Shift Work Schedule is Associated with Functional Gastrointestinal Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **20** (4): 516-522.
112. Friedman, G. 1991. Diet and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **20** (2): 313-324.
113. Matricon, J., M. Meleine, A. Gelot, T. Piche, M. Dapoigny, E. Muller, and D. Ardid. 2012. Review Article: Associations between Immune Activation, Intestinal Permeability and the Irritable Bowel Syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **36** (11-12): 1009-1031.
114. O'Mahony, S. M., D. C. Bulmer, A. M. Coelho, P. Fitzgerald, C. Bongiovanni, K. Lee, W. Winchester, T. G. Dinan, and J. F. Cryan. 2010. 5-HT(2B) Receptors

Modulate Visceral Hypersensitivity in a Stress-Sensitive Animal Model of Brain-Gut Axis Dysfunction. *Neurogastroenterol. Motil.* **22** (5): 573-8, e124.

115. Spiegel, D. R. and R. Kolb. 2011. Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Comorbid Anxiety Symptoms with Mirtazapine. *Clin. Neuropharmacol.* **34** (1): 36-38.
116. Buhner, S., Q. Li, T. Berger, S. Vignali, G. Barbara, R. De Giorgio, V. Stanghellini, and M. Schemann. 2012. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol. Motil.* **24** (12): 1134-1143.
117. Theoharides, T. C. 2014. Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis: Function Not Numbers is what Makes all the Difference. *Dig. Dis. Sci.* **59** (5): 897-898.
118. Park, J. H., P. L. Rhee, H. S. Kim, J. H. Lee, Y. H. Kim, J. J. Kim, and J. C. Rhee. 2006. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21** (1 Pt 1): 71-78.
119. Camilleri, M., and V. Andresen. 2009. Current and novel therapeutic options for irritable bowel syndrome management. *Dig. Liver Dis.* **41** (12): 854-862.
120. Storr, M., and C. N. Andrews. 2008. Medical management of irritable bowel syndrome in 2008: Current and future directions. *Can. J. Gastroenterol.* **22** (8): 673-675.
121. Olden, K. W. 2003. Irritable bowel syndrome: An overview of diagnosis and pharmacologic treatment. *Cleve. Clin. J. Med.* **70** Suppl 2: S 3-7.
122. Enck, P., F. Junne, S. Klosterhalfen, S. Zipfel, and U. Martens. 2010. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **22** (12): 1402-1411.

123. Tougas, G., W. J. Snape Jr, M. H. Otten, D. L. Earnest, K. E. Langaker, R. E. Pruitt, E. Pecher, B. Nault, and M. A. Rojavin. 2002. Long-Term Safety of Tegaserod in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16** (10): 1701-1708.
124. Evangelista, S. 2007. Drug Evaluation: Pumosetrag for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr.Opin. Investigat. Drugs (London, England : 2000)* **8** (5): 416-422.
125. Tack, J., M. Fried, L. A. Houghton, J. Spicak, and G. Fisher. 2006. Systematic review: The efficacy of treatments for irritable bowel syndrome--a european perspective. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **24** (2): 183-205.
126. Camilleri, M. 2012. Pharmacology of the new treatments for lower gastrointestinal motility disorders and irritable bowel syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.* **91** (1): 44-59.
127. Cann, P. A., N. W. Read, C. D. Holdsworth, and D. Barends. 1984. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig. Dis. Sci.* **29** (3): 239-247.
128. Holzer, P. 2004. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: From a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neurosci. Lett.* **361** (1-3): 192-195.
129. Efskind, P. S., T. Bernklev, and M. H. Vatn. 1996. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* **31** (5): 463-468.
130. Hislop, I. G. 1971. Psychological significance of the irritable colon syndrome. *Gut* **12** (6): 452-457.
131. Ford, A. C., N. J. Talley, P. S. Schoenfeld, E. M. Quigley, and P. Moayyedi. 2009. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Gut* **58** (3): 367-377.

132. Borody, T. J., S. Paramsothy, and G. Agrawal. 2013. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **15** (8): 1620–1630.
133. Sinagra, E., C. Romano, and M. Cottone. 2012. Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Res. Pract.* : 486067.
134. McQuay, H. J., M. Tramer, B. A. Nye, D. Carroll, P. J. Wiffen, and R. A. Moore. 1996. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* **68** (2-3): 217-227.
135. Agrawal, A., L. A. Houghton, R. Lea, J. Morris, B. Reilly, and P. J. Whorwell. 2008. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: The role of visceral sensation. *Gastroenterology* **134** (7): 1882-1889.
136. Vahedi, H., S. Merat, A. Rashidioon, A. Ghoddoosi, and R. Malekzadeh. 2005. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: A double-blind randomized-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **22** (5): 381-385.
137. Ortiz-Lucas, M., A. Tobias, P. Saz, and J. J. Sebastian. 2013. Effect of Probiotic Species on Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Bring Up to Date Meta-Analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **105** (1): 19-36.
138. Camilleri, M. 2008. Probiotics and irritable bowel syndrome: Rationale, mechanisms, and efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.* **42** Suppl 3 Pt 1: S 123-125.
139. O'Mahony, L., J. McCarthy, P. Kelly, G. Hurley, F. Luo, K. Chen, G. C. O'Sullivan, et al. 2005. Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology* **128** (3): 541-551.

140. Saxelin, M., S. Tynkkynen, T. Mattila-Sandholm, and W. M. de Vos. 2005. Probiotic and other functional microbes: From markets to mechanisms. *Curr. Opin. Biotechnol.* **16** (2): 204-211.
141. Rousseaux, C., X. Thuru, A. Gelot, N. Barnich, C. Neut, L. Dubuquoy, C. Dubuquoy, et al. 2007. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* **13** (1): 35-37.
142. Schicho, R., and M. Storr. 2011. Alternative targets within the endocannabinoid system for future treatment of gastrointestinal diseases. *Can. J. Gastroenterol.* **25** (7): 377-383.
143. Sanger, G. J. 2007. "Endocannabinoids and the Gastrointestinal Tract: What are the Key Questions?" *Br. J. Pharmacol.* **152** (5): 663-670.
144. Naftali, T., L. B. Lev, D. Yablecovitch, E. Half, and F. M. Konikoff. 2011. Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study. *The Isr. Med. Assoc. J. : IMAJ* **13** (8): 455-458.
145. Schicho, R., M. Bashashati, M. Bawa, D. McHugh, D. Saur, H. M. Hu, A. Zimmer, et al. 2011. The atypical cannabinoid O-1602 protects against experimental colitis and inhibits neutrophil recruitment. *Inflamm. Bowel Dis.* **17** (8): 1651-1664.
146. Storr, M. A., and K. A. Sharkey. 2007. The endocannabinoid system and gut-brain signalling. *Curr. Opin. Pharmacol.* **7** (6): 575-582.
147. Capasso, R., P. Orlando, E. Pagano, T. Aveta, L. Buono, F. Borrelli, V. Di Marzo, and A. A. Izzo. 2014. Palmitoylethanolamide Normalizes Intestinal Motility in a Model of Post-Inflammatory Accelerated Transit: Involvement of CB(1) Receptors and TRPV1 Channels. *Br. J. Pharmacol.* **171** (17): 4026-4037.
148. Naftali, T., L. Bar-Lev Schleider, I. Dotan, E. P. Lansky, F. Sklerovsky Benjaminov, and F. M. Konikoff. 2013. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients with Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **11** (10): 1276-1280.e1.

149. Lal, S., N. Prasad, M. Ryan, S. Tangri, M. S. Silverberg, A. Gordon, and H. Steinhart. 2011. Cannabis use Amongst Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **23** (10): 891-896.
150. Salaga, M., A. Mokrowiecka, P. K. Zakrzewski, A. Cygankiewicz, E. Leishman, M. Sobczak, H. Zatorski, et al. 2014. Experimental Colitis in Mice is Attenuated by Changes in the Levels of Endocannabinoid Metabolites Induced by Selective Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH). *J. Crohn Colitis* **8** (9): 998-1009.
151. Storr, M. A., M. Bashashati, C. Hirota, V. K. Vemuri, C. M. Keenan, M. Duncan, B. Lutz, et al. 2010. Differential effects of CB(1) neutral antagonists and inverse agonists on gastrointestinal motility in mice. *Neurogastroenterol. Motil.* **22** (7): 787.
152. Jamontt, J. M., A. Molleman, R. G. Pertwee, and M. E. Parsons. 2010. The Effects of Delta-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Alone and in Combination on Damage, Inflammation and in Vitro Motility Disturbances in Rat Colitis. *Br. J. Pharmacol.* **160** (3): 712-723.
153. Rom, S. and Y. Persidsky. 2013 Cannabinoid Receptor 2: Potential Role in Immunomodulation and Neuroinflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **8** (3): 608-620.
154. Camilleri, M., and D. A. Katzka. 2012. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **302** (10): G1075-1084.
155. Wong, B. S., M. Camilleri, I. Busciglio, P. Carlson, L. A. Szarka, D. Burton, and A. R. Zinsmeister. 2011. "Pharmacogenetic Trial of a Cannabinoid Agonist shows Reduced Fasting Colonic Motility in Patients with Nonconstipated Irritable Bowel Syndrome." *Gastroenterology* **141** (5): 1638-1674.

156. Wong, B. S., M. Camilleri, D. Eckert, P. Carlson, M. Ryks, D. Burton, and A. R. Zinsmeister. 2012. Randomized Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Trial of Dronabinol Effects on Colon Transit in Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea. *Neurogastroenterol. Motil.* **24** (4): 358-366.
157. Hecker, H.U., Steveling, A. , Peuker E.T., Kastner J. 2002. Lehrbuch und Repetitorium Akupunktur mit TCM-Modulen und CD-Rom. *Hippokrates Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH und Co.KG* :, S. 14, 15-17, 433 – 435, 443 – 445, 467 – 538, 555.
158. Tao, C. 2003. How to different and treat irritable bowel syndrome with chinese drugs? *J. Tradit. Chin. Med.* **23** (4): 305-307.
159. Manheimer, E., K. Cheng, L. S. Wieland, L. S. Min, X. Shen, B. M. Berman, and L. Lao. 2012. Acupuncture for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **5** CD005111.
160. Angelberger, S., W. Reinisch, A. Makristathis, C. Lichtenberger, C. Dejaco, P. Papay, G. Novacek, M. Trauner, A. Loy, and D. Berry. 2013. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. *Am. J Gastroenterol.* **108** (10): 1620-1630.
161. Aroniadis, O. C. and L. J. Brandt. 2014. "Intestinal Microbiota and the Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Disease." *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)* **10** (4): 230-237.
162. Brandt, L. J. and O. C. Aroniadis. 2013. An Overview of Fecal Microbiota Transplantation: Techniques, Indications, and Outcomes. *Gastrointest. Endosc.* **78** (2): 240-249.
163. Borody, T. J., L. George, P. Andrews, S. Brandl, S. Noonan, P. Cole, L. Hyland, A. Morgan, J. Maysey, and D. Moore-Jones. 1989. Bowel-Flora Alteration: A Potential Cure for Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome? *Med. J. Aust.* **150** (10): 604.

164. Smits, L. P., K. E. Bouter, W. M. de Vos, T. J. Borody, and M. Nieuwdorp. 2013. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology* **145** (5): 946-953.
165. Van der Veek, P. P., Y. R. van Rood, and A. A. Masclee. 2007. Clinical trial: Short- and long-term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **26** (6): 943-952.
166. Simren, M., G. Ringstrom, E. S. Bjornsson, and H. Abrahamsson. 2004. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom. Med.* **66** (2): 233-238.
167. Gonsalkorale, W. M., V. Miller, A. Afzal, and P. J. Whorwell. 2003. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* **52** (11): 1623-1629.
168. Zhang, R., N. Zou, J. Li, H. Lv, J. Wei, X. C. Fang, and J. M. Qian. 2011. Elevated expression of c-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS): A new target for IBS treatment. *Int. J. Colorectal Dis.* **26** (8): 1035-1044.