

Diplomarbeit

**Fäkale Mikrobiotatransplantation bei
Reizdarmsyndrom**

eingereicht von

Maria Maier

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Stefan Fürst

Priv. Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Patrizia Constantini-Kump

Graz, 31.März 2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 31. März 2026

Maria Maier, eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herr Dr. med. univ. Stefan Fürst für die kontinuierliche Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses und die Möglichkeit mich jederzeit mit Fragen bezüglich der Arbeit an ihn wenden zu können.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Priv. Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Patrizia Constantini-Kump bedanken, die mich bei der Präsentation meiner Diplomarbeit begleitet hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinem Partner, meiner Familie, meinen Freund*innen und dem Medius-Team, die mich im Laufe des Studiums begleitet und unterstützt haben.

Ohne ihren Rückhalt wäre die Fertigstellung dieser Arbeit und des Studiums für mich nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung in Deutsch

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine der häufigsten Störungen der Darm-Hirn-Interaktionen weltweit und ist durch wiederkehrende abdominale Schmerzen, Stuhlveränderungen und einer damit einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität charakterisiert. Störungen der intestinalen Mikrobiota (IM) spielen in der Pathophysiologie des RDS eine zentrale Rolle, weshalb Mikrobiom-assoziierte Therapien immer mehr in den Fokus der Forschung rücken. Zu diesen Therapien zählt unter anderem die Fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT), welche bereits Teil der Leitlinien zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) ist. In Bezug auf das RDS ist der Einsatz der FMT jedoch noch Gegenstand intensiver Forschung.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe von Literaturrecherche auf den Plattformen PubMed und Google Scholar, einen Überblick über das RDS sowie die FMT zu erhalten und anschließend zu erörtern, wie und ob die FMT beim RDS wirkt und welche Faktoren Einfluss auf die Wirksamkeit nehmen können.

Die derzeitige Studienlage zur FMT bei RDS weist heterogene Ergebnisse auf. El-Salhy et al. veröffentlichten in den letzten Jahren einige Arbeiten zu diesem Thema und konnten vor allem bei höheren Transplantat-Dosen und durch eine Applikation der aufbereiteten Stuhlspende in das Duodenum signifikante Verbesserungen der Symptomatik und positive Veränderungen im mikrobiellen Profil nachweisen. Ihre Arbeiten inkludierten auch Langzeit-Flow-Up-Studien, bei welchen diese positiven Effekte über Jahre anhielten. Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren, wie Halkjær et al. und Lahtinen et al., keine signifikante Verbesserung der Symptomatik durch eine FMT nachweisen, obwohl es auch bei diesen Studien zu Veränderungen der IM kam. Aufgrund dieser Diskrepanz stellt sich die Frage, welche Umstände Einfluss auf die Wirksamkeit einer FMT bei RDS nehmen können.

Faktoren, die im Verdacht stehen, das Outcome positiv zu beeinflussen, sind das weibliche Geschlecht, eine hohe Ausgangsdiversität der IM sowie das Vorkommen der Gattung *Alistipes* in den IM der Patient*innen. Außerdem scheinen sich die Verwendung eines sogenannten „Super-Donors“, höhere Transplantat-Dosen, die Endoskopie als Applikationsroute, vor allem in den oberen Gastrointestinaltrakt, das sofortige Einfrieren der Stuhlspende und deren manuelle Aufbereitung kurz vor der Behandlung günstig auf die Ansprechrate auszuwirken. Zudem werden auch vorbereitenden Darmspülungen und der Low-FODMAP-Diät positive Effekt auf die Wirksamkeit einer FMT bei RDS zugeschrieben.

Die derzeitigen Daten weisen darauf hin, dass eine FMT bei RDS-Patient*innen zu einer Symptomverbesserung sowie zu einer Änderung der IM führen kann. Es liegen jedoch in den bisherigen Arbeiten deutliche methodische Unterschiede vor, die die Vergleichbarkeit sowie das Ziehen allgemeingültiger Schlüsse erschweren. Um die Effektivität der FMT bei RDS weiter evaluieren zu können, benötigt es größer angelegte Studien, mit standardisierten Protokollen zum Ablauf sowie zur Patient*innen- und Donor*innenauswahl.

Abstract in English

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common disorders of gut-brain interactions all over the world. It is marked by episodes of recurrent abdominal pain, changes in stool patterns and a corresponding reduction in quality of life. Alterations of intestinal microbiota (IM) play a key role in the pathophysiology of IBS. As a result, therapies targeting the IM are gaining more and more attention in therapeutic research. Microbiome-associated therapies include fecal microbiota transplantation (FMT), which is already part of treatment guidelines for *Clostridioides difficile* infections (CDI). However, the use of FMT in the treatment of IBS remains incompletely understood and under active investigation.

Based on literature research on PubMed and Google Scholar, this paper aims to provide an overview on the topics IBS and FMT and outline mechanisms by which FMT may act in IBS and factors affecting its efficacy.

Current studies on FMT for RDS show mixed results. El-Salhy et al. have published several papers on this topic in recent years and have demonstrated significant improvements in symptoms and positive changes in microbial profiles, particularly with higher transplant doses and by applying the stool sample into the duodenum. Their work also included long-term follow-up studies, in which these positive effects persisted for years.

In contrast, other authors, such as Halkjær et al. and Lahtinen et al., were unable to demonstrate any significant improvement in symptoms following FMT, even though these studies also showed changes in the IM. This discrepancy raises the question of which factors may influence the effectiveness of FMT in IBS.

Factors suspected to positively influence the outcome include female gender, high initial diversity of the IM, and the presence of the genus *Alistipes* in the IM of patients. In addition, the use of a so-called “super donors,” higher transplant doses, endoscopic administration of stool samples, especially into the upper gastrointestinal tract, immediate freezing of the stool donation and manual preparation shortly before treatment appear to have a favorable effect on the response rate. In addition, beneficial effects on the effectiveness of FMT in IBS have been suggested to be associated with preparatory bowel irrigation and adherence to the low-FODMAP diet.

Current data indicate that FMT can lead to symptom improvement and a change in the IM in patients with IBS. However, there are significant methodological differences in the studies conducted to date, which make it difficult to compare them and draw general conclusions. In order to further evaluate the effectiveness of FMT in IBS, larger-scale studies with standardized protocols for the procedure and for patients and donor selection are needed.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Einleitung	3
Das Reizdarmsyndrom	3
1.1.1 Pathophysiologie.....	6
1.1.2 Diagnostik	16
1.1.3 Therapie.....	19
Fäkale Mikrobiotatransplantation	26
2.1.1 Donor*innenauswahl	27
2.1.2 Fäkale Aufbereitung.....	28
2.1.3 Durchführung	30
2.1.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen	30
2.1.5 Fäkale Mikrobiota Transplantation und Clostridioides-difficile-Infektionen	31
Fäkale Mikrobiotatransplantation bei Reizdarmsyndrom.....	34
Erfolgreiche Anwendungsbeispiele der FMT bei RDS	34
Studien ohne signifikanten nutzen der FMT bei RDS	37
Ausgewählte Reviews	38
Mögliche Einflussfaktoren auf den Erfolg der FMT bei RDS	40
3.1.1 Spenderkriterien.....	40
3.1.2 Patient*innenmerkmale.....	41
3.1.3 Intestinales Mikrobiom	41
3.1.4 Applikation.....	42
3.1.5 Fäkale Aufbereitung.....	44
3.1.6 Kombinationstherapien und Vorbehandlungen.....	44
Herausforderungen der FMT bei RDS	46
Diskussion	47
Literaturverzeichnis	49
Hilfsmittelverzeichnis	59
Digitale Hilfsmittel	59
Verwendung von generativen KI-Tools.....	59

Abkürzungen und deren Erklärung

CDI – Clostridioides difficile -Infektion

DHA - Darm-Hirn-Achse

FMT - Fäkale Mikrobiotatransplantation

FODMAPS - Fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und (and) Polyole

HPA-Achse - Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse

IBS-D - Irritable Bowel Syndrom with Diarrhea

IBS-M - Irritable Bowel Syndrom, Mixed type

IBS-O - Irritable Bowel Syndrom with Obstipation

IBS-SSS – Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System

IBS-U - Irritable Bowel Syndrom, Unclassified

IM - Intestinale Mikrobiota

PI-RDS - postinfektiöses Reizdarmsyndrom

RCT - Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie

RDS - Reizdarmsyndrom

SCFA - short chain fatty acids; kurzkettige Fettsäuren

VN - Vagus Nerv

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Adaptiert von (vgl. Robyn 2024).4
Tabelle 2 Adaptiert von (vgl. Rome Foundation 2023)4
Tabelle 318

Einleitung

Das Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den häufigsten Störungen der Darm-Hirn-Interaktionen weltweit. Die Prävalenz wird weltweit auf 15% geschätzt und weist eine erhebliche Spannweite zwischen einzelnen Ländern und Regionen auf. So kann die höchste Prävalenz mit 18,9% in Südamerika verzeichnet werden und die niedrigste mit 11,0% in Südostasien. In Studien reicht das Vorkommen vom RDS zwischen 1,1-47,5%, da die Prävalenz nicht nur eine starke geografische Variation aufweist, sondern auch von den verwendeten Diagnosekriterien und Untersuchungsmethoden abhängt. Des Weiteren gibt es ein höheres Vorkommen bei Frauen als bei Männern.

Beim RDS kommt es typischerweise zum Auftreten von abdominellen Beschwerden in Kombination mit einer veränderten Stuhlfrequenz oder einer abnormen Stuhlbeschaffenheit (vgl. Li et al. 2024). Abdominellen Schmerzen treten wiederkehrend auf und können durch die Defäkation ausgelöst werden (vgl. Rome Foundation 2023) und sich währenddessen bessern oder verschlechtern (vgl. Holtmann et al. 2016).

Anhand der vorrangigen Stuhlformen an Tagen mit abnormalem Stuhlgang, unterteilt die Rome Foundation das RDS in vier Subtypen. Um diese Klassifizierung regelrecht durchführen zu können, ist es essentiell, dass der*die Patient*in zum gegebenen Zeitpunkt keine Medikation zur Verbesserung der Stuhlgewohnheiten einnimmt.

Das RDS kommt als Obstipation-dominante Form (Irritable Bowel Syndrom with Obstipation, IBS-O), Diarrhö-dominante Form (Irritable Bowel Syndrom with Diarrhea, IBS-D) und mit wechselnden Stuhlbeschaffenheiten (Irritable Bowel Syndrom, Mixed type, IBS-M) vor. Patient*innen, die keiner dieser Kategorien zugeordnet werden können, jedoch die Diagnosekriterien für das RDS erfüllen, zählt man zum unklassifizierten RDS (Irritable Bowel Syndrom, Unclassified, IBS-U) (vgl. Rome Foundation 2023).

Für die Einteilung der Stuhlbeschaffenheiten wird die Bristol Stool Chart (BSC) herangezogen. Sie wurde 1997 veröffentlicht und dient als Hilfsmittel, um Stuhlformen und -arten zu beschreiben und in sieben Kategorien zu unterteilen. Dabei weisen Typ 1-2 auf eine Obstipation, Typ 3-4 auf einen normalen Stuhl und Typ 5-7 auf eine Diarrhoe hin (vgl. Lewis/Heaton 1997;Robyn 2024).

BSC-Typ	Beschreibung	Stuhltyp
1	Einzelne, harte, schwer ausscheidbare Klumpen	Obstipation
2	Wurstartig mit Klumpen	
3	Wurstartig mit Rissen in der Oberfläche	Normaler Stuhl
4	Glatte und weiche Wurst	
5	Weiche, leicht ausscheidbare Klumpen mit sauberen Kanten	Diarrhoe
6	Flockige Stücke, mit zerklüfteten Kanten/ breiiger Stuhl	
7	Wässrig ohne feste Anteile	

Tabelle 1 Adaptiert von (vgl. Robyn 2024).

Auf Basis dessen lässt sich das RDS wie folgt unterteilen:

RDS-Subtyp	Stuhlgewohnheiten
IBS-C	mehr als 25% der Stuhlgänge weisen einen Typ 1 oder 2 laut BSC auf
IBS-D	mehr als 25% der Stuhlgänge einen Typ 6 oder 7 laut BSC auf
IBS-M	mehr als 25% der Stuhlgänge weisen einen Typ 1 oder 2 und mehr als 25% der Stuhlgänge einen Typ 6 oder 7 laut BSC auf
IBS-U	Stuhlgewohnheiten passen in keine der oben genannten Kategorien

Tabelle 2 Adaptiert von (vgl. Rome Foundation 2023)

Dai et al. (2024) thematisierten jedoch auch eine Einteilung nach Veränderungen der Intestinalen Mikrobiota (IM), da sich die vorrangigen Stuhlgewohnheiten im Laufe der Erkrankungen ändern können (vgl. Dai et al. 2024).

Meist stellt das RDS eine chronische Erkrankung dar. Nur selten verschwindet das Beschwerdebild zur Gänze. Eine Besserung oder gar Heilung ist bei langer Krankheitsdauer nur selten zu erwarten. Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung ist mit dem Stresslevel des*der Patient*in verknüpft (vgl. Layer et al. 2021).

Der Schweregrad der RDS-Symptomatik reicht von milden, über moderaten Symptomen bis hin zu starken Einschränkungen durch die Erkrankung (vgl. Enck et al. 2016). Eine Patient*innen-Befragung zur Symptomatik des RDS aus dem Jahr 2023 zeigte, dass die

meisten Patient*innen unter moderaten bis schweren abdominellen Schmerzen und Blähungen leiden. Individuen mit IBS-C gaben meist starke Anstrengung beim Stuhlgang sowie Tenesmen an. Ein Drittel der befragten IBS-C Population äußerte unter starken Blähungen zu leiden. Im Vergleich dazu zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der befragten Personen mit IBS-D unter plötzlich einsetzendem Stuhldrang leiden. Ein Drittel davon beschrieben eine Inkontinenz-Symptomatik. 23% aller Befragten führten an, dass die Symptome starken Einfluss auf ihren Alltag nehmen (vgl. Bhinder et al. 2023).

Diese Befragung zeigt, dass die Symptomatik über die gesamte RDS-Population sehr heterogen ist und es sich dadurch schwierig gestaltet, einheitliche Aussagen über dieses Krankheitsbild zu treffen (vgl. Cashman et al. 2015). Aufgrund dessen ist es naheliegend, dass Betroffene eine Einschränkung der Lebensqualität erleben. Hierzu tragen jedoch nicht nur die RDS-typischen gastrointestinalen Beschwerden bei, sondern auch die Co-Prävalenz psychischer Erkrankungen und die Überlappung mit anderen gastrointestinalen Krankheitsbildern, beispielweise der funktionellen Dyspepsie (vgl. Layer et al. 2021).

Typische psychische Co-Morbiditäten stellen Depressionen und Angststörungen dar. Diese nehmen nicht nur Einfluss auf die Lebensqualität, sondern auch den Verlauf der Erkrankung und führen zu einer erhöhten Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems (vgl. Almonajjed et al. 2025).

Durch die Erkrankungen fühlen sich Patient*innen ihrer Freiheit und Spontanität beraubt, da die damit einhergehenden Symptome unvorhersehbar sein können (vgl. Black/Ford 2020). Die individuelle Belastung reicht sogar so weit, dass RDS-Patient*innen in einer internationalen Umfrage angaben, eine Verkürzung ihrer Lebensdauer um 25% in Kauf zu nehmen, um eine Behandlung zu erhalten, die ihnen Symptomfreiheit bringt. 14 % würden dafür sogar eine 1:1000 Todeschance riskieren (vgl. Drossman et al. 2009).

Die Einschränkungen begrenzen sich jedoch nicht nur auf die Betroffenen, da die Erkrankung oft auch auf Unverständnis im persönlichen Umfeld und bei medizinischem Personal stößt. Zusätzlich kommt es zu einer gesellschaftlichen finanziellen Mehrbelastung, da RDS-Patient*innen durch ihre Symptome oft Einschränkung in ihrer Arbeitsleistung aufweisen, sowie vermehrt Krankheitstage in Anspruch nehmen. Des Weiteren erhöhen sich durch vermehrte Besuche bei Ärzt*innen die Kosten für das Gesundheitssystem (vgl. Black/Ford 2020). Wenn man die Auswirkungen des RDS auf die Erkrankten und die Gesellschaft betrachtet, ist die Motivation zur Findung einer heilenden oder zumindest stark symptomverbessernden Behandlung naheliegend.

Eine Therapiemethode, die zum Einsatz in der Behandlung für das RDS erforscht wird, ist die Fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT). In der folgenden Arbeit wird das RDS, sowie die FMT besprochen und anschließend die derzeitige Datenlage zur FMT als Therapie des RDS analysiert.

An der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz wird eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie zur Erforschung der Effektivität der FMT bei PatientInnen mit RDS durchgeführt. Der praktische Teil der Diplomarbeit setzt sich aus der Durchsicht der Case Report Forms der Studie und der Erstellung eines Masterfiles für die statistische Datenanalyse zusammen.

1.1.1 Pathophysiologie

Die Genese des RDS ist multifaktoriell. Daten aus bisherigen Studien weisen darauf hin, dass neurologische, immunologische und entzündliche Veränderung bei der Entstehung eine Rolle spielen. Die genauen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch noch immer nicht zur Gänze geklärt (vgl. Yuan et al. 2023).

In der Vergangenheit wurde angenommen, dass es sich um eine funktionelle Störung handelt und keine organische Erkrankung oder klare Ätiologie dahintersteckt. Durch vermehrte Forschungsarbeit in diesem Gebiet änderte sich diese Meinung (vgl. Huang et al. 2023). Nun geht man davon aus, dass das RDS eine Störung der Darm-Hirn-Achse (DHA) ist. Dabei kann die Ursache im Gehirn, im Darm oder in der Verbindung der beiden, also in deren Kommunikation, liegen (vgl. Layer et al. 2021). Außerdem wird angenommen, dass eine Dysbiose der IM und geringgradige Entzündungen einen wichtigen Einfluss auf die DHA haben (vgl. Yuan et al. 2023). Den Veränderungen der IM wird eine große Wichtigkeit im Hinblick auf die Entstehung und etwaiger Exacerbationen der Erkrankung beigemessen (vgl. Lo et al. 2024).

Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass es den einen pathophysiologischen Mechanismus gibt, welcher die Entstehung aller RDS-Subtypen erklären kann. Vielmehr wird angenommen, dass es sich meist nicht nur um eine Ursache, sondern multiple Trigger handelt, welche schlussendlich zum Erkrankungsbild führen (vgl. Holtmann et al. 2016).

1.1.1.1 Darm-Hirn-Achse

Die Kommunikation zwischen Darm und Gehirn zeichnet sich durch eine wechselseitige Interaktion der beiden Komponenten aus, welche durch die IM bedeutend beeinflusst wird (vgl. Adriani et al. 2018). Deshalb wird diese auch als Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

bezeichnet. Wie diese Interaktion im Detail funktioniert, ist noch weitgehend unklar. Was man jedoch weiß, ist, dass der Vagus Nerv (VN), das Immunsystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) und kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) daran wesentlich beteiligt sind (vgl. *Darm und Depression* 2021). Im Folgenden wird auf diese vier Komponenten näher eingegangen.

1.1.1.1 Vagus-Nerv

Der VN ist Teil des vegetativen Nervensystems, welches autonome Körperfunktionen, wie das Atmen, den Herzschlag und auch die Verdauung, steuert. Das vegetative Nervensystem besteht aus Sympathikus und Parasympathikus. Der VN stellt den Hauptanteil des parasympathischen Asts dar und ist zusätzlich auch der zehnte. Hirnnerv. Er besteht zu 80% aus Afferenzen und zu 20% aus Efferenzen, die dafür sorgen, dass kontinuierlich Informationen aus den von ihm innervierten Organen zum Gehirn gelangen. Von dort liefert er dann wieder Rückmeldungen an die Eingeweide (vgl. Longo et al. 2023 und vgl. Cryan et al. 2019). Dies wird ermöglicht, da Afferenzen des VN mit Metaboliten der IM interagieren und deren Information an das zentrale Nervensystem weiterleiten (vgl. Bonaz et al. 2018).

Die IM können über verschiedene Wege mit dem zentralen Nervensystem in Kontakt treten. Der VN ist jedoch der schnellste und direkteste Kommunikationsweg (vgl. Fülling et al. 2019). Er innerviert den gesamten Darm bzw. den Darm bis zur linken Kolonflexur, je nach Literatur. Seine Fasern befinden sich in allen Schichten der Darmwand, reichen jedoch nicht über die Epithelschicht hinaus. Das bedeutet, dass ein direkter Kontakt zu den im Darmlumen lokalisierten IM nicht möglich ist. Darum ist diese Kommunikation auf Diffusion und andere Zellen im Epithel, die luminale Signale an die Vagus-Afferenzen weiterleiten, angewiesen. Diese Zellen nennen sich Enteroendokrine-Zellen. Sie nehmen selbst Signale von den IM über Rezeptoren, wie den Toll-like Rezeptor, wahr und geben die erkannte Information über die Freisetzung von Serotonin oder anderen Darm-Hormonen, wie Cholecystokinin, weiter. Rezeptoren für diese Produkte befinden sich wiederum an den vagalen Afferenzen, welche die erfassten Informationen bis in das Gehirn leiten.

Der andere Weg der Kommunikation findet durch die direkte Stimulation der Afferenzen des Nervs statt. Dies geschieht beispielsweise durch SCFA.

Dem VN werden auch anti-inflammatorische Eigenschaften und Einfluss auf die Permeabilität des Darms zugesagt. Stress hemmt die vagale Aktivität und aktiviert seinen Gegenspieler – den Sympathikus. Dieser wiederum unterstützt pro-inflammatorische Prozesse. Der Effekt von Stressoren auf den gesamten Gastrointestinaltrakt ist schon länger bekannt. Dadurch ist es auch nur wenig wunderlich, dass die vagale Aktivität die Zusammensetzung der IM und die Entstehung diverser Darmerkrankungen, wie zum Beispiel Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, aber auch das RDS, beeinflussen kann. Bei diesen Erkrankungen wurde außerdem ein niedriger vagaler Tonus beschrieben, was lokale Entzündungsprozesse begünstigt. Des Weiteren konnte bei beiden Krankheiten eine Dysbiose beobachtet werden. Ob diese eine Folge oder der Grund für die gestörte Darm-Hirn-Interaktion bei RDS und Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen ist, ist jedoch noch unklar (vgl. Bonaz et al. 2018).

1.1.1.1.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die HPA-Achse stellt einen wichtigen Bestandteil des neuroendokrinen Systems dar und ist hauptverantwortlich für die Stressantwort. Das heißt, dass diese Achse den Körper auf ein „Fight or Flight“ vorbereitet. Dies funktioniert indem im Hypothalamus das Corticotropin-Releasing-Hormon freigesetzt wird, welches wiederum den Vorderlappen der Hypophyse anregt, Adrenocorticotropes-Hormon zu produzieren. Letzteres stimuliert die Nebennierenrinde und Glucocorticoide werden freigesetzt (vgl. Cryan et al. 2019). Huo et al. (2017) untersuchten die Auswirkungen der IM auf das Verhalten von keimfreien bzw. spezifisch pathogen freien Mäusen. Diese beiden Versuchsgruppen wurden über 21 Tage hinweg einem chronischen Stressprotokoll mit Bewegungseinschränkungen ausgesetzt. Dabei zeigten die keimfreien Mäuse weniger angstähnliches Verhalten als die spezifischen keimfreien Mäuse. Die Hormonanalysen ergaben jedoch signifikant höhere Werte für Corticotropin-Releasing-Hormon, Adrenocorticotropes-Hormon, Corticosteron und Aldosteron bei den keimfreien Mäusen (vgl. Huo et al. 2017). Wenn das Cortison-Level über einen längeren Zeitraum erhöht ist, hat dies einen negativen Einfluss auf die IM. Nicht nur das Darmökosystem der zahlreichen Mikroben wird gestört, sondern auch die Durchlässigkeit der Magen- und Darmbarriere, die sogenannte Permeabilität, wird gesteigert. Dies resultiert in einer Dysbiose und einer Translokation von Teilen der IM, was wiederum zu chronischen, geringgradigen Entzündungen führt, die man mit dem RDS und auch Depressionen in Verbindung bringt. Des Weiteren wurde in Studien beobachtet, dass sich durch eine Stimulation des VN die mRNA-Expression des

Corticotropin-Releasing-Hormons erhöht. Dies lässt darauf schließen, dass die HPA-Achse nicht nur mit den IM, sondern auch mit dem VN interagiert (vgl. Longo et al. 2023).

1.1.1.1.3 Kurzkettige Fettsäuren

Das IM bildet unterschiedliche Metabolite, unter anderem (sekundäre) Gallensäuren und verschiedene Neurotransmitter, aber auch SCFA, welche die am besten untersuchte Gruppe dieser Stoffwechselprodukte darstellt. Sie bestehen zum Großteil aus Acetat, Propionat und Butyrat und werden von Darmbakterien aus unverdaulichen Ballaststoffen fermentiert (vgl. Longo et al. 2023).

Für SCFA ist es möglich die Darmbarriere und auch die Blut-Hirnschranke zu überwinden und dadurch direkt mit dem Gehirn zu kommunizieren. Sie können aber auch hormonelle, immunologische und neuronale Signalwege aktivieren und so indirekt eine Interaktion mit dem Gehirn herstellen. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich SCFA auf die Stimmung von Menschen und Mäusen auswirken (vgl. *Darm und Depression* 2021).

Wu et al. (2020) konnten mit ihrer Studie an Mäusen nachweisen, dass Stuhlproben von depressiven Mäusen eine signifikante Verminderung der SCFA Essigsäure, Propionsäure und Pentansäure aufweisen. Des Weiteren gelang es Skonieczna-Żydecka et al. (2018) bei einer Studie an depressiven Frauen eine signifikante Veränderung der Essigsäure- und Isocapansäure-Spiegel im Stuhl im Vergleich zu gesunden Probandinnen nachzuweisen.

Van De Wouw et al. (2018) konnte durch die orale Gabe von SCFA bei männlichen Mäusen eine Besserung der Auswirkungen von psychosozialen Stress erzielen. Dies stellt eine Grundlage für weitere Forschung an Therapien bei stressbedingten Störungen, die auf die IM abzielen, dar (vgl. Van De Wouw et al. 2018).

Ein Zuwenig an SCFA konnte nur beim Obstipationstyp des RDS nachgewiesen werden (vgl. Holtmann et al. 2016). Ein Zuviel an SCFA brachte man jedoch auch mit Krankheiten, wie Parkinson und Autismus-Spektrum-Störungen, in Verbindung (vgl. *Darm und Depression* 2021).

1.1.1.1.4 Immunsystem

Das Immunsystem spielt eine tragende Rolle in der Verbindung von Darm und Gehirn. Es ist dafür verantwortlich, dass körpereigene Antigene von körperfremden Pathogenen differenziert werden und gewährleistet so eine sichere Interaktion der IM mit der Darmschleimhaut. Im Gegenzug produzieren die Darmbakterien proinflammatorische Zytokine, welche den Körper vor Pathogenen schützen. So trägt das Immunsystem eine

wichtige Rolle in der Regulierung der Symbiose zwischen IM und Körper (vgl. Longo et al. 2023).

Der menschliche Darm weist die höchste Konzentration an Immunzellen im gesamten Körper auf. Die Darmschleimhaut stellt so gesehen das größte Immunorgan des Körpers dar und ist im ständigen Austausch mit den zahlreichen Mikrobien, die sich im Darm befinden. Dabei spielt die visköse Schleimschicht, die von den Becherzellen der Darmschleimhaut gebildet wird, eine wichtige Rolle. Diese sorgt nämlich dafür, dass der direkte Kontakt zwischen Mikrobien und viszeralem Gewebe limitiert wird. Hier – an der Schnittstelle der Schleimschicht und der Darmschleimhaut – befindet sich der Ort, wo die meisten Interaktionen zwischen Mikrobien und Körperzellen stattfinden. Dabei können kleine Moleküle diese Barriere sogar passieren (vgl. Cryan et al. 2019; Posovszky/Barth 2020).

Die Metaboliten der IM, wie beispielweise SCFA, interagieren mit dem Immunsystem, indem sie von speziellen Rezeptoren, die auf Immunzellen sitzen, erkannt werden.

Dadurch wird das Immunsystem angeregt und es kommt unter anderem zur Migration von Immunzellen oder zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Diese tragen wesentlich zur Homöostase im Darm bei und sind auch an der Entstehung von Krankheiten, wie Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, beteiligt.

Diese Schnittstelle macht man sich in der Behandlung von Darmerkrankungen zu Nutze. Egal ob durch eine Ernährungsumstellung, Antibiotika, Probiotika oder auch die FMT - all diese Interventionen nehmen Einfluss auf diese ganz spezielle Symbiose zwischen IM und Immunsystem (vgl. Steinert et al. 2016).

1.1.1.1.4.1 Mastzellen und viszerale Hypersensitivität

Mastzellen sind Teil der angeborenen Immunabwehr. Man findet sie meist an der Oberfläche von Schleimhäuten. Zu ihren Aufgaben zählen die Gerinnung und Wundheilung sowie die antimikrobielle Abwehr und die Schmerzmodulation. An ihren Oberflächen befinden sich IgE-Rezeptoren, an denen Antigen-IgE-Komplexe binden und dadurch die Mastzellen aktivieren können. Diese Kaskade wird von Reizen, wie Infektionen und Stress, in Gang gesetzt, woraufhin die Mastzellen bioaktive Substanzen produzieren und freisetzen. Zu diesen zählen Histamin, Proteasen, Serotonin, Zytokine und Chemokine. Die schmerzwahrnehmenden Fasern im Darm haben für diese bioaktiven Substanzen, die sogenannten Mediatoren, Rezeptoren, was darauf schließen lässt, dass

Mastzellen in der Lage sind im Darmgewebe einen Schmerzreiz zu setzen (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

Die treibende Kraft hinter den abdominalen Schmerzen bei RDS-Patient*innen ist die viszerale Hypersensitivität. Dies beschreibt eine abnormal hohe Schmerzempfindlichkeit. Dabei können Reize, die normalerweise keinen Schmerz auslösen, schmerzhaft sein (Allodynie) oder Reize, die Schmerzen auslösen, als noch schmerzhafter empfunden werden (Hyperalgesie) (vgl. Van Remoortel et al. 2024). Bereits 1973 führte Ritchie eine Studie durch, bei der ein Ballon mittels Sigmoidoskop 35 cm in das Colon eingeführt und aufgeblasen wurden. Dies wurde an RDS-Patient*innen und an Kontrollen mit Obstipation durchgeführt. Die Proband*innen mit RDS wiesen dabei eine niedrigere Schmerzschwelle auf, was ihn zu dem Schluss brachte, dass Hyperalgesie im Kolon eine wichtige Rolle in der Ätiologie des RDS spielt (vgl. Ritchie 1973). Danach konnte dieses Phänomen in zahlreichen Studien bestätigt werden und betrifft über 60% der RDS-Patient*innen (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

Weston et al. (1993) waren die ersten, die einen Zusammenhang zwischen dem RDS und Mastzellen nachweisen konnten. Man ging zu diesem Zeitpunkt noch davon aus, dass die Anzahl der Mastzellen im Darm im Zusammenhang mit der veränderten viszeralen Wahrnehmung beim RDS stehen (vgl. Weston et al. 1993). Durch weitere Forschung in diesem Gebiet, konnte dahingehend jedoch keine klare Korrelation festgestellt werden und es tat sich eine neue Theorie auf. Diese besagt, dass beim RDS die Aktivität der Mastzellen und ihre Mediatorfreisetzung erhöht ist. Die Mediatoren, die von Mastzellen freigesetzt werden, können beim RDS Veränderungen in ihrer Struktur, Anzahl oder Funktion aufweisen und auch die Mediatorfreisetzung, sowie die Nähe zum Nervengewebe kann gestört sein (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

Man konnte in diversen Studien ein erhöhtes Level an Mastzellmediatoren, wie Protease, Histamin oder Tryptase, in Darmschleimhautbestandteilen von RDS-Patient*innen finden und beweisen, dass Mastzellen, die eine enge Lagebeziehung zu Nerven haben, mit der Schwere und Frequenz von abdominalen Schmerzen korrelieren (vgl. Barbara et al. 2004; Cenac et al. 2007). Cenac et al. (2007) applizierte den Überstand von Biopsien aus dem Colon von RDS-Patient*innen in das Colon von Mäusen. Diese reagierten darauf mit einer Allodynie und viszeraler sowie somatischer Hyperalgesie. Diese Wirkung konnte jedoch durch Proteaseinhibitoren wieder gehemmt werden (vgl. Cenac et al. 2007).

Auch Mastzellstabilisatoren und Histamin-Antagonisten reduzieren die viszerale Hypersensitivität in Mausmodellen, was die kausale Rolle der Mastzellen in der Entstehung und Aufrechterhaltung der viszeralen Hypersensitivität beim RDS bestätigt. Nun stellt sich die Frage, was diese Kaskade in Gang setzt. Verschiedenste Trigger wurden bereits diskutiert. Nun wird angenommen, dass Nahrungsmittel eine tragende Rolle in der Initiierung der Mastzellaktivierung spielen. Fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und (and) Polyole (FODMAPs) beispielweise sind kurzkettige Kohlenhydrate. Sie können im Dünndarm schlecht bis gar nicht aufgenommen werden und gelangen so gut wie unverdaut in den Dickdarm. Dort wirken sie osmotisch und werden zusätzlich von den Dickdarmbakterien fermentiert, was zu einer Dehnung des Colonlumens führt. Dies löst bei einem sensiblen Darm, wie bereits oben beschreiben, einen viszeralen Schmerz aus (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

Bischoff et al. (1997) konnte bereits 1997 zeigen, dass Nahrungsmittelantigene im Darm von Patient*innen mit chronischen Bauchschmerzen und Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, eine Immunreaktion auslösen können. Eindrucksvoll hierbei war, dass die Antigene, die eine lokale Reaktion auslösten, mit den Nahrungsmitteln, welche die Patient*innen angaben, nicht zu vertragen, korrelierten (vgl. Bischoff et al. 1997). Auch bei RDS-Patient*innen führte das Einbringen von Nahrungsmittel-Antigenen in das Rektosigmoideum zu lokalen Ödemen und zu einer Mastzellaktivierung, was auf einen Nahrungsmittel-getriggerten abdominalen Schmerz rückschließen lässt. Dieses Phänomen konnte bei den gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden. Auch hier korrelierte in den meisten Fällen das injizierte Antigen, das eine lokale Reaktion auslöste, mit dem Nahrungsmittel, dass zu Beschwerden führte (vgl. Aguilera-Lizarraga et al. 2021).

Die Beobachtungen deuten darauf hin, dass es beim RDS zu einer oralen Intoleranz von gewissen Nahrungsmitteln kommt. Dieser Toleranzverlust, kann beispielweise durch gastrointestinale Infektionen ausgelöst werden. Bei einer klassischen Nahrungsmittelallergie bildet das Immunsystem antigenspezifische IgE-Antikörper und es kommt bei Kontakt mit dem jeweiligen Antigen zu einer IgE-abhängigen Aktivierung der Mastzellen. Man kann diese erhöhten antigenspezifische IgE-Antikörper im Blut messen und betroffene Patient*innen zeigen zudem positive Reaktionen im Haut-Pricktest. RDS-Patient*innen hingegen zeigen eine lokale Schleimhautreaktion auf das betreffende Antigen, jedoch keine systemische Reaktion. Man geht also davon aus, dass abdominale Schmerzen bei RDS-Patient*innen eine lokale Intoleranz auf Nahrungsmittelantigene als

Ursache haben könnten, wohingegen Nahrungsmittelallergiker*innen systemisch reagieren.

Zusätzlich steht auch eine IgE-unabhängige Aktivierung der Mastzelle als mögliche Ursache für das RDS im Raum. Die Aktivierung des Immunsystems spielt also eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des RDS, vor allem in Hinblick auf die abdominellen Schmerzen. Eine Schlüsselstelle zwischen Schmerz und Immunaktivierung stellt hierbei die Mastzellaktivierung dar. Zusätzliche Auslöser für die Immunaktivierung, wie Stress, das Mikrobiom und eine gestörte Darmpermeabilität werden noch erforscht (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

1.1.1.2 Intestinales Mikrobiom und Dysbiose

Im menschlichen Gastrointestinaltrakt leben zwischen 10 und 100 Billionen Mikroorganismen. Dieses Kollektiv weist 100-mal so viele Gene wie das menschliche Genom auf und wiegt bei einem Erwachsenen Menschen rund 1kg (vgl. Bonaz et al. 2018). Zu diesen Mikroorganismen zählen nicht nur verschiedene Bakterienstämme, sondern auch Viren, Pilze und Archaeobakterien. Diese Einheit wird auch als intestinales Mikrobiom oder Darmflora bezeichnet (vgl. Aziz et al. 2021). Es handelt sich dabei um ein komplexes Ökosystem, welches nicht nur einen wichtigen Beitrag zur Darmhomöostase, sondern zur Gesundheit des gesamten Körpers leistet (vgl. Lo et al. 2024). Der Wirtsorganismus Mensch bietet diesen Mikroorganismen eine Umgebung, um wachsen zu können und im Gegenzug tragen die IM zur Homöostase, zur Darmentwicklung sowie zu Nahrungsverdauung bei. Zusätzlich wird auch noch Einfluss auf das Immunsystem sowie die Gehirnaktivität- wie bereits oben beschrieben -genommen (vgl. Zheng et al. 2023). Die IM werden zum Zeitpunkt der Geburt erworben und entwickeln sich dann mit ihrem Wirten mit. In den ersten Lebensjahren kann dieses Kollektiv noch sehr leicht gestört werden, wird jedoch im Laufe des Lebens immer stabiler. Zu den Faktoren, die bereits in den ersten Lebensjahren Einfluss auf die Zusammensetzung der IM nehmen können, zählen Antibiotika, der Geburtsmodus, Infektionen, die Art der Ernährung, Umweltstressoren und auch die Genetik. Obwohl die IM im Erwachsenenalter eine gewisse Stabilität erlangen, ist dennoch so viel Flexibilität gegeben, dass sich die Zusammensetzung an innere Faktoren und Umgebungseinflüsse anpassen kann. Stress kann beispielweise in jedem Lebensabschnitt Einfluss auf die DHA und dadurch auch auf die IM nehmen. Ein „gut arbeitendes“ Kollektiv aus IM passt sich genaustens an die Anforderungen des Wirtes und seiner

Umgebung an und kann deshalb auch große interindividuelle Unterschiede aufweisen (vgl. Fülling et al. 2019; Cryan et al. 2019).

In wissenschaftlichen Arbeiten werden lebende Organismen anhand der Taxonomie hierarchisch eingeteilt. Übergeordnet steht die sogenannte Domäne, dazu zählt die Domäne der Bakterien. Diese werden wiederum in Phyla eingeteilt. Die weitere Gliederung erfolgt in Klasse, Ordnung, Familie, Gattung und Art (vgl. Gajdács 2020).

Die IM bestehen hauptsächlich aus vier Phyla: *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Pseudomonadota* und *Actinobacteriodota*. Wenn es zu Störungen dieses mikrobiellen Kollektivs kommt, spricht man von einer Dysbiose. Es liegen Hinweise darauf vor, dass es beim RDS zu Veränderungen der Diversität, der Stabilität und auch der metabolischen Funktion der IM kommt. Dies kann durch einen Verlust, aber auch durch ein erhöhtes Wachstum eines speziellen Mikroorganismus ausgelöst werden. Bereits eine kleine Störung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm kann eine Entzündungsreaktion auslösen, was zu oxidativen Stress und einer erhöhten Darmpermeabilität führen kann. Letzteres kann wiederum zu einer Translokation von Mikrobien über die Darmschleimhaut hinweg führen (vgl. Mansilla et al. 2024).

Die IM von RDS-Patient*innen zeigen jedoch nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Verschiedene Studien belegen, dass *Firmicutes* und *Proteobakterien* in den IM von RDS-Patient*innen vermehrt nachweisbar sind, wohingegen *Acinetobacter* und *Bacteroides* ein geringeres Vorkommen aufweisen. Außerdem konnte eine geringere Anzahl an *Bifidobacteria* und eine erhöhte Anzahl an *Veillonella* und *Lactobacillus* nachgewiesen werden (vgl. Layer et al. 2021). Bakterienstämme, wie *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Faecalibacterium*, welche als vorteilhafte Darmbakterien angesehen werden, konnten im Darm von RDS-Patient*innen nur in reduziertem Ausmaß gefunden werden.

Lactobacillus und *Bifidobacterium* sind wichtige Produzenten der Muzinschicht im Darm. Diese Schicht sorgt dafür, dass pathogene Mikroorganismen nicht an die Darmwand anhaften können. *Faecalibacterium prausnitzii* hingegen produzieren einen Großteil der Butyrate im Darm, welche wiederum Entzündungen im Darm reduzieren können und die Freisetzung anderer Metaboliten begünstigen. Dies stärkt die Schleimhautbarrierefunktion (vgl. Aziz et al. 2021).

Zusätzlich konnte bei RDS-Patient*innen ein vermehrtes Auftreten von pathogenen Keimen, wie beispielweisen *Campylobacter jejuni* und *Campylobacter concisus*,

Clostridioides difficile, *Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Shigellen* und *Salmonellen*, beobachtet werden. Diese sind im Stande die Darmbarriere zu schädigen, die Darmpermeabilität zu erhöhen, Entzündungsprozesse anzufachen und eine viszerale Hypersensitivität zu begünstigen. Deshalb wird ihr Vorkommen auch als Risikofaktor für die Entwicklung eines RDS angesehen (vgl. Klem et al. 2017).

Das klassische Darmmikrobiom eines*einer RDS-Patient*in konnte jedoch noch nicht identifiziert werden. Die Datenlage spricht dafür, dass die IM bei RDS Veränderungen aufweisen, jedoch ist es noch nicht gelungen, Unterschiede in den RDS-Subgruppen nachzuweisen (vgl. Mansilla et al. 2024).

Man findet beim RDS aber nicht nur ein verändertes Mikrobiom im Darm, sondern auch dessen Metabolom kann Veränderungen aufweisen. So konnten in Stuhlproben von RDS-Patient*innen eine erhöhte Konzentration an Essigsäure und Propionsäure festgestellt werden (vgl. Layer et al. 2021). Jacobs et al. (2023) konnte zeigen, dass das Metabolom und auch dessen Transkripte, die mit der Verarbeitung von Fructooligosacchariden verknüpft sind, Veränderung beim RDS aufweisen. Zusätzlich konnten sie auch Variationen der Metaboliten zwischen IBS-D und IBS-C nachweisen (vgl. Jacobs et al. 2023).

Weiters konnte beobachtet werden, dass eine erhöhte bakterielle Vielfalt bei RDS-Patient*innen, mit einer geringeren Symptomausprägung einhergeht. Es gibt auch Hinweise darauf, dass eine Veränderung der Darmflora einen Einfluss auf den Schweregrad sowie auf das Ansprechen einer Ernährungstherapie hat (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.1.2.1 Postinfektiöses Reizdarmsyndrom

Das Risiko nach einer infektiösen Darmkrankheit ein RDS zu entwickeln, ist erhöht. Dies betrifft etwa eine von neun Personen nach einer akuten Enteritis. In diesem speziellen Fall spricht man von einem postinfektiöses RDS (PI-RDS). Dabei ist die Erkrankungsrate 4,2-mal höher, als bei nicht-erkrankten Individuen. Risikofaktoren für dieses Erkrankungsbild sind das weibliche Geschlecht, eine schwere Symptomatik, Antibiotikatherapie und psychische Belastungen zum Zeitpunkt der Infektion. Des Weiteren besteht eine erhöhte Gefahr bei Infektionen durch Protozoen und Bakterien, im Vergleich zu viralen Infektionen (vgl. Klem et al. 2017).

Die Symptomatik beginnt meist Monate nach stattgehabter Infektion und kann wochen-, monate- oder sogar jahrelang bestehen bleiben. Nach sechs Jahren liegt die Häufigkeit

eines RDS bei dieser Patient*innenpopulation bei über 20%. Typische Erreger der vorangehenden Darminfektion sind *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonellen*, *Shigellen* oder auch *Giardia lamblia*.

Für den Menschen nützliche Mikroorganismen bilden einen Schutzfilm um im Darm überleben zu können. Dieser kann durch Erreger, wie *Campylobacter* und *Giardia lamblia*, zerstört werden, was dazu führt, dass die darunter liegenden, dem Körper zuvor nützlichen Keime, zu sogenannten Pathobionten mutieren (vgl. Layer et al. 2021). Als Pathobionten werden zusammenfassend vorerst gutartige endogene Mikroben bezeichnet, die unter veränderten Bedingungen ein pathogenes Potential entwickeln können (vgl. Domingo/Sánchez 2017).

Zusätzlich zum Vorkommen von Pathobionten ließen sich bei betroffenen Patient*innen bestimmte Serummarkern nachweisen. Bei RDS im Allgemeinen wurden Blutmarker identifiziert, die auf eine erhöhte Immunaktivierung hinweisen, darunter Interleukin 6,8, und 1 β und Macrophage Inflammatory Protein 1 β . Der IgA-Spiegel gegen das E.coli-OmpC-Protein beträgt bei RDS-Patient*innen den 3,5-fachen Wert von gesunden Kontrollen. PI-RDS Patient*innen zeigen erhöhte Ig- oder IgA- Konzentrationen gegen bestimmte Bakterien, die teilweise davon abhängig sind, welcher Erreger zur ursprünglichen Infektion geführt hat. Diese lassen auch eine Unterscheidung zwischen dem “klassischem“ RDS und dem PI-RDS zu.

Da die dauerhafte Immunaktivierung beim PI-RDS auch zu erhöhten Serotoninspiegeln führt, könnte das erklären, warum es sich hierbei vor allem um die Diarrhoe-dominate RDS-Formen handelt (vgl. Layer et al. 2021).

Die genaue Pathophysiologie ist auch bei diesem Erkrankungsbild noch nicht zur Gänze geklärt. Es gibt jedoch Anhaltspunkte, dass ein verändertes Darmmikrobiom auch hier eine Rolle spielt, da die IM von PI-RDS Patient*innen signifikante Veränderung in ihrer Zusammensetzung aufweisen. Zusätzlich lässt sich eine Verminderung von SCFA feststellen, was auf die entzündliche Immunantwort zurückzuführen ist und SCFA hemmend auf pathogene Keime wirken (vgl. Zheng et al. 2023).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnostik des RDS stützt sich auf zwei wesentliche Säulen. Einerseits soll die Anamnese, das Muster und das Ausmaß der Beschwerden dem Bild eines RDS entsprechen. Andererseits müssen mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Einen Test, der das RDS definitiv bestimmt oder ausschließt, gibt es bislang noch nicht. So

umfasst eine ausführliche RDS-Diagnostik einen auf sich aufbauendem Algorithmus, beginnend mit einer ausführlichen Anamnese (vgl. Storr 2021). Diese sollte einerseits die objektive Beurteilung der Symptomausprägung mittels validierter Fragebögen, andererseits die subjektive Sicht des*der Betroffenen auf die Erkrankung beinhalten. Für Ersteres werden Messinstrumente wie das Irritabel Bowel Syndrome - Severity Scoring System (IBS-SSS), der Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) und die Irritable Bowel Syndrome Scale (IBS-IS) verwendet. Diese lassen Rückschlüsse auf die Art und Ausprägung der Symptome schließen und werden zur Verlaufsbeurteilung herangezogen. Zur subjektiven Betrachtung zählt vor allem, wie und in welchem Ausmaß sich die Symptome auf das alltägliche Leben des*der Patient*in auswirken und welche Gegebenheiten, sogenannte Trigger, die Symptome auslösen und eventuell verschlimmern. Dies ist wichtig, um ein Verständnis für das individuelle Krankheitsbild zu erlangen. Des Weiteren ermöglicht es ein individuelles Behandlungskonzept zu erstellen (vgl. Layer et al. 2021).

Anschließend folgt eine körperliche Untersuchung mit digitaler rektaler Untersuchung, eine Abdomen-Sonographie, ein Basislabor und eine Stuhluntersuchung auf Erreger und Entzündungsmarker (Calprotectin und Elastase). Das Basislabor sollte ein Blutbild, Entzündungsmarker (BSG, CRP), Schilddrüsenwerte (TSH), Elektrolyte, Blutzucker, Leber,- und Nierenwerte, Pankreasenzyme sowie die Transglutaminase-Antikörper (Zöliakie) beinhalten. Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie sollte zudem ein Prick-Test sowie eine spezifische IgE-Bestimmung im Serum erfolgen.

Zum Ausschluss gynäkologischer Differentialdiagnosen erfolgt eine gynäkologische Vorstellung. Wenn sich die Beschwerden bis dahin noch keinem anderen Krankheitsbild zuordnen lassen, folgen endoskopische Untersuchungen, wie die Ileo-Koloskopie mit Stufenbiopsie und die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Duodenalbiopsie, Funktionstests und bildgebende Verfahren, wie beispielsweise ein MRT-Sellink zur Dünndarmdiagnostik.

Sobald die Diagnose eines RDS gestellt wurde, sollten wiederholte Diagnostiken unterlassen werden, außer es zeigen sich neue Symptome, eine Änderung der Symptome oder Alarmsymptome (vgl. Storr 2021). Zu den Alarmsymptomen, die auf das Vorliegen einer anderen ernsthaften Erkrankung hinweisen können, zählen Fieber und/oder andere Entzündungszeichen, Anämie oder andere relevante Abweichungen in der Laboruntersuchung, Gewichtsverlust, Blut im Stuhl und eine stetig zunehmende

Symptomatik. Zusätzlich spricht ein erst kürzlich zurückliegender Symptombeginn von unter drei Monaten gegen die Diagnose RDS. Derzeit gibt es für das RDS noch keine zuverlässigen Biomarker (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.2.1 Irritable Bowel Syndrome -Severity Scoring System

1997 veröffentlichte Francis et al. (1997) ein System zur Bewertung des Schweregrades eines RDS – das IBS-SSS. Mit diesem System lassen sich abdominelle Schmerzen, Blähungen, Darmfunktionsstörungen und das Gesamtwohlbefinden von RDS-Patient*innen erheben. Es können maximal 500 Punkte erreicht werden und es lassen sich drei Schweregrade daraus ableiten (siehe Tabelle 1). Ein Wert von 75 entspricht einer Remission. Diese Werte konnten auch bei Kontrollpersonen verzeichnet werden (vgl. Francis et al. 1997).

IBS-SSS Wert	RDS- Schweregrad
<75	Kontrollpersonen bzw. RDS in Remission
75-175	mild
175-300	moderat
>300	schwer

Tabelle 3

1.1.2.2 Differentialdiagnostik

Wie bereits erwähnt, handelt es sich beim RDS um eine Ausschlussdiagnose. In der Diagnostik liegt der Fokus vor allem auf dem zeitnahen Ausschluss von potenziell folgeschwereren und lebensbedrohlichen Erkrankungen (vgl. Storr 2021). Zu den potenziell lebensbedrohlichen Krankheitsbildern, die sich – zumindest zu Beginn – wie ein RDS präsentieren können, zählen das Kolorektale Karzinom, das Ovarialkarzinom, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (vor allem Morbus Crohn), eine mikroskopische Kolitis sowie die Zöliakie. Darüber hinaus will man auch mögliche, kausal therapierbare Ursachen, die ein ähnliches Beschwerdebild wie das RDS aufweisen, ausschließen, wie Laktose- oder Fruktoseintoleranz, bakterielle Fehlbesiedelungen des Dünndarms, Gallensäuren-Malabsorption, Nicht-Zöliakie-Weizen-Sensitivität, symptomatische, unkomplizierte Divertikelkrankheiten, intestinale Ischämien, Motilitätsstörungen, anorektale Funktionsstörungen und gynäkologische Ursachen. Die

möglichen Differentialdiagnosen des RDS sind zahlreiche (vgl. Layer et al. 2021), weshalb hier nur auf ausgewählte eingegangen wurde.

1.1.2.3 Diagnosekriterien

Störungen der Darm-Hirn-Interaktionen, früher funktionelle gastrointestinale Störungen, wie das RDS, werden anhand der Rom-Kriterien klassifiziert. Diese werden von Zeit zu Zeit an den neusten Stand der Wissenschaft angepasst. Die aktuellsten Kriterien – die Rom IV Kriterien - wurden 2016 von der Rome Foundation freigegeben (vgl. Schulson/Drossman 2017) und lauten wie folgt:

*Diagnostische Kriterien**

Wiederkehrende Bauchschmerzen im Durchschnitt an mindestens 1 Tag/Woche in den letzten 3 Monaten, verbunden mit **zwei oder mehr** der folgenden Kriterien:

1. Im Zusammenhang mit der Defäkation
2. Verbunden mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz
3. Verbunden mit einer Veränderung der Form (Aussehen) des Stuhls

* Kriterien für die letzten 3 Monate erfüllt, wobei der Symptombeginn mindestens 6 Monate vor der Diagnose liegt (Rome Foundation 2023)

1.1.3 Therapie

Wie bereits oben beschreiben, handelt es sich beim RDS um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches die Endstrecke vieler unterschiedlicher pathophysiologischen Mechanismen bildet. Dem geschuldet gibt es kein Standardtherapieverfahren, welches bei jedem* jeder RDS-Patient*in angewendet werden kann (vgl. Layer et al. 2021).

Wie bereits erläutert, ging man lange Zeit davon aus, dass dem RDS kein strukturelles Problem zu Grunde liegt. Daraus resultierte ein vor allem symptomorientierter Behandlungszugang, welcher sich auf die Therapie des Hauptsymptoms stützt. Dadurch, dass dieser Therapieansatz nicht auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen abzielt und weit verbreitet ist, schlägt die Behandlung oft nur unzureichend an und das zugrunde liegende Problem wird in den meisten Fällen nicht gelöst (vgl. Holtmann et al. 2016).

Der Fokus der RDS-Therapie liegt zurzeit auf der Linderung der Hauptsymptome und der Psychotherapie. Eine Heilung des RDS ist durch gegenwärtige Behandlungen jedoch noch nicht möglich (vgl. Zheng et al. 2023).

1.1.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien und Maßnahmen

Eine wichtige Basis der Therapie stellt die Patient*innenedukation dar. Diese soll von dem*der Hausarzt*in oder Gastroenterolog*in möglichst frühzeitig durchgeführt werden.

Es ist von Bedeutung, dass der*die Patient*in ein Verständnis für seine*ihre Erkrankung und deren Ursprung bekommt. Dabei ist es wichtig, darüber aufzuklären, dass es sich um reale Beschwerden handelt, auch wenn man mit der derzeitigen klinischen Routinediagnostik keine organischen Veränderungen feststellen kann und dass ein Zusammenhang zwischen Stress bzw. Emotionen und somatischen Beschwerden besteht. Außerdem sollte der*die Betroffene darüber aufgeklärt werden, dass die Lebenserwartungen durch die Erkrankung nicht eingeschränkt ist und keine erhöhte Prävalenz für weitere somatische Krankheitsentitäten vorliegt. Wichtig ist es zu betonen, dass es dennoch Möglichkeiten gibt, um die Beschwerden und die Lebensqualität zu verbessern und dass Eigeninitiative hierbei eine tragende Rolle spielt. Zudem ist es für das Verständnis des*der Patient*in meist förderlich individuelle Trigger, die zur Aggravierung der Symptomatik führen, zu evaluieren. Dies können bestimmte Nahrungsmittel, Stress oder auch andere Umweltfaktoren sein. Zur Identifizierung dieser können Symptomtagebücher nützlich sein. So kann ein individuelles Bild zur Krankheitsentstehung und in Folge dessen ein auf den*die Patient*in abgestimmtes Behandlungskonzept entstehen.

Mögliche bedrohliche Erkrankungen sollten vor Therapiebeginn für den*die Patient*in glaubhaft ausgeschlossen werden. Welcher Behandlungspfad eingeschlagen wird, hängt nicht nur vom Schweregrad der Erkrankung, sondern auch vom Patientenwunsch ab. Es gibt auch die Möglichkeit des abwartenden Offenhaltens. Wird gleich eine Therapie eingeleitet, stehen die im Folgenden erläuterten Therapieoptionen zur Auswahl.

Es werden auch immer wieder Off-label Therapien angewendet, deren Etablierung jedoch eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung vorgeschaltet sein sollte, da es sich beim RDS um eine Erkrankung mit benignem Verlauf handelt. Zusätzlich kann es sinnvoll sein, dem*der Patient*in eine Teilnahme an einer klinischen Therapiestudie zu empfehlen.

Es gibt für das RDS keine allgemein gültigen Ernährungs- oder Lebensstilempfehlungen. Jedoch können diese individuell in Hinblick auf persönliche Symptomtrigger und Komorbiditäten getroffen werden (vgl. Layer et al. 2021). Körperliche Aktivität und Sport konnten in Studien positive Effekte auf das RDS verzeichnen (vgl. Johannesson et al. 2011; Johannesson et al. 2015) und sollten deshalb auch als Basismaßnahme empfohlen werden (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.3.2 Ernährung und Low-FODMAP-Diät

Durch die Ernährung können RDS-Symptome sowohl ausgelöst, gemindert als auch verstärkt werden, was sie zu einem wichtigen Bestandteil der Therapie macht. Es bestehen eine Vielzahl an individuellen Ernährungsempfehlungen beim RDS, jedoch können keine allgemeinen Vorgaben für das gesamte Patient*innenkollektiv getroffen werden.

Im Allgemeinen ist es ratsam, keine Eliminationsdiäten über längere Zeiträume durchzuführen. Die einzige Eliminationsdiät, die durch Studien bewiesen einen Benefit bringt, ist die Low-FODMAP-Diät. Sie beruht darauf, dass fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole im Dünndarm nur schlecht aufgenommen werden können. Die nicht absorbierten FODMAPs sind einerseits osmotisch aktiv, wodurch vermehrt Wasser in das Darmlumen sezerniert wird. Andererseits bilden sich reichlich Gase durch die Fermentation dieser Kohlenhydratmoleküle. Dies führt zu Bauchschmerzen, Blähungen und weichem, voluminösem Stuhl. Die Diät schließt Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an FODMAPs aus und ist somit eine Eliminationsdiät. Um eine Mangelernährung und zu drastische Ernährungseinschränkungen zu vermeiden, sollte die Implementierung in Begleitung eines*einer Ernährungsberater*in erfolgen. Die Therapie verläuft in drei Phasen. In der Initialphase, die 6-8 Wochen andauern soll, werden Nahrungsmittel mit hohem FODMAP-Gehalt vollständig weggelassen. Wenn es zu einer Besserung der Symptome gekommen ist, folgt die Toleranzfindungsphase. Dabei werden stark FODMAP-haltige Lebensmittel nach und nach wieder in die Ernährung einbezogen und die individuelle Toleranz der einzelnen fermentierbaren Kohlenhydrate getestet. Zum Schluss erfolgt eine individuelle Langzeiternährung.

Laut S3-Leitlinien soll eine Empfehlung für diese Therapie bei Schmerzen, Blähungen und Diarrhoe als Hauptsymptom erfolgen. Eine Empfehlung bei IBS-O kann im klinischen Alltag erfolgen, die Studienlage hierzu ist jedoch schwächer (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.3.3 Psychische Interventionen

Wie bereits erwähnt, sind psychologische Symptome, wie Angstsymptome und Depressionen, bei RDS-Patient*innen verbreitet (vgl. Lo et al. 2024). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass die langzeitige Lebensqualität und das persönliche Wohlbefinden, eher in Zusammenhang mit den vorhandenen psychischen Symptomen, als mit der Ausprägung der gastrointestinalen Symptome steht (vgl. Weerts et al. 2019). Die psychische Behandlung spielt folglich auch in der Therapie eine tragende Rolle. Wichtig dabei ist, dass eine Psychotherapie die Begleitung durch den*die Hausarzt*in bzw. den*die

Fachärzt*in und auch andere Therapieverfahren als alleinige Therapie nicht ersetzen soll. Der*die Hausärzt*in nimmt eine steuernde Rolle in der Therapie des RDS ein, verweist den*die Patient*in zu weiteren Therapien und begleitet ihn*sie über Jahre hinweg. Ein wichtiger Bestandteil der Therapie können Stressvermeidungsstrategien und Coping-Mechanismen sein, die unterstützend zu anderen Therapieverfahren angeboten werden können. Das Ansprechen auf psychische Interventionen ist jedoch sehr individuell. Klare Indikationen zur Psychotherapie sind schwere gastrointestinale Symptome, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen oder trotz passender medizinischer Therapie zu deutlichen Einschränkungen führen, Rezidive und psychische Erkrankungen. Zusätzlich soll auch auf Patient*innenwunsch hin eine Psychotherapie durchgeführt werden. Erprobte Verfahren hierbei sind die kognitive Verhaltenstherapie, welche die beste Datenlage aufweist, die psychodynamische Psychotherapie, die Bauchgerichtete Hypnose und Mischformen aus verschiedenen Verfahren. Wenn eine psychotherapeutische Therapie indiziert ist, kann diese bei Bedarf auch mit einer medikamentösen Psychopharmaka-Therapie ergänzt werden. Laut aktueller Studienlage kann hierfür jedoch noch keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Diese Herangehensweise kann jedoch bei bestimmten Patient*innen zur individuellen Therapie nützlich sein (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.3.4 Mikrobiom-assoziierte Therapien

Zu den Therapien, die auf das Darmmikrobiom abzielen, zählen, Pro-, Prä- und Antibiotika sowie die FMT.

Es wird empfohlen, ausgelesene Probiotika in die RDS-Therapie zu integrieren. Wie so oft in der RDS-Therapie gilt, dass es nicht das eine Probiotikum gibt, welches bei allen Patient*innen zur Besserung der Symptomatik führt. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien, wird die Therapie mit Probiotika noch immer kontrovers betrachtet und ist ziemlich undurchsichtig. Wenn jedoch die probiotisch-wirksamen Mikroben und Mikroben-Stämme voneinander getrennt und die Wirksamkeit in den einzelnen RDS-Subgruppen betrachtet wird, wird das Bild etwas klarer, jedoch auch komplexer. Daraus ergibt sich aber auch, dass die Wahl des Probiotikums nach vorherrschenden Beschwerden getroffen werden kann (vgl. Layer et al. 2021).

Die Stämme, welche vor allem zu einer Symptomverbesserung führten, sind *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* (vgl. Wu et al. 2024). So scheinen laut aktueller Studienlage *Bifidobacterium infantis* sowie *Lactobacillus plantarum* zu einer Besserung

von abdominellen Beschwerden, wie Schmerzen und Blähungen, zu führen.

Bifidobacterium longum scheint depressive Symptomatik und die Lebensqualität verbessern und *Lactobacillus acidophilus* konnte den IBS-SSS sowie abdominelle Schmerzen verbessern.

Zusätzlich wird die Komplexität dadurch gesteigert, dass der Begriff „Probiotikum“ eigentlich Zubereitungen vorbehalten ist, welche lebende Mikroben enthalten, jedoch auch oft für Produkte verwendet wird, die sich aus abgetöteten Mikroorganismen zusammensetzen.

Trotz allem kann aus der Datenlage entnommen werden, dass eine probiotische Behandlung RDS-Beschwerden, wie Schmerzen, Blähungen, Stuhlfrequenz und -beschaffenheit, signifikant verbessern kann. Dasselbe gilt auch für die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden der Patient*innen.

Für eine Behandlung mit Präbiotika kann von Seiten der S3-Leitlinien keine Empfehlung ausgesprochen werden. Als solche werden für den Menschen unverdauliche Nahrungsbestandteile bezeichnet, die Einfluss auf die in unserem Darm lebenden Bakterien nehmen können.

Ballaststoffe haben auch präbiotische Eigenschaften, jedoch lösen sie auch physikalische Effekt aus, wie die Erhöhung des Stuhlvolumens durch Aufquellen im Darm, und sind deshalb von den klassischen Präbiotika zu unterscheiden. Bei der Einnahme von löslichen Ballaststoffen konnte ein positiver Effekt auf die RDS-Symptomatik verzeichnet werden. Dies wird vor allem für IBS-O Patient*innen empfohlen. Wichtig dabei ist es mit niedrigen Dosen zu beginnen und ausreichend Flüssigkeit zuzuführen, da es sonst zu Nebenwirkungen wie vermehrten Blähungen kommen kann. Auch bei IBS-D Patient*innen konnten lösliche Ballaststoffe positive Effekt in Studien erzielen.

Bei einem anderweitig therapierefraktärem RDS ohne Obstipation soll eine Behandlung mit dem Antibiotikum Rifaximin in Betracht gezogen werden. Diese Therapie weist signifikante Besserung von Blähungen und Schmerzen auf. Im Vergleich zu Placebogruppen ist die Wirkung jedoch nur moderat. Ob bei wiederholter und längerer Anwendung Resistenzen entstehen, ist noch unklar.

Die FMT wird in der aktuell gültigen S3-Leitlinien als RDS-Therapie nicht empfohlen (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.3.5 Gezielte, symptomorientierte medikamentöse Therapie

Wenn man das RDS mit Medikamenten behandelt, versucht man sich primär an einer symptomorientierten medikamentösen Therapie, welche, nach einer mit dem*der Patient*in vereinbarten Zeitspanne, bei Misserfolg abgesetzt werden soll. Danach können weitere Medikamente versucht werden. Der Erfolg bzw. Misserfolg der symptomorientierten Therapie richtet sich nach Symptombesserung und Verträglichkeit. Ob eine erfolgreiche Medikation als Bedarfs-, Dauer- oder Kurzzeittherapie mit Auslassversuch gehandhabt werden soll, obliegt der gemeinsamen Entscheidung von Ärzt*in und Patient*in (vgl. Layer et al. 2021).

Die Therapie des RDS fokussiert sich zur Zeit vor allem auf die Korrektur der veränderten Defäkation, wobei das Hauptsymptom – Diarrhoe oder Obstipation – evaluiert und behandelt wird. Effektive Therapien, die auf abdominelle Schmerzen abzielen, sind jedoch noch rar (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

Um für RDS-Patientinnen eine adäquate medikamentöse Therapie gewährleisten zu können, muss eine Einteilung in den RDS-Subtyp vor Therapieeinleitung erfolgen.

Bei IBS-D kommen Antidiarrhoika, wie Loperamid zum Einsatz. Cholestyramin wird bei Patient*innen mit einer Gallensäuren-Malabsorption und Diarrhoe als medikamentöse Therapie empfohlen. Zusätzlich kann auch Colesevelam eingesetzt werden, welches auch auf denselben Mechanismus abzielt. Bei therapierefraktärem IBS-D kommen auch 5-HT₃-Antagonisten (Alosetron) zum Einsatz, welche nicht nur Einfluss auf Diarrhoe, sondern auch abdominelle Schmerzen haben.

Beim IBS-O werden Laxantien zur symptomorientierten Therapie eingesetzt. Dabei werden Laxantien vom Macrogoltyp bevorzugt. Diese haben vor allem eine verbessernde Wirkung auf die Stuhlfrequenz und -konsistenz, jedoch wenig Effekt auf Schmerzen und Blähungen. Osmotisch wirksame und stimulierende Laxantien sollen nur nach individueller Verträglichkeit eingesetzt werden, da diese zu krampfartigen Beschwerden oder Blähungen führen können.

Wenn diese medikamentösen Therapieansätze versagen, kommen Substanzen der Gruppe der 5-HT₄-Agonisten (Prucaloprid) oder der Guanylatzyklase-C-Agonisten (Linaclotid) in Frage. Das therapeutische Pendant für therapierefraktäre Diarrhoe mit begleitenden Bauchschmerzen stellen die 5-HT₃-Antagonisten dar. Andere Analgetika, wie NSAR, Paracetamol, Metamizol, Opioide oder Pregabalin haben keinen Stellenwert in der RDS-Therapie.

Stehen abdominelle Schmerzen und Blähungen im Vordergrund, werden vor allem Spasmolytika eingesetzt. Hierbei hat das Phytotherapeutikum Pfefferminzöl (siehe „Komplementärmedizinische Therapien“) einen hohen therapeutischen Stellenwert. Antidepressiva können zur Schmerzreduktion, vor allem bei Patient*innen mit psychischen Komorbiditäten, in Betracht gezogen werden (vgl. Layer et al. 2021), da sie einen modulatorischen Effekt auf die DHA haben und so Symptome wie Ängste und depressive Verstimmungen lindern können. Zusätzlich können sie Einfluss auf abdominelle Beschwerden und den Stuhlgang nehmen und Blähungen mindern. Substanzklassen, die hierbei zum Einsatz kommen sind selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, Mirtazapin und Vortioxetin (vgl. Temido et al. 2025).

Wenn Blähungen im Vordergrund stehen, gestaltet sich die Ableitung einer konkreten Therapieempfehlung oft schwierig. Die Studienlage zu isolierten Blähbeschwerden ist spärlich. Einzig und allein Linaclotid erhielt eine Empfehlung bei Laxantien-refraktärer Obstipation in Kombination mit Bauchschmerzen und Blähungen in den S3-Leitlinien (vgl. Layer et al. 2021).

Zusammenfassend liegt der primäre, medikamentöse Therapiefokus im klinischen Alltag auf dem Korrigieren der abnormen Defäkationsmuster. Abdominelle Schmerzbehandlungen für das RDS sind jedoch noch rar. Aktuelle Forschungsarbeiten zu mastzellgerichteten Therapien und verwandten Ansätzen wecken Hoffnung auf neue Behandlungsoptionen für abdominelle Schmerzen bei Patient*innen mit RDS (vgl. Van Remoortel et al. 2024).

1.1.3.6 Komplementärmedizinische Therapien

Unter diesen Begriff werden Therapieverfahren zusammengefasst, die keiner konventionellen Standardtherapie entsprechen, jedoch zur Ergänzung dieser angewendet werden. Die beste Evidenz hierbei hat das Pfefferminzöl, welches aufgrund seiner potenten spasmolytischen Wirkung zur Behandlung von abdominellen Schmerzen und Blähungen bei RDS in Erwägung gezogen werden soll (vgl. Layer et al. 2021). In Metaanalysen konnte die Überlegenheit von Pfefferminzöl gegenüber Placebo wiederholt bestätigt werden (vgl. Khanna et al. 2013; Ingrosso et al. 2022).

Im Rahmen des komplementären Behandlungsansatzes soll auch Yoga angeboten werden (vgl. Layer et al. 2021). Schumann et al. (2016) konnten in ihrem systematischen Review eine bessere Wirksamkeit von Yoga im Gegensatz zu konventionellen Therapiemethoden

zeigen. Die Verbesserung der Symptome bezog sich auf Darmsymptome, RDS-Schweregrad und Ängstlichkeit. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte auch verzeichnet werden (vgl. Schumann et al. 2016).

Bei Akupunktur und Moxibustion scheint vor allem eine positive Wirksamkeit auf die Lebensqualität bei RDS zu haben und kann deshalb laut S3-Leitlinien bei RDS auch eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu kann keine Empfehlung bezüglich traditionell chinesischer Medizin und Kampo, eine traditionelle japanische Pflanzenheilkunde, gemacht werden. Viszerale Osteopathie und Darmmassagen können auch additiv angewendet werden. Eine Empfehlung für Homöopathische Therapien und Fußreflexzonenmassagen kann nicht abgegeben werden.

Bei der Darmlavage fehlen noch Daten, um eine Therapieempfehlung aussprechen zu können, weshalb sie bei RDS nicht angewendet werden soll (vgl. Layer et al. 2021).

1.1.3.7 Chirurgische Intervention

Die sakrale Neuromodulation kann laut S3-Leitlinien bei therapierefraktärem IBS-D und IBS-M als ultima ratio in Betracht gezogen werden (vgl. Layer et al. 2021).

Fäkale Mikrobiotatransplantation

Als Fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT) versteht man die Übertragung von Stuhl eines*einer gesunden Spender*in in das Colon eines*einer Darmkranken. Dabei gilt die Annahme, dass die zugrundeliegende Erkrankung auf veränderte IM zurückzuführen ist. Das Ziel ist es, ein gesundes Mikrobiom im Darm des*der Patient*in herzustellen und dadurch bestenfalls eine Heilung der Erkrankung zu erzielen (vgl. Vindigni/Surawicz 2017). Wie bereits oben erwähnt, geht der derzeitige Forschungsstand mit der Annahme einher, dass Veränderungen in den IM eine tragende Rolle bei der Entstehung des RDS spielen, weshalb das Interesse an der FMT als mögliche RDS-Therapie wuchs (vgl. Lo et al. 2024).

Die Anfänge der FMT liegen in China. Dort wurde bereits im 4. Jahrhundert menschliches Stuhlmaterial genutzt, um schwerwiegende Durchfallerkrankungen zu behandeln. Als 2013 die United States Food and Drug Administration diese als Therapieform bei rezidivierenden oder therapierefraktären Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) anerkannte, erlangte die FMT wieder vermehrte Aufmerksamkeit (Wang et al. 2019). Studien zeigten auch vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Colitis Ulcerosa. So konnte die FMT bei einer Vielzahl von Patient*innen eine Remission

erzielen, sowohl klinisch, also auch endoskopisch. Dieser Effekt scheint durch eine medikamentöse Vorbehandlung sogar noch verstärkt zu werden (vgl. Gefen et al. 2025). Die FMT ist auch Mittelpunkt der Forschung von Behandlungen für extra-gastrointestinale Krankheitsbilder. Denn nicht nur infektiöse Erkrankungen im Darm werden mit veränderten IM in Verbindung gebracht, sondern auch Autoimmunerkrankungen, Übergewicht und Verhaltensstörungen (Wang et al. 2019). Andere Krankheitsfelder, in denen die FMT als Therapie angedacht und erforscht wird, sind das metabolische Syndrom, die hepatische Enzephalopathie, bei einer Darmbesiedelung mit multiresistenten Keimen, primäre sklerosierende Cholangitis, Autismus, Krebserkrankung und auch das RDS (vgl. Cammarota et al. 2019). Die größten Erfolge konnten jedoch – abseits der CDI – bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erzielt werden (vgl. Halkjær et al. 2023).

2.1.1 Donor*innenauswahl

Eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe der United European Gastroenterology setzte sich im Jahr 2021 damit auseinander, ein standardisiertes Modell für Stuhlbanken zu entwickeln. In diesem Dokument wurden auch Empfehlungen zur Donor*innenauswahl abgegeben. Darin wurde festgelegt, dass die Spende freiwillig erfolgen muss und ein*e Universalspender*in einem*einer von der Patient*in selbst ausgesuchten Donor*in vorzuziehen ist.

Bevor es zur Spende kommt, muss der*die potentielle Spender*in über mögliche Risiken, die Durchführung sowie den Screening-Prozess einer Stuhlspende aufgeklärt werden und eine Einverständniserklärung, einen sogenannten „Informed Consent“, unterschreiben. Im Zuge dieses Gesprächs sollte dem*der Spender*in nahegelegt werden, dass es essentiell ist, im Laufe des Screening-Prozesses Fragen ehrlich zu beantworten, da es sonst zu gesundheitlichen Beeinträchtigung bei dem*der Rezipient*in kommen kann. Außerdem sollte der*die Donor*in darüber informiert werden, dass es ihm*ihr jederzeit möglich ist, aus dem Prozess auszusteigen.

Anschließend erfolgt das Screening. Hierbei wird mit einem eigenen dafür erstellten Fragebogen die Krankengeschichte - insbesondere bezüglich infektiöser Erkrankungen, etwaiges Risikoverhalten und Informationen zur Darmgesundheit - erhoben. Letzteres soll Vorerkrankungen und Behandlungen, die sich auf die IM auswirken können, beinhalten. Der Sinn hinter diesem Fragebogen liegt in der Minimierung des Risikos der FMT für den*die Rezipient*in. Bei der Einhaltung dieser Ausschlusskriterien wurden nur wenige Nebenwirkungen durch eine FMT verzeichnet.

Dem Fragebogen schließt sich eine körperliche Untersuchung an und anschließend erfolgt eine Stuhl- und Bluttestung auf übertragbare Krankheiten. Das Blut wird auf Hepatitis A, B, C und E, HIV-1 und -2, SARS-CoV-2, *Treponema pallidum* und *Strongyloides stercoralis* getestet. Zusätzlich inkludiert die Blutanalyse ein Differentialblutbild sowie die Parameter Kreatinin, Bilirubin und die Aminotransferasen.

Der Stuhl wird auf *Clostridioides difficile*, *Salmonellen*, *Shigellen*, *Campylobacter*, Shiga-Toxin-bildende *Escherichia coli*, *Yersinien* und *Vibrio cholerae*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium spp.*, *Isospora* und *Microsporidia* sowie auf Noro-, Rota- und Adenoviren und SARS-CoV-2 untersucht. Zusätzlich erfolgt eine Stuhltestung auf Antibiotika-resistente Bakterien, Protozoen, Helminthen und auf das *Helicobacter pylori* Stuhl-Antigen.

Wenn sich die Person als Spender*in eignet, sollte vor jeder erneuten Spende am Tag der Spende ein Fragebogen ausgefüllt und alle 8-12 Wochen das komplette Screening wiederholt werden, um etwaige Änderungen seit dem initialen Screening zu eruieren. Am Ende eines vordefinierten Spendeintervalls soll ein Abschlusscreening nach mindestens vier Wochen durchgeführt werden, um eine mögliche verspätete Serokonversion auszuschließen. Bis dahin soll die Stuhlprobe in Quarantäne verbleiben und erst verabreicht werden, wenn der*die Donor*in das erneute Screening besteht. Dies ermöglicht es die Stuhlspende nicht vor jeder FMT erneut testen zu müssen (vgl. Cammarota et al. 2019; Keller et al. 2020).

2.1.2 Fäkale Aufbereitung

Die Stuhlspende, -aufbereitung und -lagerung für die FMT soll einem standardisierten Protokoll folgen, um einheitliche und qualitativ vergleichbare Proben herzustellen. Dies ermöglicht, Ergebnisse von verschiedenen FMT untereinander vergleichen zu können. Der*die Donor*in soll vorab klare Angaben erhalten, wie die Stuhlspende zu erfolgen hat. Wenn möglich, soll die Stuhlspende am Standort der Stuhlbank erfolgen. Ansonsten muss die Spende so schnell wie möglich als gefrorene Suspensionen in der Stuhlbank eingelagert werden. Hierbei darf ein Zeitintervall von sechs Stunden zwischen Stuhlabgabe und Einlagerung nicht überstritten werden. Wenn es länger als 30 min benötigt, bis die Stuhlspende die Stuhlbank erreicht, sollte sie kühl gelagert werden, weil sich sonst die Vielfalt der enthaltenen Taxa verändert und man davon ausgeht, dass die Effektivität einer FMT durch eine hohe Rate an lebensfähigen Bakterien im Spenderstuhl gesteigert wird.

Die Stuhlspende wird meist mit konservierungsmittelfreier, steriler 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt und anschließend homogenisiert. Der Fäkalien suspension wird vor der Kryokonservierung eine Kryoprotektionslösung, meist Glycerol, beigemischt, sodass eine Endkonzentration von 10-15% erreicht wird. Ein Mischen von verschiedenen Stuhlspenden wird nicht empfohlen. Das Endprodukt wird in einen speziellen, sterilen Behälter abgefüllt und bei -80°C eingelagert.

Jede Probe erhält einen eindeutigen Strichcode, um eine genaue Rückverfolgung zu ermöglichen. Die maximale Einlagerungszeit beträgt zwei Jahre. Da die Lebensfähigkeit der Taxa in der gefrorenen Stuhlspende jedoch nach neun Monaten abnimmt, wird die Applikation im Laufe des 1. Jahres nach Spende empfohlen. Zusätzlich müssen kleine Proben der ursprünglichen Spende bzw. der Fäkalien suspension während des Spendezeitraums bzw. für mindestens zehn Jahre – je nach Literatur - eingelagert werden, um nachträgliche Qualitätskontrollen durchführen zu können.

Erst wenn der*die Spender*in den Screening-Prozess bestanden hat, darf die Probe zur Behandlung herangezogen werden. Am Tag der FMT soll die Probe bei Raumtemperatur oder im Wasserbad bei 37°C aufgetaut werden und danach innerhalb von sechs Stunden appliziert und nicht wieder eingefroren werden, da das erneute Einfrieren die Lebensfähigkeiten der in der Probe enthaltenen Mikroben beeinträchtigen kann.

Die FMT sollte erst dann durchgeführt werden, wenn die Fäkalien suspension Raumtemperatur erreicht hat, um abdominale Beschwerden zu reduzieren. Die Applikation über den oberen Gastrointestinaltrakt scheint am besten zu funktionieren, über die ideale Dosis ist man sich jedoch noch uneinig. Während des gesamten Prozesses müssen Maßnahmen zur Prävention einer Kreuzkontaminationen eingehalten werden. Für den Applikationsweg über den oberen Gastrointestinaltrakt soll eine Fäzesmenge von mindestens 12,5g und für den unteren Gastrointestinaltrakt eine Fäzesmenge von mindestens 25g zur Herstellung der Fäkalien suspension verwendet werden. Es gilt jedoch vorsichtig bei höheren Dosen, da es zu Regurgitationen bis hin zur Aspirationspneumonien kommen kann. Für die Kapsel-FMT gibt es noch keine Empfehlungen zu optimalen Dosen und Zusammensetzungen. Die Herstellung von verkapselten Glycerol-Präparaten sowie deren Kryokonservierung wäre möglich. Es bedarf in diesem Gebiet jedoch noch weiterer Forschung (vgl. Cammarota et al. 2019; Keller et al. 2020).

2.1.3 Durchführung

Wie bereits erläutert, gibt es verschiedene Wege eine FMT durchzuführen. Im Allgemeinen lässt sich eine orale und eine anale Einbringung unterscheiden.

Für die orale Applikation werden nasogastrale, nasojejunale oder nasoduodenale Sonden, die Ösophago-Gastroduodenoskopie oder auch das Schlucken einer Kapsel angewandt. Bei der analen Applikation wird die aufbereitete Stuhlprobe mittels Koloskopie oder Einlaufs eingebracht.

Der orale Zugangsweg ist laut Literatur bei Patienten mit Entzündungen im Kolon zu bevorzugen, birgt jedoch das Risiko einer Aspiration – vor allem bei Sonden-Applikation. Beim Einbringen der Proben über eine Koloskopie ergibt sich die Möglichkeit zeitgleich die Darmschleimhaut zu beurteilen und gegebenenfalls zu biopsieren. Durch die zuvor durchgeführte Entleerung können die im Darm lebenden Keime reduziert werden.

Nachteile sind jedoch, dass der Eingriff teuer und invasiv ist und auch mit Risiken einhergeht. Eine FMT mittels Einlauf ist mit weniger Kosten und Invasivität verbunden, jedoch erreicht man damit nur das distale Colon. Das Schlucken einer oralen Kapsel wird von den Patienten gut toleriert und ist wenig invasiv, die Aufbereitung ist jedoch kostspielig. Alles in allem gibt es derzeit noch nicht genug Evidenz dafür, welche Art der Applikation die beste ist und deshalb sollte diese immer individuell gewählt werden (Wang et al. 2019).

Die Verabreichung von bis zu 200ml Transplantat über den oberen Gastrointestinaltrakt gilt als unbedenklich. Ein langsames Infundieren kann sich positiv auf postinterventionelle Übelkeit auswirken und die Risiken einer Regurgitation oder Aspirationen vermindern. Bei Patient*innen, die Probleme mit dem Schluckakt haben, soll die Übertragung über den oberen Gastrointestinaltrakt im Allgemeinen vermieden werden. Bei gebrechlichen Patient*innen sollte von einer Ileo-Koloskopie abgesehen werden und auf Alternativen, wie die Übertragung über den oberen Gastrointestinaltrakt, Einlauf oder Rekto-Sigmoidoskopie zurückgegriffen werden (vgl. Keller et al. 2020).

2.1.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Basierend auf dem derzeitigen Forschungsstand handelt es sich bei der FMT um eine sichere Behandlungsmethode. Nebenwirkungen, die im Rahmen von Studien beschrieben wurden, umfassen abdominelle Beschwerden, Diarrhoe, Verstopfungen und eine erhöhte Körpertemperatur. Schwerwiegendere Nebenwirkungen werden nur selten beschrieben und lassen sich meist auf die Endoskopie oder die Sedierung zurückführen.

Derzeit sind keine absoluten Kontraindikationen für die FMT bekannt (Wang et al. 2019). Anatomische Abnormalitäten, die eine sichere Applikation der FMT unmöglich machen, Zeichen einer Intestinalen Perforation, Schwangerschaft oder schwere Lebensmittelallergie gelten laut Expertenmeinungen jedoch als Kontraindikationen. Letzteres könnte jedoch durch eine strikte Diät von Seiten des*der Donor*in vor der Stuhlspende umgangen werden.

Zu den relativen Kontraindikationen bei Applikation über den oberen Gastrointestinaltrakt zählen Krankheiten, wie große Hiatushernien oder eine hochgradige gastro-ösophageale Refluxerkrankung, da dadurch das Regurgitationsrisiko während des Eingriffes steigt. Zudem zählen auch Schluckstörungen und eine beeinträchtigte Dünndarmmotilität sowie -obstruktionen zu den relativen Kontraindikationen. Bei erhöhtem Sedierungsrisiko wird die Verabreichung mittels Koloskopie als Kontraindikation in Erwägung gezogen (vgl. Keller et al. 2020).

Da es sich beim RDS um keine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, sind mögliche Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen. Denn durch die FMT kann es nicht nur zur Übertragung von Infektionen und antibiotikaresistenten Mikrobiota kommen, sondern auch von Organismen, die Entzündung, Verhalten oder den Stoffwechsel beeinflussen können. Deshalb ist eine sorgfältige Spenderauswahl unerlässlich, was jedoch latente Gefahren, wie beispielsweise das verspätete Auftreten von Darmkrebs, nicht zur Gänze ausschließen kann (vgl. Dai et al. 2024). Die Food and Drug Administration wies 2020 bereits darauf hin, dass eine strenge Qualitätskontrolle bei der FMT dringendst von Nöten ist, um schädliche Auswirkungen zu vermeiden (vgl. Cammarota et al. 2019).

2.1.5 Fäkale Mikrobiota Transplantation und Clostridioides-difficile-Infektionen

Bei *Clostridioides difficile* handelt es sich um ein gram-positives, sporenbildendes, anaerobes Bakterium. Es kommt im menschlichen und auch tierischen Gastrointestinaltrakt sowie in der Umwelt vor. Die Übertragung dieses Bacillus erfolgt fäko-oral. Zu Risikofaktoren der CDI zählen Antibiotikatherapie, hohes Alter, Krankenhaus- und Pflegeheimaufenthalte. In den letzten Jahren entwickelte sich die CDI zu einer der häufigsten krankenhausessoziierten Infektionen weltweit (vgl. Czepl et al. 2019). Auf Grundlage des derzeitigen Forschungsstandes wird davon ausgegangen, dass die Einnahme eines Breitband-Antibiotikums das Gleichgewicht der IM stört und es somit zu einer Infektion mit *Clostridioides difficile* kommen kann (vgl. Gough et al. 2011). Eine

Behandlung dieser sollte nur erfolgen, wenn entsprechende Infektions-Symptome vorliegen, da es auch asymptomatische Träger von *Clostridioides-difficile* gibt. Eine Kolonisation allein bedeutet nämlich nicht, dass es zu einer symptomatischen Erkrankung kommen muss (vgl. Czepiel et al. 2019).

Wenn bei Gastroenteritis-Symptomen der Verdacht auf eine CDI vorliegt, bzw. diese bereits bestätigt wurde, soll das auslösende Antibiotikum abgesetzt werden. Für die Initialtherapie werden die Antibiotika Vancomycin oder Fidaxomicin herangezogen. Letzteres ist bei einem erhöhten Risiko auf ein Rezidiv zu bevorzugen, da eine Fidaxomicin-Therapie ein geringeres Rezidivrisiko mit sich bringt. Die Therapie erfolgt in erster Linie per oral, wenn dies nicht möglich ist, werden Metronidazol oder Tigecyclin intravenös verabreicht. Bei milden Krankheitsbildern kann auch eine enterale Therapie mit Metronidazol erwogen werden.

Nach einer Primärbehandlung durch Metronidazol oder Vancomycin kommt es in ca. 20% der Fälle zu einem Rezidiv. Eine rezidivierende CDI soll nach Initialtherapie mit Vancomycin bzw. Metronidazol mit Fidaxomicin therapiert werden. Wenn Fidaxomicin schon als initiales Antibiotikum verabreicht wurde, soll die Therapie des Rezidivs mit Bezlotoxumab erweitert werden (vgl. Manthey et al. 2023).

Als in Europa und Nordamerika immer wieder CDI-Epidemien ausbrachen und es zu Hochzeiten dieser bis zu 30 000 Todesopfer durch schwerwiegende Verläufe gab, stieg die Bekanntheit der FMT in der CDI-Therapie und es konnten bei schwerbehandelbaren Fällen Heilungsraten von über 90% verzeichnet werden (vgl. Borody et al. 2019).

Mittlerweile liegt die meiste klinische Erfahrung im Bereich FMT in der Behandlung von refraktären und wiederkehrenden CDI. Die erste kontrollierte, randomisierte Studie wurde 2013 durchgeführt (Wang et al. 2019) und dabei konnten Van Nood et al. (2013) zeigen, dass eine duodenale Einbringung von Spenderfäzes bei wiederkehrenden CDI ein besseres Behandlungsergebnis erzielt als eine Vancomycin-Therapie. Bei Patient*innen mit wiederkehrenden CDI konnte eine Heilungsrate von 89% nach nur einer Anwendung erzielt werden (vgl. Gough et al. 2011). Die höchste Heilungsrate bei wiederkehrender CDI konnte bei wiederholter FMT über den koloskopischen Weg verzeichnet werden, jedoch konnte auch mittels Kapsel-FMT vielversprechende Ergebnisse erzielt werden (vgl. Halkjær et al. 2023).

Fuentes et al. (2014) konnten durch Mikrobiom-Analysen an CDI-Patient*innen vor und nach einer FMT zeigen, dass die durch die Infektion gestörten IM saniert werden können.

Durch eine CDI kommt es zu einer Abnahme der Diversität im Darmmikrobiom. Diese konnte mit Hilfe der FMT wieder auf ein normales Niveau gebracht werden (vgl. Fuentes et al. 2014).

Eine Metaanalyse von 37 Studien konnte nachweisen, dass die FMT bessere Behandlungsziele als eine Vancomycin-Therapie bei refraktären und wiederkehrenden CDI erbrachte (vgl. Quraishi et al. 2017). Außerdem konnte ein Rückgang der Mortalität bei schwerer CDI, welche mittels FMT behandelt wurden, verzeichnet werden. Dennoch ist die FMT noch keine First-line-Therapie in der Routinebehandlung (vgl. Borody et al. 2019).

2022 gab die Food and Drug Administration die FMT zur Präventionstherapie bei Erwachsenen frei, die kürzlich eine antibiotische Therapie hinter sich gebracht haben. Dies war ein großer Schritt für die FMT (vgl. Lo et al. 2024). Auch in den S2k-Leitlinien von Gastrointestinalen Infektionen von 2023 wurde die FMT bei multiplen Rezidiven im Anschluss an eine der oben genannten Standardtherapien empfohlen (vgl. Manthey et al. 2023).

Fäkale Mikrobiotatransplantation bei Reizdarmsyndrom

Wie bereits erwähnt, spielen Veränderung der IM eine zentrale Rolle in der Entstehung des RDS. Diese Annahme wird von einer Fülle von klinischen Daten gestützt. Therapien, die einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms haben, werden immer weiter erforscht - darunter auch die FMT (vgl. Ianaro et al. 2019). Bislang ist es noch unklar, ob die beim RDS beobachtete Dysbiose ursächlich für die Erkrankung oder vielmehr eine Folge davon ist. Die Theorie hinter der FMT-Behandlung bei RDS ist, die vorliegende Dysbiose zu korrigieren und dadurch die Symptomatik zu verbessern (vgl. Halkjær et al. 2023).

An der genauen mikrobiellen Signatur, die den Schweregrad und das Ansprechen auf Therapien vorhersagen könnte, wird geforscht. Man weiß zwar, dass RDS-Patient*innen veränderte IM aufweisen, was die genaue Ursache dahinter ist, ist jedoch noch unklar (vgl. Almonajjed et al. 2025). Es wurden bereits eine Vielzahl an Studien zu FMT in der RDS-Behandlung durchgeführt, jedoch zeigten sich voneinander abweichende Ergebnisse (vgl. Dai et al. 2024). Demnach wurde die FMT in den 2021 veröffentlichten S3-Leitlinien von Layer et al. (2021) als RDS-Therapie nicht empfohlen. Auch die American Gastroenterological Association sprach sich 2024 noch gegen den konventionellen Gebrauch der FMT bei RDS aus. Demnach soll der Gebrauch der FMT bei RDS nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (vgl. Peery et al. 2024).

In der derzeitigen Forschung wird versucht, die voneinander abweichenden Ergebnisse zu entschlüsseln und Forschungslücken zu erfassen, um einen Leitfaden für die FMT bei RDS-Patient*innen zu erstellen, der zu erfolgreichen FMT-Behandlungen führt (vgl. Dai et al. 2024).

Erfolgreiche Anwendungsbeispiele der FMT bei RDS

Eine wichtige und immer wieder zitierte Studie zu FMT bei RDS ist die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial, RCT) von El-Salhy et al. (2019). Hier wurde untersucht, wie sich unterschiedliche FMT-Dosierungen auf RDS-Patient*innen mit moderater bis schwerer Symptomatik auswirken.

Die 165 Patient*innen dieser Studie erhielten entweder eine Placebo-Transplantation, die mit 30g ihres eigenen Stuhls durchgeführt wurde, oder eine Verum-Transplantation mit

30g oder 60g Spenderstuhl. Die Zuteilung zu der jeweiligen Gruppe erfolgte mittels Zufallsprinzip, sodass drei gleich große Gruppen daraus hervorgingen.

Einbezogene RDS-Patient*innen erfüllten die Rom-IV-Kriterien, wiesen keine „Red Flags“ auf und der Symptombeginn konnte nicht mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden. Es erfolgte vorab ein Ausschluss anderer gastrointestinaler Erkrankungen.

Als Spender für diese Studie wurde ein sogenannter Super-Donor (siehe „Spenderkriterien“) herangezogen. Dieser wurde ausführlich gescreent, seine Stuhlprobe wurde analysiert und wies einen Dysbiose-Index von 1 auf, was einer Normobiose entspricht. Dies veränderte sich nur minimal über die Spendezeit hinweg.

Als FMT-Applikationsweg wurde die Gastroskopie gewählt und so das Transplantat in das distale Duodenum eingebracht. Als primärer Endpunkt wurde eine Abnahme des IBS-SSS um mindestens 50 Punkte nach drei Monaten definiert. Zusätzlich wurde sich auf die Änderungen des Dysbiose-Index sowie des bakteriellen Profils fokussiert.

Der primäre Endpunkt konnte bei 23,6% der Placebo-Patient*innen, 76,9% der 30g-FMT-Patient*innen und bei 89,1% der 60g-FMT-Patient*innen erreicht werden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich das Ansprechen mit höheren Dosen verbessert. Diesbezüglich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Zusätzlich konnte bei der Hälfte der Patient*innen, die eine FMT erhielten, eine Verbesserung der abdominalen Beschwerden, der Müdigkeit sowie der Lebensqualität verzeichnet werden. Nach einem Monat zeigten sich signifikante Änderungen in der bakteriellen Zusammensetzung der IM der Verum-Gruppen, wobei der Dysbiose-Index soweit stabil blieb. Im Rahmen der Studie konnten nur milde, selbstlimitierende gastrointestinale Nebenwirkungen auf die FMT zurückgeführt werden (vgl. El-Salhy et al. 2019).

Ein Jahr später wurde eine Follow-Up Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden hierbei 77 der 91 Patient*innen, die bereits nach drei Monaten auf die FMT-Therapie ansprachen. Die Patient*innen wurden wieder mittels IBS-SSS evaluiert. Dabei konnte ein andauerndes Ansprechen bei 86,5% in der 30g-FMT-Gruppe und 87,5% in der 60g-FMT-Gruppe verzeichnet werden. 32,4% der 30g-FMT-Gruppe zeigten nach einem Jahr sogar eine komplette Remission, nach drei Monaten waren es 21,6%. In der 60g-FMT-Gruppe konnte nach einem Jahr eine Remissionsrate von 45% verzeichnet werden, nach drei Monaten waren es 27,5%. Eine komplette Remission war dann eingetreten, wenn der IBS-SSS Wert

≤ 75 Punkte betrug. Diesen Werten zufolge scheint sich das Ansprechen bei Respondern über die Zeit zu intensivieren. Diese Ergebnisse zeigten weder Subgruppen-, noch Geschlechterunterschiede.

In der initialen Studie wies der Dysbiose-Index nach einem Monat keine signifikanten Änderungen auf. Nach einem Jahr konnten jedoch Verbesserungen verzeichnet werden. Das bakterielle Profil hingegen zeigte bereits nach der 1-Monats-Analyse Änderungen, die sich in der Follow-Up-Studie nochmals intensivierten. Nach einem Monat gab es lediglich Änderungen in vier Bakteriengruppen, nach einem Jahr in zehn Bakteriengruppen. Abdominelle Beschwerden und Müdigkeit zeigten ein Jahr nach FMT eine signifikante Besserung im Vergleich zu drei Monaten nach der FMT. Es konnten im ein-Jahres-Intervall keine Nebenwirkungen verzeichnet werden. Die Aussagekraft dieser Studie wird jedoch durch das Nicht -Einbeziehen der Placebo-Gruppe limitiert (vgl. El-Salhy et al. 2021b).

Eine weitere Follow-Up-Studie beschäftigte sich mit dem Ansprechen nach zwei bzw. drei Jahren. Hierbei wurden 125 Patient*innen von den initialen 165 Patient*innen inkludiert - 38 in der Placebo-Gruppe, 42 in der 30g-FMT-Gruppe und 45 in der 60g-FMT-Gruppe. Nach zwei Jahren konnte ein Ansprechen von 26,3% (Placebo-Gruppe), 69,1% (30g-FMT-Gruppe) bzw. 77,8% (60g-FMT-Gruppe) verzeichnet werden. Nach drei Jahren waren es 27,0% (Placebo-Gruppe), 64,9% (30g-FMT-Gruppe) bzw. 71,8% (60g-FMT-Gruppe). Auch der Dysbiose-Index sank signifikant bei der 30g-FMT-Gruppe sowie der 60g-FMT-Gruppe zwei Jahre und auch drei Jahre nach der FMT-Behandlung, jedoch nicht bei der Placebo-Gruppe.

In den beiden Gruppen, die mit der FMT behandelt wurden, war der Anteil an Patient*innen mit schwerem RDS nach zwei und drei Jahren signifikant vermindert. In Bezug auf die Symptomatik konnte sowohl zwei, als auch drei Jahre nach FMT eine signifikante Minderung der abdominalen Beschwerden sowie der Müdigkeitssymptome verzeichnet werden. Die Lebensqualität stieg parallel dazu signifikant an.

Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Dysbiose-Index und dem IBS-SSS Wert verzeichnet werden. Patient*innen die innerhalb der dreijährigen Beobachtungszeit einen Rückfall erlitten, zeigten auf eine Transplantation ein erneutes Ansprechen. Es ergaben sich auch nach drei Jahren Beobachtungszeit keine weiteren Nebenwirkungen, als die milden, selbstlimitierenden, gastrointestinalen Symptome der initialen Studie (vgl. El-Salhy et al. 2022).

El-Salhy et al. legen in ihren klinischen Studien großen Wert auf eine gründliche Spender*innenauswahl. Des Weiteren werden hohe Dosen an Stuhlspenden verabreicht, wobei die Autoren davon ausgehen, dass die optimale FMT-Dosis bei RDS-Patient*innen zwischen 60g und 90g liegt. Außerdem wird der Donor*innenstuhl nach Entnahme sofort eingefroren und in diesem Zustand bis zur FMT gelagert. Kurz davor wird die Probe bei 4°C aufgetaut und manuell gemischt und gefiltert. Den Erfolg ihrer klinischen Studien, führen die Autoren auf diese Faktoren zurück (vgl. El-Salhy et al. 2023).

Auch Johnsen et al. (2017) konnten in ihrer Placebo-kontrollierten Studie eine signifikante Verbesserung der RDS-Symptomatik nach drei Monaten in der FMT-Gruppe verzeichnen. Im Gegensatz zu El-Salhy et al. (2021b) konnte dieser Effekt jedoch nicht über 12 Monate hinweg aufrechterhalten werden. Johnsen et al. (2017) verwendet anders als El-Salhy et al. (2021b) den koloskopischen Weg zur Transplantation des Spender*innenstuhls und schlossen nur IBS-D- und IBS-M-Patient*innen ein.

Studien ohne signifikanten nutzen der FMT bei RDS

Halkjær et al. (2018) erforschten mit ihrem RCT, ob eine Kapsel-FMT zu einer Symptomverbesserung bzw. einer Veränderung der IM bei RDS-Patient*innen führt. Hierbei wurden 52 Proband*innen mit moderaten bis schweren RDS-Symptomen eingeschlossen und in eine Placebo- und FMT-Gruppe randomisiert.

Die Therapie erfolgte für 12 Tage. Es wurden drei Studienvisiten - nach einem, nach drei und sechs Monaten - durchgeführt. Im Zuge dessen wurden die Symptome erhoben und Stuhlproben abgegeben. Obwohl sich die Symptomatik der gesamten Studienpopulation besserte, zeigten sich nach drei Monaten, dem primären Endpunkt der Studie, signifikant bessere IBS-SSS in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur FMT-Gruppe (vgl. Halkjær et al. 2018).

Bei der Analyse der Stuhlproben, ergab sich, dass es durch die FMT zu einer Veränderung der IM kam. Diese Veränderungen standen jedoch in keinem Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen (vgl. Browne et al. 2021).

Lahtinen et al. (2020) konnten in ihrem RCT auch keine signifikante Symptomverbesserung nach FMT via Koloskopie verzeichnen. Es kam zwar zu einer vorübergehenden Besserung der Symptomatik 12 Wochen nach der Behandlung, jedoch zu gleichermaßen in der FMT-, als auch in der autologen Placebo-Gruppe. Die Verum-Gruppe wies eine Veränderung der Mikrobiota-Zusammensetzung nach FMT auf, welche auch nach der transienten Symptomverbesserung bestehen blieb (vgl. Lahtinen et al. 2020).

Diese Ergebnisse wurden weiter untersucht und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Änderung in der Zusammensetzung der IM durch eine FMT hin zu einem gesünderem Darmmikrobiom nicht in Verbindung mit der bemerkten klinischen Besserung standen. Diese Ergebnisse unterstreichen ein weiteres Mal die multifaktorielle Pathogenese des RDS und die damit einhergehende Komplexität (vgl. Hartikainen et al. 2024). Aroniadis et al. (2019) inkludierten in ihrem RCT nur IBS-D Patient*innen. Diese erhielten eine Kapsel-FMT bzw. eine Placebo-Kapsel über drei Tage. Auch hier zeigte sich keine von der Placebo-Gruppe abweichende Symptomverbesserung in der FMT-Gruppe.

Ausgewählte Reviews

Halkjær et al. (2023) verglichen mit ihrem systematischen Review das Ansprechen von RDS-Patient*innen auf eine FMT im Vergleich zu Placebo bzw. autologer FMT.

Insgesamt wurden in ihrer durchgeführten Meta-Analyse acht RCTs, welche insgesamt 465 Patient*innen umfassten, inkludiert. Ihr primäres Ziel war die Evaluierung der Symptomverbesserung. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Vorteil der FMT gegenüber der Placebo-Gruppen.

Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien, zusammengesetzt aus den deutlichen Unterschieden der Spender*innen- sowie der Patient*innen-Auswahl, der Häufigkeit der FMT, der Übertragungswege und der Transplantatmenge, macht es jedoch schwierig, allgemeine Schlüsse aus diesen Ergebnissen zu ziehen. Dementgegen stehen wissenschaftliche Beweise, die die FMT als Therapie beim RDS stützen (vgl. Halkjær et al. 2023). Zusätzlich konnte mit anderen Mikrobiom-gerichteten Therapie, wie Antibiotika und Probiotika, eine Effektivität auf das RDS bewiesen werden (vgl. Ford et al. 2018a). So lassen sich aus diesem Review keine verallgemeinerbaren Schlüsse zur Anwendung einer FMT bei RDS ziehen.

Die Autoren empfehlen weitere Studien mit Mikrobiota-Untersuchungen für die Patient*innen-Auswahl sowie nach den Eingriffen, um die potentiellen Mechanismen, die die FMT bei RDS unterliegt, zu entschlüsseln. Die Patient*innen-Auswahl soll außerdem mit den neuen Rom-IV-Kriterien durchgeführt werden. Da diese strikter als die Rom-III-Kriterien sind, kommt es zu einer größeren Homogenität der RDS-Patient*innen. Wie sich dies auf die Wirksamkeit der FMT bei RDS auswirkt, ist noch offen.

Zusammenfassend konnten Halkjær et al. (2023) mit ihrer Arbeit nicht feststellen, ob die FMT als Therapie bei RDS effektiv ist oder nicht. Endoskopische Applikationsrouten scheinen anderen Übertragungswegen jedoch überlegen zu sein.

Auch Lo et al. (2024) untersuchten die Effektivität der FMT bei RDS mittels Meta-Analyse in ihrem Review von 2024. Dabei wurden 12 RCTs eingeschlossen, welche insgesamt 615 RDS-Patient*innen inkludierten. Diese 12 RCTs inkludierten alle 8 eingeschlossenen Studien von Halkjær et al. (2023). Trotz der Daten von 4 weiteren Studien, deckten sich die Ergebnisse von Lo et al. (2024) mit denen von Halkjær et al. (2023), denn auch sie konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf klinisches Ansprechen und Änderung der IBS-SSS Punktezahl zwischen den FMT-Patient*innen und den Kontrollen feststellen.

In der Arbeit von Lo et al. (2024) wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft aufgrund der Heterogenität der Studien limitiert ist. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch eine signifikante Verbesserung des klinischen Ansprechens, des IBS-SSS Score und der Lebensqualität, wenn Applikationswege, wie die Endoskopie, die Nasojejunale-Sonde bzw. ein Einlauf, gewählt wurden. Zusätzlich konnten Studien mit einem geringen „Risk of Bias“ signifikante Besserung in allen klinischen Ergebnissen verzeichnen.

Laut Autoren könnte dies darauf hinweisen, dass eine strenge Methodik bei Studien eingehalten werden muss, um die wirkliche Effektivität der FMT bei RDS überprüfen zu können. Auch in dieser Arbeit werden weitere RCTs mit größerer Proband*innenzahlen, standardisierten Studiendesigns und Behandlungsprotokollen, gezielterem Screening der Donor*innen und klar vordefinierten Zielparametern empfohlen. Zusätzlich werden Studien, die sich auf RDS-Subtypen fokussieren, gefordert, um das möglicherweise verschieden gute Ansprechen der Subgruppen auf die FMT zu entschlüsseln. Zukünftig sollte mehr Fokus auf die Einschlusskriterien der Proband*innen und Donor*innen gelegt werden, um deren Einfluss auf das Ansprechen evaluieren zu können.

In den bereits durchgeführten Studien gibt es nicht nur eine starke Variation in den Charakteristika der FMT-Behandlung, sondern auch in der Art der Placebo-Präparate, was die Vergleichbarkeit erschwert. Diese Heterogenität unterstreicht sowohl die Komplexität der Erkrankung als auch die der Therapie mittels FMT. Zusätzlich fokussieren sich die meisten RCTs allein auf die gastro-intestinalen Beschwerden des RDS, wobei die Symptomatik deutlich breiter gefächert ist. Auf Faktoren wie Veränderungen in der Ernährung und zusätzliche Medikationen der Patient*innen wird kaum eingegangen und ein Follow-Up meist vernachlässigt (vgl. Lo et al. 2024).

Mögliche Einflussfaktoren auf den Erfolg der FMT bei RDS

Während die FMT bei CDI vielversprechende Erfolge verzeichnen konnte, ist die Datenlage zur Therapie bei chronischen Erkrankungen, die mit einer mikrobiellen Dysbiose in Verbindung gebracht werden, sehr heterogen (vgl. Wilson et al. 2019). Wie bereits erwähnt zeigen RCT zum Thema FMT bei RDS voneinander abweichende Ergebnisse. Weshalb man auf der Suche nach Parametern ist, die das Ansprechen einer FMT bei RDS möglicherweise voraussagen können (vgl. El-Salhy et al. 2021; Halkjær et al. 2023; Lo et al. 2024). Mögliche Faktoren, die das Outcome einer FMT bei RDS positiv bzw. negativ beeinflussen können, werden im Folgenden erläutert.

3.1.1 Spenderkriterien

Die heterogenen Ergebnisse der RCT zu FMT und RDS lassen sich unter anderem auf die unterschiedlichen Kriterien zur Auswahl der Spender*innen zurückführen (vgl. Dai et al. 2024). Durch die Annahme, dass die Wirksamkeit einer FMT von der mikrobiellen Diversität und Zusammensetzung des Spender*innenstuhls abhängt, führte man das Konzept des „Super-Donors“ ein. Dieser Begriff beschreibt eine*n Donor*in, dessen*deren Stuhl signifikant höhere FMT-Erfolgsraten als andere Stuhlspenden hervorbringt (vgl. Wilson et al. 2019).

Die Idee, Stuhlspenden für die FMT zu mischen, um die Chancen für den*die Patient*in zu erhöhen, Super-Donor*innen-Stuhl zu erhalten, war jedoch nicht erfolgreich. Dies ist wahrscheinlich die Folge daraus, dass der Stuhl des*der Super-Donor*in zu stark durch das Mischen verdünnt wird und es zu einer unzureichenden Dosierung dessen bei dem*der Patient*in kommt (vgl. Dai et al. 2024).

Studien, die klinische Kriterien und das bakterielle Profil der Donor*innen in die Auswahl miteinbezogen, konnten gute Ansprechraten des RDS auf die FMT verzeichnen. Klinische Kriterien um eine*n Super-Donor*in auszuwählen, basieren auf Faktoren, die die IM wesentlich positiv beeinflussen. Demzufolge eignen sich Personen, die jünger als 50 Jahre sind, nie geraucht haben, vaginal geboren und gestillt wurde, selten Antibiotika nahmen und keine Dauermedikation einnehmen als Super-Donor*innen, weil diese Faktoren mit einer erhöhten bakteriellen Vielfalt im Darm einhergehen. Zusätzlich wirken sich regelmäßiger Sport in Kombination mit einer dazu angepassten Ernährung positiv auf günstige Darmmikrobiota aus. Da die IM auch genetisch beeinflusst werden, sollte der*die Donor*in außerdem in keinem erstgradigen Verwandtschaftsverhältnis zum*zur Rezipient*in stehen (vgl. El-Salhy et al. 2019). Zusätzlich wird angenommen, dass eine

erhöhte Alpha-Diversität der IM des*der Spender*in mit einer erhöhten Effektivität der FMT einhergeht. Die Alpha-Diversität beschreibt die mikrobielle Vielfalt einer einzelnen Stuhlprobe bzw. eines Individuums (vgl. Hamazaki et al. 2022). Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine stabile Zusammensetzung der IM im Donor*innenstuhl mit erhöhten Ansprechraten einhergeht (vgl. Holvoet et al. 2020).

3.1.2 Patient*innenmerkmale

Es ist Vorsicht geboten, wenn generalisierte Schlüsse aus den Ergebnissen von RCT für das gesamte RDS-Patient*innenkollektiv gezogen werden. Die unterschiedlichen Arbeiten inkludieren meist spezifische Subgruppen und bilden nicht das gesamte RDS-Spektrum ab (vgl. Dai et al. 2024).

Alter, Krankheitsdauer, Subtyp, RDS-Symptome, Fatigue, Lebensqualität und Dysbiose Index scheinen für das Ansprechen auf eine FMT-Therapie bei RDS keine Auswirkungen zu haben. Hingegen scheinen Non-Responder meistens Männer zu sein (vgl. El-Salhy et al. 2022). Wenn man das Gewicht des fäkalen Transplantates jedoch von 30g bzw. 60g auf 90g steigert, konnte die Ansprechrate von Männern auf die von Frauen gesteigert werden, unabhängig davon, welcher Applikationsweg für die FMT gewählt wurde. Es konnte auch beobachtet werden, dass Männer vor FMT zwar einen höheren Grad an Dysbiose aufweisen, jedoch der Unterschied zu Frauen nach der FMT verschwindet. Auch das bakterielle Profil im Darm weist Unterschiede zwischen RDS-Patienten und RDS-Patientinnen auf (vgl. El-Salhy et al. 2023).

Obwohl sowohl Patient*innen mit moderaten, als auch mit schweren RDS-Symptomen auf eine FMT-Therapie ansprechen, ist die Rate der Responder bei schwerer Symptomatik höher, vorausgesetzt es handelt sich um eine Dosis von 30g bzw. 60g (vgl. El-Salhy et al. 2022a). Bei FMT mit 90g fäkalem Transplantat konnte jedoch kein Unterschied in der Ansprechrate zwischen den Patient*innen mit moderaten und schweren RDS-Symptomen festgestellt werden, vorausgesetzt die Probe wurde in den Dünndarm verabreicht (vgl. El-Salhy/Hatlebakk 2024b).

3.1.3 Intestinales Mikrobiom

Dai et al. (2024) erachten es als sinnvoll, eine mikrobielle Analyse der IM vor und nach der FMT durchzuführen, um so eventuelle Einteilung des RDS auf Basis der mikrobiellen Profile zu erstellen. Dadurch könnten sich Faktoren ableiten lassen, die das Ansprechen auf eine FMT vorhersagen könnten (vgl. Dai et al. 2024).

Im Rahmen einer japanischen Studie, bei der 17 japanische, therapierefraktäre RDS-Patient*innen eine FMT via Koloskopie erhielten, wiesen die Responder*innen eine erhöhte Alpha-Diversität auf und deren IM zeigten deutliche Ähnlichkeiten mit dem der Spender*innen (vgl. Hamazaki et al. 2022). Patient*innen deren Ausgangsmikrobiom bereits eine höhere Diversität aufweist, scheinen eher auf eine FMT anzusprechen. Es scheint also für die FMT förderlich zu sein, ein ähnliches mikrobielles Profil wie ein gesundes Individuum aufzuweisen (vgl. Holvoet et al. 2020).

Bei RDS-Patient*innen, die vor FMT ein geringes Vorkommen von Bakterien der Gattung *Alistipes* aufwiesen, wirkt eine FMT-Therapie eher nicht. Dieses Bakterium könnte in Zukunft einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine FMT darstellen (vgl. El-Salhy et al. 2022).

Hamazaki et al. (2022) konnten beobachten, dass nach der FMT *Akkermansia* und *Neisseria* im Mikrobiom der Responder*innen signifikant erhöht waren, obwohl diese Bakterien im Spenderstuhl nahezu nicht vorhanden waren. Man geht also davon aus, dass sich der therapeutische Effekt der FMT nicht nur darauf beschränkt, dass sich die transferierten Mikrobiota im Darm ansammeln, sondern auch dadurch erfolgt, dass sich die Umgebung im Darm so verändert, dass nützliche Mikroben wachsen können (vgl. Hamazaki et al. 2022). Außerdem ist bei der FMT-Behandlung von nicht CDI-Erkrankungen zu beachten, dass man positive IM etablieren und erhalten möchte und nicht, wie bei der CDI, Krankheitserreger verdrängen will (vgl. Orr 2022).

3.1.4 Applikation

Mit steigender FMT-Dosis erhöhen sich auch die Ansprechraten bei RDS-Patient*innen, was auf eine dosisabhängige Wirksamkeit der FMT bei RDS hindeutet (vgl. El-Salhy et al. 2019; Dai et al. 2024). Unter der Leitung von El-Salhy wurden dazu einige Studien durchgeführt. Eine Dosis von unter 30g zeigte dabei keinen Effekt (vgl. El-Salhy et al. 2021a), 60g FMT waren erfolgreicher als 30g FMT (vgl. El-Salhy et al. 2019), jedoch gab es keinen Anstieg im Ansprechen, wenn die FMT-Dosis auf 90g erhöht wurde. Daraus lässt sich schließen, dass die optimale Dosis zwischen 60 und 90g liegt.

Des Weiteren konnten bei der Einbringung der Stuhlprobe in das distale Duodenum höhere Langzeit-Ansprechraten verzeichnet werden, als bei Einbringen der Stuhlprobe in das Zäkum. Nach drei und sechs Monaten gab es keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den genannten Applikationsarten, wohingegen ein Jahr nach FMT eine Abweichung bemerkbar war (vgl. El-Salhy et al. 2023). Nach zwei Jahren gab es

wiederum eine Evaluation, die zeigte, dass es ein signifikant höheres Ansprechen auf die FMT gibt, wenn sie über den Dünndarm eingebracht wird (vgl. El-Salhy et al. 2024a). Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen auch Rokkas/Hold (2023) in ihrem systematischen Review von RCT zum Thema FMT bei RDS. Hierbei gab es einen klaren Vorteil zu Placebogruppen, wenn die FMT über den oberen Gastrointestinaltrakt appliziert wurde. Die höchste Effektivität konnte hierbei mit 60g fäkalem Transplantat, welches über eine Duodenoskopie eingebracht wurde, verzeichnet werden (vgl. Rokkas/Hold 2023). Man geht davon aus, dass eine FMT in den Dickdarm nur einen passageren Effekt hat. Zusätzlich führte die Einbringung des Transplantats in den Dünndarm zu einer Kolonisation von günstigen Bakterien nach einem Jahr. Dies konnte nach FMT-Therapie in den Dickdarm nicht nachgewiesen werden (vgl. El-Salhy et al. 2023).

Die Kapsel-FMT verzeichnete Erfolge in der CDI-Behandlung, diese Ergebnisse konnten jedoch in der Behandlung des RDS nicht reproduziert werden (vgl. Dai et al. 2024). Diese Annahmen werden durch Studien, wie die von Halkjær et al. (2018) gestützt, da hier eine FMT via Kapsel den primären Endpunkt nach 12 Wochen nicht erreichen konnte. Die Ergebnisse des systematischen Reviews und der Meta-Analyse von Halkjær et al. (2023) weisen auch daraufhin, dass der endoskopische Übertragungsweg, egal ob durch Koloskopie oder Gastroskopie, anderen Applikationsrouten überlegen ist.

Ianiro et al. (2022) kamen in ihrem systematischen Review zu dem Schluss, dass es durch eine FMT über verschiedene Applikationswege zu einer besseren Etablierung der Spender*innenmikrobiota im Darm des*der Patient*in kommt. Zusätzlich deuten ihre Analysen daraufhin, dass das Ausmaß des sogenannten „Engraftments“, also das „erfolgreiche Ansiedeln“ der transplantierten Mikrobiota im Rezipient*innen-Darm, ausschlaggebend für die erlebte klinische Effektivität ist (vgl. Ianiro et al. 2022).

Dementgegen stehen die Analysen von Hartikainen et al. (2024). Diese ergaben, dass ein „Engraftment“ der IM des*der Spender*in zu keiner Symptomverbesserung führt und in keinem Zusammenhang mit der RDS-Symptomatik oder anderen klinischen Parametern steht. Diese Annahmen werden auch durch die Analysen von Browne et al. (2021) unterstützt, da auch sie den Veränderungen der IM nach FMT keine Korrelation mit den klinischen Effekten beimessen konnten.

In Bezug auf die Symptomatik und die Lebensqualität scheint eine wiederholte FMT effektiver zu sein als eine Einmalgabe. Es ergaben sich bei wiederholter Anwendung jedoch keine Auswirkungen auf die Ansprechrate bzw. auf das bakterielle Profil. Die

Autoren stellen deshalb die Frage, ob andere Mikroben, wie Pilze oder Viren, zu dieser Veränderung beitragen könnten (vgl. El-Salhy et al. 2023).

Bei RDS-Patient*innen, die initial auf eine FMT ansprechen, ist eine wiederholte FMT meist auch effektiv. Wohingegen initiale Non-Responder*innen, auch bei erneuter FMT eher kein Ansprechen zeigen. Um den Unterschied in der Effektivität zwischen einmaliger und wiederholter FMT bei RDS klar ausmachen zu können, benötigt es jedoch noch weiterer Forschung (vgl. Dai et al. 2024).

3.1.5 Fäkale Aufbereitung

Wie bereits beschrieben, begünstigen das sofortige Einfrieren des Spender*innenstuhls, das Aufbewahren im gefrorenen Zustand und die anschließende manuelle Aufbereitung kurz vor der Behandlung die Erfolgsrate einer FMT beim RDS (vgl. El-Salhy et al. 2023).

Die Aufbereitung des Donor*innenstuhls bei Umgebungsluft führt zu einer bis zu 12-fachen Verringerung des Gehalts von wichtigen kommensalen Bakterien-Taxa. Wenn die Aufbereitung mittels Mixer erfolgt, wird die Probe vermehrt Sauerstoff ausgesetzt, was schädlicher für sauerstoffempfindliche Bakterien ist, als eine manuelle Aufbereitung.

Durch das Einfrieren kommt es zu einer Reduktion der Gesamtmenge an lebensfähigen Bakterien, die Zusammensetzung veränderte sich jedoch nicht signifikant (vgl. Papanicolas et al. 2019). Die Applikation von gefrorenen bzw. frischen Stuhltransplantaten zeigen bei einer CDI ähnliche Effekte. Auch bei RDS scheinen sie ähnliche Auswirkungen auf den IBS-SSS zu nehmen (vgl. Xu et al. 2019).

3.1.6 Kombinationstherapien und Vorbehandlungen

Orr (2022) verglich in seinem Artikel die Wiederherstellung eines gesunden Darmmikrobioms mit der ökologischen Restaurierung eines gestörten Ökosystems. Dabei ist die Standortvorbereitung ein wichtiger Schritt. Diese ist bei der ökologischen Restaurierung der Ansiedelung von ausgerotteten Spezies vorgeschaltet und beinhaltet Maßnahmen wie die Entfernung konkurrierender Arten. Umgemünzt auf die Sanierung eines gestörten Darmmikrobioms würde dies Interventionen wie eine Antibiotikatherapie oder eine Darmspülung vor FMT beinhalten, um dysbiotische Taxa im Empfänger*innendarm zu reduzieren bzw. zu entfernen (vgl. Orr 2022).

In Übereinstimmung mit dieser Annahme konnten Podlesny et al. (2022) in ihrer Analyse ein erhöhtes „Engraftment“ bei FMT verzeichnen, wenn eine Vorbehandlung mit Antibiotika und einer Darmspülung vor der Therapie stattgefunden hat. Auch laut Halkjær

et al. (2023) könnte sich eine der FMT vorgeschaltete Darmentleerung günstig auf die RDS-Symptomatik auswirken. Holster et al. (2019) verglichen allogene FMT mit autologer FMT via Koloskopie, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden hervorging. Der Transplantation waren eine Darmentleerung und die fäkale Aufbereitung des Spender*innenstuhls vorgeschaltet. Die Ergebnisse ihrer Studie deuten also auch daraufhin, dass die vorgeschaltete Darmentleerung eine Auswirkung auf die RDS-Symptomatik und die Zusammensetzung der IM hat. Außerdem kann dieser Effekt auch auf die fäkale Aufbereitung zurückzuführen sein, so die Autoren (vgl. Holster et al. 2019). Um herauszufinden, ob ein Darmspülung alleine zu einem Neustart der IM führt und so alleinig zu einer signifikanten Symptomverbesserung führen kann, benötigt es noch weitere Studien zu diesem Thema (vgl. Holvoet et al. 2020).

Im Gegensatz zur Darmspülung gibt es bei einer antibiotischen Vorbehandlung Hinweise darauf, dass es zu einem verminderten „Engraftment“ nach FMT kommt (vgl. Singh et al. 2022).

Einen weiteren Faktor den Orr (2022) im Sinne der Vorbereitung auf eine FMT nennt, ist die Ernährung. So könnten verarbeitete Nahrungsmittel oder Nahrungsmittel von minderwertiger Qualität die Effektivität einer FMT mindern, da diese eine unwirtliche Umgebung für günstige Mikrobiota bilden können. Orr vergleicht eine FMT, bei der die Ernährung außer Acht gelassen wird, mit der Wiedereinführung von empfindlichen Arten in ein Ökosystem, ohne die Ursache, die das Eindringen der schädlichen Arten ursprünglich erst ermöglicht hat, zu beseitigen. Außerdem widerspricht dies einem wichtigen Prinzip der ökologischen Restaurierung. Bei dieser ist nämlich eine passive Restaurierung, vergleichbar mit der Vermeidung von fettigen, sehr zuckerhaltigen oder stark verarbeiteten Lebensmitteln, der aktiven Restaurierung, vergleichbar mit einer FMT, vorzuschalten. Da diese Reihenfolge in Studien meist nicht eingehalten bzw. beachtet wird, könnte dies laut Orr ein Grund für die fehlenden Langzeit-Erfolge der FMT bei nicht-CDI-Erkrankungen sein.

Die Ernährung von FMT-Patient*innen genau zu Überwachung ist jedoch nicht einfach, weshalb auch nur wenige Studien die Auswirkungen der Ernährung auf die FMT untersucht haben. Eine der wenigen Studien, die sich damit auseinandersetzt, ist die von Huang et al. (2022). Es wurde hierbei die Auswirkung einer FMT in Kombination mit einer Low-FODMAP-Diät im Vergleich zu alleiniger FMT als Therapieoption bei therapierefraktären IBS-D Patient*innen untersucht. Dabei konnten höhere Ansprechraten

in der Kombinationstherapie als bei alleiniger FMT beobachtet werden. Dieses Ergebnis intensivierte sich über den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Auch die mikrobielle Diversität konnte durch die zusätzliche Low-FODMAP-Diät gesteigert werden, was zu der Annahme führt, dass die Low-FODMAP-Diät die Effektivität einer FMT verstärkt. Jedoch braucht es hierzu auch noch weitere Studien (vgl. Huang et al. 2022).

Herausforderungen der FMT bei RDS

Der FMT bei RDS stehen noch einige Herausforderungen entgegen. Dazu zählt, dass es keine Definition für „das normale Darmmikrobiom“ gibt. Darüber hinaus, ist auch keine eindeutige mikrobielle Signatur bzw. kein eindeutiges Dysbiose-Muster bekannt, welches ein RDS bestätigt oder ausschließt (vgl. Dai et al. 2024). Dies bringen Wu et al. (2024) mit dem Fehlen von Kontrollgruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnizität, Ernährung und durchgemachter Antibiotikatherapie in Verbindung. Zusätzlich könnte die Einteilung des RDS auf Basis der mikrobiellen Eigenschaften dazu beitragen, ein RDS-Dysbiose-Muster zu identifizieren, da die verschiedenen RDS-Subtypen auch unterschiedliche mikrobielle Profile aufweisen, die in Verbindung mit der Pathogenese der Krankheit stehen (vgl. Wu et al. 2024).

Auch mit dem Wissen, wie ein „normales Darmmikrobiom“ aufgebaut ist, ist dieses im ständigen Fluss, da Faktoren wie Stress, Infektionen, Ernährung und Co einen Einfluss auf dessen Zusammensetzung haben (vgl. Dai et al. 2024). Dadurch weisen auch Stuhlspenden ein heterogenes mikrobielles Muster auf, was unmöglich zu einer universellen Effektivität für alle RDS-Subtypen führen kann. Deshalb wäre es nötig, für jeden Subtyp eine eigens passendes Spender*innen Mikrobiom zu identifizieren. So schlagen Wu et al. (2024) im Rahmen von großausgelegten randomisierten kontrollierten Studien vor, ein effektives Darmmikrobiom eines*iner gesunden Spender*in für jeden Subtypen zu identifizieren und möglicherweise so, mehr Effektivität in der FMT-Behandlung zu erzielen.

Diskussion

Die Durchsicht der Literatur zur FMT bei RDS der letzten Jahre zeigt, dass die FMT als Therapieoption für das RDS sowohl vielversprechende Ansätze als auch Limitationen bereithält. Studien, wie die von El-Salhy et al., verdeutlichen, dass die FMT die Symptomatik, Lebensqualität und Dysbiose langfristig verbessern kann, insbesondere bei höheren Transplantatdosen (60-90g), gründlichem Screening der Donor*innen und Verwendung eines*einer „Super-Donor*in“ sowie die Applikation des Transplantats in den Dünndarm.

Dementgegen stehen Arbeiten von Halkjær et al. und Lahtinen et al., welche keinen klaren klinischen Nutzen aus der FMT bei RDS-Patient*innen ziehen konnten, obwohl es zu mikrobiellen Veränderungen kam. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine alleinige Korrektur der Dysbiose, kein sicheres Therapieansprechen mit sich bringt und weitere Faktoren hierbei eine Rolle spielen.

In der herangezogenen Literatur traten wiederholt Faktoren hervor, die das Outcome einer FMT bei RDS positiv beeinflussen zu scheinen. Hierzu zählen das weibliche Geschlecht (vgl. El-Salhy et al. 2022), eine hohe Ausgangsdiversität der IM bei den Patient*innen (vgl. Holvoet et al. 2020) sowie das Vorkommen der Gattung *Alistipes* im Patient*innenmikrobiom (vgl. El-Salhy et al. 2022). Des Weiteren begünstigen der Einsatz eines*einer Superdonor*in (vgl. Wilson et al. 2019), die Verwendung höherer Transplantatdosen (vgl. El-Salhy et al. 2019; Dai et al. 2024), ein endoskopisches Einbringen des Transplantats (vgl. Halkjær et al. 2023), vor allem in den oberen Gastrointestinaltrakt (vgl. Rokkas/Hold 2023; El-Salhy et al. 2024a), das sofortige Einfrieren der Stuhlspende und deren manuelle Aufbereitung kurz vor der Behandlung (vgl. El-Salhy et al. 2023) sowie eine vorbereitende Darmspülung (vgl. Holster et al. 2019; Podlesny et al. 2022; Halkjær et al. 2023) und eine begleitende Low- FODMAP-Diät (vgl. Huang et al. 2022) das Ansprechen eines*einer RDS-Patient*in auf eine FMT.

Die Widersprüche zur Wirksamkeit in der Literatur unterstreichen auch die multifaktorielle Genese des RDS und machen klar, dass es bei der RDS-Therapie ein multimodales Behandlungsmodell benötigt, bei dem Therapien individuell angepasst stattfinden. In Bezug auf die FMT wird der Bedarf einer individualisierten Therapie durch die Beobachtung verdeutlicht, dass die Wirksamkeit bei Männern und Patient*innen mit moderaten Symptomen durch höhere Transplantat-Dosen auf das gleiche Niveau wie bei

Frauen und Patient*innen mit schweren RDS-Symptomen gehoben werden kann (vgl. El-Salhy et al. 2023; El-Salhy/Hatlebakk 2024b).

Halkjær et al. (2023) und Lo et al. (2024) verdeutlichten mit ihren systematischen Reviews und Meta-Analysen, dass sich trotz intensiver Forschung eine einheitliche Schlussfolgerung zur Wirksamkeit der FMT bei RDS schwierig gestaltet. Grund hierfür ist die Heterogenität der Studien und das Fehlen einheitlicher Studienprotokolle, vor allem in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien für Spender*innen und Patient*innen. Zudem werden Faktoren wie die Ernährung und zusätzliche Medikationen sowie die Auswirkung auf extra-gastro-intestinale Symptome selten in die Analyse miteinbezogen und Langzeit-Follow-Ups nicht durchgeführt. Ungeachtet dessen zeichnete sich ab, dass endoskopische Applikationsrouten und hohe methodische Qualität zu besseren Ansprechraten führen. Die zukünftige Forschung zu diesem Thema sollte Subtypen-spezifisch sein, einem standardisiertem Studienprotokoll folgen, welches eine detaillierte Analyse der IM sowohl vor als auch nach der FMT beinhaltet. Zusätzlich sollte auch ein Augenmerk auf Maßnahmen, wie der Darmspülung und der Low-FODMAP-Diät, gelegt werden. Diese Behandlungen stehen nämlich nicht nur im Verdacht in Begleitung der FMT, sondern auch alleinstehend einen positiven Einfluss auf das RDS zu nehmen (vgl. Holster et al. 2019; Huang et al. 2022; Podlesny et al. 2022; Halkjær et al. 2023), was im Hinblick auf die Prinzipien der ökologischen Restaurierung gestörter Ökosysteme nachvollziehbar erscheint (vgl. Orr 2022). Ob sich diese Prinzipien auch auf die Wiederherstellung eines gesundes Darmmikrobioms in der Praxis ummünzen lassen, bedarf noch weiterer Forschung.

Um in Zukunft deutlichere Ergebnisse erzielen zu können, steht die Forschung vor der Aufgabe, Marker für potentielle Non-Responder*innen und potentielle Responder*innen zu identifizieren. Außerdem gilt es noch Mikrobiota ausfindig zu machen, welche ein gesundes Darmmikrobiom charakterisieren und ob es klar definierbar Veränderungen der IM gibt, die zum RDS führen und wenn ja, welche das sind.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die FMT bei RDS einen vielversprechenden Therapieansatz darstellt, vor allem bei individualisierter und kontrollierter Anwendung. Eine der größten Herausforderung, die diese Therapie mit sich bringt, ist, dass die FMT im Gegensatz zu anderen Therapieansätzen von der Zusammensetzung der IM abhängt. Diese wiederum unterliegen einer ausgeprägten Dynamik und können so teils unvorhersehbaren Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen. Um also klare Schlüsse zur Wirksamkeit ziehen zu können, bedarf es noch weiterer, standardisierter Forschung auf diesem Gebiet.

Literaturverzeichnis

- Adriani, Alessandro/Davide Giuseppe Ribaldone/Marco Astegiano/Marilena Durazzo/Giorgio Maria Saracco/Rinaldo Pellicano (2018): Irritable bowel syndrome: the clinical approach, in: *Panminerva Medica*, Bd. 60, Nr. 4, [online] doi:10.23736/s0031-0808.18.03541-3.
- Aguilera-Lizarraga, Javier/Morgane V. Florens/Maria Francesca Viola/Piyush Jain/Lisse Decraecker/Iris Appeltans/Maria Cuende-Estevez/Naomi Fabre/Kim Van Beek/Eluisa Perna/Dafne Balemans/Nathalie Stakenborg/Stavroula Theofanous/Goele Bosmans/Stéphanie U. Mondelaers/Gianluca Matteoli/Sales Ibiza Martínez/Cintya Lopez-Lopez/Josue Jaramillo-Polanco/Karel Talavera/Yeranddy A. Alpizar/Thorsten B. Feyerabend/Hans-Reimer Rodewald/Ricard Farre/Frank A. Redegeld/Jiyeon Si/Jeroen Raes/Christine Breynaert/Rik Schrijvers/Cédric Bosteels/Bart N. Lambrecht/Scott D. Boyd/Ramona A. Hoh/Deirdre Cabooter/Maxim Nelis/Patrick Augustijns/Sven Hendrix/Jessica Strid/Raf Bisschops/David E. Reed/Stephen J. Vanner/Alexandre Denadai-Souza/Mira M. Wouters/Guy E. Boeckxstaens (2021): Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain, in: *Nature*, Bd. 590, Nr. 7844, S. 151–156, [online] doi:10.1038/s41586-020-03118-2.
- Almonajjed, Mhd Bashir/Mahdi Wardeh/Abdallah Atlagh/Abdulrahman Ismaiel/Stefan-Lucian Popa/Flaviu Rusu/Dan L. Dumitrascu (2025): Impact of Microbiota on Irritable Bowel Syndrome Pathogenesis and Management: A Narrative Review, in: *Medicina*, Bd. 61, Nr. 1, S. 109, [online] doi:10.3390/medicina61010109.
- Aroniadis, Olga C/Lawrence J Brandt/Caterina Oneto/Paul Feuerstadt/Alex Sherman/Allan W Wolkoff/Zain Kassam/Rotem Gura Sadovsky/Ryan J Elliott/Shrish Budree/Mimi Kim/Marla J Keller (2019): Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, in: *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 4, Nr. 9, S. 675–685, [online] doi:10.1016/s2468-1253(19)30198-0.
- Aziz, Muhammad Nazirul Mubin/Jaya Kumar/Khairul Najmi Muhammad Nawawi/Raja Affendi Raja Ali/Norfilza Mohd Mokhtar (2021): Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain, in: *Nutrients*, Bd. 13, Nr. 9, S. 3061, [online] doi:10.3390/nu13093061.
- Barbara, Giovanni/Vincenzo Stanghellini/Roberto De Giorgio/Cesare Cremon/Graeme S. Cottrell/Donatella Santini/Gianandrea Pasquinelli/Antonio M. Morselli-Labate/Eileen F. Grady/Nigel W. Bunnett/Stephen M. Collins/Roberto Corinaldesi (2004): Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome, in: *Gastroenterology*, Bd. 126, Nr. 3, S. 693–702, [online] doi:10.1053/j.gastro.2003.11.055.
- Bhinder, Ganive/Javier M Meza-Cardona/Alan Low/Guy Aumais/Gail P Attara/James R Gray (2023): Irritable Bowel Syndrome Patient Experience: A Survey of Patient-Reported Symptoms by Irritable Bowel Syndrome Subtype and Impact on Quality of Life, in: *Journal Of The Canadian Association Of Gastroenterology*, Bd. 6, Nr. 6, S. 219–228, [online] doi:10.1093/jcag/gwad028.
- Bischoff, S C/J Mayer/J Wedemeyer/P N Meier/G Zeck-Kapp/B Wedi/A Kapp/Y Cetin/M Gebel/M P Manns (1997): Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy., in: *Gut*, Bd. 40, Nr. 6, S. 745–753, [online] doi:10.1136/gut.40.6.745.

Black, Christopher J./Alexander C. Ford (2020): Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors, in: *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 17, Nr. 8, S. 473–486, [online] doi:10.1038/s41575-020-0286-8.

Bonaz, Bruno/Thomas Bazin/Sonia Pellissier (2018): The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis, in: *Frontiers in Neuroscience*, Bd. 12, [online] doi:10.3389/fnins.2018.00049.

Borody, Thomas J/Guy D Eslick/Robert L Clancy (2019): Fecal microbiota transplantation as a new therapy: from *Clostridioides difficile* infection to inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and colon cancer, in: *Current Opinion in Pharmacology*, Bd. 49, S. 43–51, [online] doi:10.1016/j.coph.2019.04.017.

Browne, Patrick Denis/Frederik Cold/Andreas Munk Petersen/Sofie Ingdam Halkjær/Alice Højer Christensen/Stig Günther/Lars Hestbjerg Hansen (2021): Engraftment of strictly anaerobic oxygen-sensitive bacteria in irritable bowel syndrome patients following fecal microbiota transplantation does not improve symptoms, in: *Gut Microbes*, Bd. 13, Nr. 1, [online] doi:10.1080/19490976.2021.1927635.

Cammarota, Giovanni/Gianluca Ianiro/Colleen R Kelly/Benjamin H Mullish/Jessica R Allegretti/Zain Kassam/Lorenza Putignani/Monika Fischer/Josbert J Keller/Samuel Paul Costello/Harry Sokol/Patrizia Kump/Reetta Satokari/Stacy A Kahn/Dina Kao/Perttu Arkkila/Ed J Kuijper/Maria J Gt Vehreschild/Cristina Pintus/Loris Lopetuso/Luca Masucci/Franco Scaldaferri/E M Terveer/Max Nieuwdorp/Antonio López-Sanromán/Juozas Kupcinskas/Ailsa Hart/Herbert Tilg/Antonio Gasbarrini (2019): International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice, in: *Gut*, Bd. 68, Nr. 12, S. 2111–2121, [online] doi:10.1136/gutjnl-2019-319548.

Cashman, Michael D./Daniel K. Martin/Sonu Dhillon/Srinivas R. Puli (2015): Irritable Bowel Syndrome: a clinical review, in: *Current Rheumatology Reviews*, Bd. 12, Nr. 1, S. 13–26, [online] doi:10.2174/1573397112666151231110521.

Cenac, Nicolas/Christopher N. Andrews/Marinella Holzhausen/Kevin Chapman/Graeme Cottrell/Patricia Andrade-Gordon/Martin Steinhoff/Giovanni Barbara/Paul Beck/Nigel W. Bunnett/Keith A. Sharkey/José Geraldo P. Ferraz/Eldon Shaffer/Nathalie Vergnolle (2007): Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome, in: *Journal Of Clinical Investigation*, Bd. 117, Nr. 3, S. 636–647, [online] doi:10.1172/jci29255.

Cryan, John F./Kenneth J. O’Riordan/Caitlin S. M. Cowan/Kawaljit Singh Sandhu/Thomas F.S. Bastiaansen/Marcus Boehme/Martín Gabriel Codagnone/Sofia Cussotto/Christine Fülling/Anna V. Golubeva/Katherine E. Guzzetta/Minal Jaggar/Caitríona M. Long-Smith/Joshua M. Lyte/Jason Martin/Alicia Molinero-Perez/Gerard M. Moloney/Emanuela Morelli/Enrique Morillas/Rory O’Connor/Joana S. Cruz-Pereira/Veronica L. Peterson/Kieran Rea/Nathaniel L. Ritz/Eoin Sherwin/Simon Spichak/Emily M. Teichman/Marcel Van De Wouw/Ana Paula Ventura-Silva/Shana E. Wallace-Fitzsimons/Niall P. Hyland/Gerard Clarke/Timothy G. Dinan (2019): The Microbiota-Gut-Brain axis, in: *Physiological Reviews*, Bd. 99, Nr. 4, S. 1877–2013, [online] doi:10.1152/physrev.00018.2018.

Czepiel, Jacek/Mirosław Drózd/Hanna Pituch/Ed J. Kuijper/William Perucki/Aleksandra Mielimonka/Sarah Goldman/Dorota Wultańska/Aleksander Garlicki/Grażyna Biesiada (2019): *Clostridium difficile* infection: review, in: *European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Bd. 38, Nr. 7, S. 1211–1221, [online] doi:10.1007/s10096-019-03539-6.

Dai, Cong/Yu-Hong Huang/Min Jiang (2024): Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: Current evidence and perspectives, in: *World Journal Of Gastroenterology*, Bd. 30, Nr. 16, S. 2179–2183, [online] doi:10.3748/wjg.v30.i16.2179.

Darm und Depression (2021): Thema, [online] <https://s3.eu-west-1.amazonaws.com/public.s3b.spectra.io/docinside/prod/rosenfluh/media/doxmedical/2021/02/Darm-und-Depression.pdf>.

Domingo, Juan José Sebastián (2022): Síndrome del intestino irritable, in: *Medicina Clínica*, Bd. 158, Nr. 2, S. 76–81, [online] doi:10.1016/j.medcli.2021.04.029.

Domingo, Juan José Sebastián/Clara Sánchez Sánchez (2017): From the intestinal flora to the microbiome, in: *Revista Española De Enfermedades Digestivas/Revista Española De Enfermedades Digestivas*, Bd. 110, [online] doi:10.17235/reed.2017.4947/2017.

Drossman, Douglas A./Carolyn Blank Morris/Susan Schneck/Yuming J. B. Hu/Nancy J. Norton/William F. Norton/Stephan R. Weinland/Christine Dalton/Jane Leserman/Shrikant I. Bangdiwala (2009): International Survey of Patients With IBS, in: *Journal Of Clinical Gastroenterology*, Bd. 43, Nr. 6, S. 541–550, [online] doi:10.1097/mcg.0b013e318189a7f9.

El-Salhy, Magdy/Odd Helge Gilja/Jan Gunnar Hatlebakk (2023): Factors affecting the outcome of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome, in: *Neurogastroenterology & Motility*, Bd. 36, Nr. 1, [online] doi:10.1111/nmo.14641.

El-Salhy, Magdy/Odd Helge Gilja/Jan Gunnar Hatlebakk (2024a): Factors underlying the long-term efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome, in: *Microbes And Infection*, Bd. 26, Nr. 8, S. 105372, [online] doi:10.1016/j.micinf.2024.105372.

El-Salhy, Magdy/Odd Helge Gilja/Jan Gunnar Hatlebakk (2023): Increasing the transplant dose and repeating faecal microbiota transplantation results in the responses of male patients with IBS reaching those of females, in: *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, Bd. 59, Nr. 4, S. 391–400, [online] doi:10.1080/00365521.2023.2292479.

El-Salhy, Magdy/Jan Gunnar Hatlebakk (2024b): Factors Underlying the Difference in Response to Fecal Microbiota Transplantation Between IBS Patients with Severe and Moderate Symptoms, in: *Digestive Diseases And Sciences*, Bd. 69, Nr. 4, S. 1336–1344, [online] doi:10.1007/s10620-024-08369-x.

El-Salhy, Magdy/Jan Gunnar Hatlebakk/Odd Helge Gilja/Anja Bråthen Kristoffersen/Trygve Hausken (2019): Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study, in: *Gut*, Bd. 69, Nr. 5, S. 859–867, [online] doi:10.1136/gutjnl-2019-319630.

El-Salhy, Magdy/Trygve Hausken/Jan Gunnar Hatlebakk (2021a): Current status of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome, in: *Neurogastroenterology & Motility*, Bd. 33, Nr. 11, [online] doi:10.1111/nmo.14157.

El-Salhy, Magdy/Anja Bråthen Kristoffersen/Jørgen Valeur/Christina Casen/Jan Gunnar Hatlebakk/Odd Helge Gilja/Trygve Hausken (2021b): Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome, in: *Neurogastroenterology & Motility*, Bd. 34, Nr. 1, [online] doi:10.1111/nmo.14200.

El-Salhy, Magdy/Tarek Mazzawi/Trygve Hausken/Jan Gunnar Hatlebakk (2022): Irritable bowel syndrome patients who are not likely to respond to fecal microbiota transplantation, in: *Neurogastroenterology & Motility*, Bd. 34, Nr. 9, [online] doi:10.1111/nmo.14353.

El-Salhy, Magdy/Tarek Mazzawi/Trygve Hausken/Jan Gunnar Hatlebakk (2022a): The fecal microbiota transplantation response differs between patients with severe and moderate irritable bowel symptoms, in: *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, Bd. 57, Nr. 9, S. 1036–1045, [online] doi:10.1080/00365521.2022.2064725.

El-Salhy, Magdy/Tanisa Patcharatrakul/Sutep Gonlachanvit (2021): Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: An intervention for the 21st century, in: *World Journal Of Gastroenterology*, Bd. 27, Nr. 22, S. 2921–2943, [online] doi:10.3748/wjg.v27.i22.2921.

El-Salhy, Magdy/Renate Winkel/Christina Casen/Trygve Hausken/Odd Helge Gilja/Jan Gunnar Hatlebakk (2022b): Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation, in: *Gastroenterology*, Bd. 163, Nr. 4, S. 982-994.e14, [online] doi:10.1053/j.gastro.2022.06.020.

Enck, Paul/Qasim Aziz/Giovanni Barbara/Adam D. Farmer/Shin Fukudo/Emeran A. Mayer/Beate Niesler/Eamonn M. M. Quigley/Mirjana Rajilić-Stojanović/Michael Schemann/Juliane Schwille-Kiuntke/Magnus Simren/Stephan Zipfel/Robin C. Spiller (2016): Irritable bowel syndrome, in: *Nature Reviews Disease Primers*, Bd. 2, Nr. 1, [online] doi:10.1038/nrdp.2016.14.

Ford, Alexander C./Lucinda A. Harris/Brian E. Lacy/Eamonn M. M. Quigley/Paul Moayyedi (2018): Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 48, Nr. 10, S. 1044–1060, [online] doi:10.1111/apt.15001.

Francis, C. Y./J. Morris/P. J. Whorwell (1997): The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 11, Nr. 2, S. 395–402, [online] doi:10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.

Fuentes, Susana/Els Van Nood/Sebastian Tims/Ineke Heikamp-De Jong/Cajo J F Ter Braak/Josbert J Keller/Erwin G Zoetendal/Willem M De Vos (2014): Reset of a critically disturbed microbial ecosystem: faecal transplant in recurrent *Clostridium difficile* infection, in: *The ISME Journal*, Bd. 8, Nr. 8, S. 1621–1633, [online] doi:10.1038/ismej.2014.13.

Fülling, Christine/Timothy G. Dinan/John F. Cryan (2019): Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus..., in: *Neuron*, Bd. 101, Nr. 6, S. 998–1002, [online] doi:10.1016/j.neuron.2019.02.008.

Gajdács, Márió (2020): Taxonomy and nomenclature of bacteria with clinical and scientific importance: current concepts for pharmacists and pharmaceutical scientists, in: *Acta Pharmaceutica Hungarica*, Bd. 89, Nr. 4, S. 99–108, [online] doi:10.33892/aph.2019.89.99-108.

Gefen, R/J Dourado/S H Emile/A Wignakumar/P Rogers/P Aeschbacher/Z Garoufalia/N Horesh/S D Wexner (2025): Fecal microbiota transplantation for patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials, in: *Techniques in Coloproctology*, Bd. 29, Nr. 1, [online] doi:10.1007/s10151-025-03113-7.

Gough, Ethan/Henna Shaikh/Amee R. Manges (2011): Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection, in: *Clinical Infectious Diseases*, Bd. 53, Nr. 10, S. 994–1002, [online] doi:10.1093/cid/cir632.

Halkjær, Sofie Ingdam/Alice Højer Christensen/Bobby Zhao Sheng Lo/Patrick Denis Browne/Stig Günther/Lars Hestbjerg Hansen/Andreas Munk Petersen (2018): Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study, in: *Gut*, Bd. 67, Nr. 12, S. 2107–2115, [online] doi:10.1136/gutjnl-2018-316434.

Halkjær, Sofie Ingdam/Bobby Lo/Frederik Cold/Alice Højer Christensen/Savanne Holster/Julia König/Robert Jan Brummer/Olga C Aroniadis/Perttu Lahtinen/Tom Holvoet/Lise Lotte Gluud/Andreas Munk Petersen (2023): Fecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis, in: *World Journal Of Gastroenterology*, Bd. 29, Nr. 20, S. 3185–3202, [online] doi:10.3748/wjg.v29.i20.3185.

Hamazaki, Motonobu/Tsunaki Sawada/Takeshi Yamamura/Keiko Maeda/Yasuyuki Mizutani/Eri Ishikawa/Satoshi Furune/Kenta Yamamoto/Takuya Ishikawa/Naomi Kakushima/Kazuhiro Furukawa/Eizaburo Ohno/Takashi Honda/Hiroki Kawashima/Masatoshi Ishigami/Masanao Nakamura/Mitsuhiro Fujishiro (2022): Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan, in: *BMC Gastroenterology*, Bd. 22, Nr. 1, [online] doi:10.1186/s12876-022-02408-5.

Hartikainen, Anna K./Jonna Jalanka/Perttu Lahtinen/Alise J. Ponsero/Tuomas Mertsalmi/Laura Finnegan/Fiona Crispie/Paul D. Cotter/Perttu Arkkila/Reetta Satokari (2024): Fecal microbiota transplantation influences microbiota without connection to symptom relief in irritable bowel syndrome patients, in: *Npj Biofilms And Microbiomes*, Bd. 10, Nr. 1, [online] doi:10.1038/s41522-024-00549-x.

Holster, Savanne/Carl Mårten Lindqvist/Dirk Repsilber/Anne Salonen/Willem M. De Vos/Julia König/Robert J. Brummer (2019): The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study, in: *Clinical And Translational Gastroenterology*, Bd. 10, Nr. 4, S. e00034, [online] doi:10.14309/ctg.0000000000000034.

Holtmann, Gerald J/Alexander C Ford/Nicholas J Talley (2016): Pathophysiology of irritable bowel syndrome, in: *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 1, Nr. 2, S. 133–146, [online] doi:10.1016/s2468-1253(16)30023-1.

Holvoet, Tom/Marie Joossens/Jorge F. Vázquez-Castellanos/Evelien Christiaens/Lander Heyerick/Jerina Boelens/Bruno Verhasselt/Hans Van Vlierberghe/Martine De Vos/Jeroen Raes/Danny De Looze (2020): Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial, in: *Gastroenterology*, Bd. 160, Nr. 1, S. 145-157.e8, [online] doi:10.1053/j.gastro.2020.07.013.

Huang, Hong-Li/Jia-Qi Zhu/Liu-Si Yang/Qiong Wu/Di-Wen Shou/Hui-Ting Chen/Jun Ma/Yong-Qiang Li/Hao-Ming Xu/Yong-Jian Zhou (2022): Fecal Microbiota Transplantation Combined with a Low FODMAP Diet for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Diarrhea, in: *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, Bd. 2022, S. 1–24, [online] doi:10.1155/2022/5121496.

Huang, Kai-Yue/Fengyun Wang/Mi Lv/Xiang-Xue Ma/Xudong Tang/Lin Lv (2023): Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment, in: *World Journal Of Gastroenterology*, Bd. 29, Nr. 26, S. 4120–4135, [online] doi:10.3748/wjg.v29.i26.4120.

Huo, Ran/Benhua Zeng/Li Zeng/Ke Cheng/Bo Li/Yuanyuan Luo/Haiyang Wang/Chanjuan Zhou/Liang Fang/Wenxia Li/Rong Niu/Hong Wei/Peng Xie (2017): Microbiota Modulate Anxiety-Like Behavior and Endocrine Abnormalities in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, in: *Frontiers in Cellular And Infection Microbiology*, Bd. 7, [online] doi:10.3389/fcimb.2017.00489.

Ianiro, Gianluca/Leonardo H. Eusebi/Christopher J. Black/Antonio Gasbarrini/Giovanni Cammarota/Alexander C. Ford (2019): Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 50, Nr. 3, S. 240–248, [online] doi:10.1111/apt.15330.

Ianiro, Gianluca/Michal Punčochář/Nicolai Karcher/Serena Porcari/Federica Armanini/Francesco Asnicar/Francesco Beghini/Aitor Blanco-Míguez/Fabio Cumbo/Paolo Manghi/Federica Pinto/Luca Masucci/Gianluca Quaranta/Silvia De Giorgi/Giusi Desirè

Sciumè/Stefano Bibbò/Federica Del Chierico/Lorenza Putignani/Maurizio Sanguinetti/Antonio Gasbarrini/Mireia Valles-Colomer/Giovanni Cammarota/Nicola Segata (2022): Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases, in: *Nature Medicine*, Bd. 28, Nr. 9, S. 1913–1923, [online] doi:10.1038/s41591-022-01964-3.

Ingrosso, Maria Rosa/Gianluca Ianiro/Judy Nee/Anthony J. Lembo/Paul Moayyedi/Christopher J. Black/Alexander C. Ford (2022): Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 56, Nr. 6, S. 932–941, [online] doi:10.1111/apt.17179.

Jacobs, Jonathan P./Venu Lagishetty/Megan C. Hauer/Jennifer S. Labus/Tien S. Dong/Ryan Toma/Momchilo Vuyisich/Bruce D. Naliboff/Jeffrey M. Lackner/Arpana Gupta/Kirsten Tillisch/Emeran A. Mayer (2023): Multi-omics profiles of the intestinal microbiome in irritable bowel syndrome and its bowel habit subtypes, in: *Microbiome*, Bd. 11, Nr. 1, [online] doi:10.1186/s40168-022-01450-5.

Johannesson, Elisabet/Gisela Ringström/Hasse Abrahamsson/Riadh Sadik (2015): Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects, in: *World Journal Of Gastroenterology*, Bd. 21, Nr. 2, S. 600, [online] doi:10.3748/wjg.v21.i2.600.

Johannesson, Elisabet/Magnus Simrén/Hans Strid/Antal Bajor/Riadh Sadik (2011): Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial, in: *The American Journal Of Gastroenterology*, Bd. 106, Nr. 5, S. 915–922, [online] doi:10.1038/ajg.2010.480.

Johnsen, Peter Holger/Frank Hilpüsch/Jorunn Pauline Cavanagh/Ingrid Sande Leikanger/Caroline Kolstad/Per Christian Valle/Rasmus Goll (2017): Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial, in: *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 3, Nr. 1, S. 17–24, [online] doi:10.1016/s2468-1253(17)30338-2.

Keller, Josbert J./Rogier E. Ooijsaar/Christian L. Hvas/Elisabeth M. Terveer/Simone C. Lieberknecht/Christoph Högenauer/Perttu Arkkila/Harry Sokol/Oleksiy Gridnyev/Francis Mégraud/Patrizia K. Kump/Radislav Nakov/Simon D. Goldenberg/Reetta Satokari/Sergiy Tkatch/Maurizio Sanguinetti/Giovanni Cammarota/Andrey Dorofeev/Olena Gubska/Gianluca Ianiro/Eero Mattila/Ramesh P. Arasaradnam/Shiv K. Sarin/Ajit Sood/Lorenza Putignani/Laurent Alric/Simon M. D. Baunwall/Juozas Kupcinskis/Alexander Link/Abraham G. Goorhuis/Hein W. Verspaget/Cyriel Ponsioen/Georgina L. Hold/Herbert Tilg/Zain Kassam/Ed J. Kuijper/Antonio Gasbarrini/Chris J. J. Mulder/Horace R. T. Williams/Maria J. G. T. Vehreschild (2020): A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group, in: *United European Gastroenterology Journal*, Bd. 9, Nr. 2, S. 229–247, [online] doi:10.1177/2050640620967898.

Khanna, Reena/John K. MacDonald/Barrett G. Levesque (2013): Peppermint Oil for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome, in: *Journal Of Clinical Gastroenterology*, Bd. 48, Nr. 6, S. 505–512, [online] doi:10.1097/mcg.0b013e3182a88357.

Klem, Fabiane/Akhilesh Wadhwa/Larry J. Prokop/Wendy J. Sundt/Gianrico Farrugia/Michael Camilleri/Siddharth Singh/Madhusudan Grover (2017): Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis, in: *Gastroenterology*, Bd. 152, Nr. 5, S. 1042–1054.e1, [online] doi:10.1053/j.gastro.2016.12.039.

Lahtinen, Perttu/Jonna Jalanka/Anna Hartikainen/Eero Mattila/Markku Hillilä/Jari Punkkinen/Jari Koskenpato/Veli-Jukka Anttila/Jyrki Tillonen/Reetta Satokari/Perttu Arkkila (2020): Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 51, Nr. 12, S. 1321–1331, [online] doi:10.1111/apt.15740.

Layer, Peter/Viola Andresen/H. D. Allescher/Stephan C. Bischoff/Martin Claßen/Sigrid Elsenbruch/Michael H. Freitag/Thomas Frieling/Maximilian Gebhard/Miriam Goebel-Stengel/Winfried Häuser/Gerald Holtmann/Jutta Keller/Martin E. Kreis/W Kruis/Jost Langhorst/Petra Lynen Jansen/Ahmed Madisch/Hubert Mönnikes/S Müller-Lissner/Beate Niesler/Christian Pehl/Daniel Pohl/Martin Raithel/G. Röhrig-Herzog/Michael Schemann/Stefan Schmiedel/Juliane Schwille-Kiuntke/Martin Storr/J Preiß/Null Author_Id/Stephan Buderus/Stephan Buderus/Ulrike Ehlert/Mark E Engel/Wolfgang Fischbach/Wolfgang Fischbach/A. Gillessen/Juergen M. Gschossmann/Felix Gundling/Sebastian Haag/Stephan Hollerbach/Stephan Hollerbach/M. Katschinski/M. Katschinski/R. Kuhlbusch-Zicklam/Harald Matthes/Daniela Menge/Daniela Menge/Carsten Posovszky/Rainer Schaefert/Anjona Schmidt-Choudhury/Anjona Schmidt-Choudhury/O. Schwandner/H. Seidl/H. Seidl/Andreas Stengel/Jonas Tesarz/Winfried A. Voderholzer/G Von Boyen/G Von Boyen/Jens Schönfeld/Thilo Wedel/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id/Null Author_Id (2021): Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016, in: *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, Bd. 59, Nr. 12, S. 1323–1415, [online] doi:10.1055/a-1591-4794.

Lewis, S. J./K. W. Heaton (1997): Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time, in: *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, Bd. 32, Nr. 9, S. 920–924, [online] doi:10.3109/00365529709011203.

Li, Chaoping/Yaoyu Ying/Yang Zheng/Xiang Li/Lei Lan (2024): Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, in: *Epidemiology & Public Health, Epidemiology & Public Health*, Bd. 2, Nr. 1, S. 1034, [online] <https://jpublichealth.org/articles/1034.pdf>.

Lo, Shao-Wei/Tsung-Hsuan Hung/Yen-Tsen Lin/Chun-Shen Lee/Chiung-Yu Chen/Ching-Ju Fang/Pei-Chun Lai (2024): Clinical efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis, in: *European Journal Of Medical Research*, Bd. 29, Nr. 1, [online] doi:10.1186/s40001-024-02046-5.

Longo, Susanna/Stefano Rizza/Massimo Federici (2023): Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes, in: *Acta Diabetologica (Print)*, Bd. 60, Nr. 8, S. 1007–1017, [online] doi:10.1007/s00592-023-02088-x.

Mansilla, María José García/María Jesús Rodríguez Sojo/Andrea Roxana Lista/Ciskey Vanessa Ayala Mosqueda/Antonio Jesús Ruiz Malagón/Julio Gálvez/Alba Rodríguez Nogales/María José Rodríguez Sánchez (2024): Exploring Gut Microbiota Imbalance in Irritable Bowel Syndrome: Potential Therapeutic Effects of Probiotics and Their Metabolites, in: *Nutrients*, Bd. 17, Nr. 1, S. 155, [online] doi:10.3390/nu17010155.

Manthey, Carolin F./Hans-Jörg Epple/Klaus-Michael Keller/Christoph Lübbert/Carsten Posovszky/Michael Ramharter/Philipp Reuken/Sebastian Suerbaum/Maria Vehreschild/Thomas Weinke/Marylyn M. Addo/Andreas Stallmach/Ansgar W. Lohse/Rüdiger Adam/Christian Bogdan/Antje Flieger/Fabian Frost/Angelika Fruth/Stefan Hagel/Katrin Katzer/Jens M. Kittner/Gerd Klock/Benno Kreuels/Luise Martin/Jakob Malsy/Harald Matthes/Markus Menges/Mark Oette/Jutta Riemer/Camilla Rothe/Stefan Schmiedel/Volker Schmitz/Peter Walger (2023): S2K-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Aktualisierung S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen, [online] https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0241_S2k_Gastrointestinale_Infektionen_2023-11_1.pdf.

Orr, Matthew R. (2022): The biodiversity dose-response curve translates theory and practice from ecological restoration into research and clinical priorities for fecal microbiota transplantation, in: *Frontiers in Medicine*, Bd. 9, [online] doi:10.3389/fmed.2022.1059148.

Papanicolas, Lito E./Jocelyn M. Choo/Yanan Wang/Lex E.X. Leong/Samuel P. Costello/David L. Gordon/Steve L. Wesselingh/Geraint B. Rogers (2019): Bacterial viability in faecal transplants: Which bacteria survive?, in: *EBioMedicine*, Bd. 41, S. 509–516, [online] doi:10.1016/j.ebiom.2019.02.023.

Peery, Anne F./Colleen R. Kelly/Dina Kao/Byron P. Vaughn/Benjamin Lebwohl/Siddharth Singh/Aamer Imdad/Osama Altayar (2024): AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases, in: *Gastroenterology*, Bd. 166, Nr. 3, S. 409–434, [online] doi:10.1053/j.gastro.2024.01.008.

Podlesny, Daniel/Marija Durdevic/Sudarshan Paramsothy/Nadeem O. Kaakoush/Christoph Högenauer/Gregor Gorkiewicz/Jens Walter/W. Florian Fricke (2022): Identification of clinical and ecological determinants of strain engraftment after fecal microbiota transplantation using metagenomics, in: *Cell Reports Medicine*, Bd. 3, Nr. 8, S. 100711, [online] doi:10.1016/j.xcrm.2022.100711.

Posovszky, Carsten/Thomas F. E. Barth (2020): Der Darm im Fokus des Immunsystems, in: *Der Pathologe*, Bd. 41, Nr. 3, S. 211–223, [online] doi:10.1007/s00292-020-00775-y.

Quraishi, M. N./M. Widlak/N. Bhala/D. Moore/M. Price/N. Sharma/T. H. Iqbal (2017): Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection, in: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Bd. 46, Nr. 5, S. 479–493, [online] doi:10.1111/apt.14201.

Ritchie, J. (1973): Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome, in: *Gut*, Bd. 14, Nr. 2, S. 125–132, [online] doi:10.1136/gut.14.2.125.

Robyn (2024): Bristol stool chart, Continence Foundation Of Australia, [online] <https://www.continence.org.au/bristol-stool-chart#who>.

Rokkas, Theodore/Georgina L. Hold (2023): A systematic review, pairwise meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome, in: *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 35, Nr. 4, S. 471–479, [online] doi:10.1097/meg.0000000000002519.

Rome Foundation (2023): Rome IV criteria - Rome Foundation, Rome Foundation, [online] <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.

Schmulson, Max/Douglas A. Drossman (2017): What is new in Rome IV, in: *Journal Of Neurogastroenterology And Motility*, Bd. 23, Nr. 2, S. 151–163, [online] doi:10.5056/jnm16214.

Schumann, Dania/Dennis Anheyer/Romy Lauche/Gustav Dobos/Jost Langhorst/Holger Cramer (2016): Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic

Review, in: *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, Bd. 14, Nr. 12, S. 1720–1731, [online] doi:10.1016/j.cgh.2016.04.026.

Singh, Prashant/Eric J Alm/John M. Kelley/Vivian Cheng/Mark Smith/Zain Kassam/Judy Nee/Johanna Iturrino/Anthony Lembo (2022): Effect of antibiotic pretreatment on bacterial engraftment after Fecal Microbiota Transplant (FMT) in IBS-D, in: *Gut Microbes*, Bd. 14, Nr. 1, S. 2020067, [online] doi:10.1080/19490976.2021.2020067.

Skonieczna-Żydecka, Karolina/Elżbieta Grochans/Dominika Maciejewska/Małgorzata Szkup/Daria Schneider-Matyka/Anna Jurczak/Igor Łoniewski/Mariusz Kaczmarczyk/Wojciech Marlicz/Maja Czerwińska-Rogowska/Justyna Pełka-Wysiecka/Karolina Dec/Ewa Stachowska (2018): Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women, in: *Nutrients*, Bd. 10, Nr. 12, S. 1939, [online] doi:10.3390/nu10121939.

Steinert, A/K Radulovic/J Niess (2016): Gastro-intestinal tract: The leading role of mucosal immunity, in: *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, [online] doi:10.4414/sm.w.2016.14293.

Storr, Martin (2021): Reizdarmsyndrom - Update 2021 Symptome, Pathophysiologie & Diagnostik, in: *Gastro-News*, Bd. 8, Nr. 5, S. 34–37, [online] doi:10.1007/s15036-021-2395-9.

Temido, Maria José/Margarida Cristiano/Carolina Gouveia/Bárbara Mesquita/Pedro Figueiredo/Francisco Portela (2025): Antidepressants in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, in: *Annals Of Gastroenterology*, [online] doi:10.20524/aog.2025.0962.

Van De Wouw, Marcel/Marcus Boehme/Joshua M. Lyte/Niamh Wiley/Conall Strain/Orla O'Sullivan/Gerard Clarke/Catherine Stanton/Timothy G. Dinan/John F. Cryan (2018): Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations, in: *The Journal Of Physiology*, Bd. 596, Nr. 20, S. 4923–4944, [online] doi:10.1113/jp276431.

Van Nood, Els/Anne Vrieze/Max Nieuwdorp/Susana Fuentes/Erwin G. Zoetendal/Willem M. De Vos/Caroline E. Visser/Ed J. Kuijper/Joep F.W.M. Bartelsman/Jan G.P. Tijssen/Peter Speelman/Marcel G.W. Dijkgraaf/Josbert J. Keller (2013): Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*, in: *New England Journal Of Medicine*, Bd. 368, Nr. 5, S. 407–415, [online] doi:10.1056/nejmoa1205037.

Van Remoortel, Samuel/Hind Hussein/Guy Boeckxstaens (2024): Mast cell modulation: A novel therapeutic strategy for abdominal pain in irritable bowel syndrome, in: *Cell Reports Medicine*, S. 101780, [online] doi:10.1016/j.xcrm.2024.101780.

Vindigni, Stephen M./Christina M. Surawicz (2017): Fecal microbiota transplantation, in: *Gastroenterology Clinics Of North America*, Bd. 46, Nr. 1, S. 171–185, [online] doi:10.1016/j.gtc.2016.09.012.

Wang, Jiunn-Wei/Chao-Hung Kuo/Fu-Chen Kuo/Yao-Kuang Wang/Wen-Hung Hsu/Fang-Jung Yu/Huang-Ming Hu/Ping-I. Hsu/Jaw-Yuan Wang/Deng-Chyang Wu (2019): Fecal microbiota transplantation: Review and update, in: *Journal Of The Formosan Medical Association*, Bd. 118, S. S23–S31, [online] doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011.

Weerts, Zsa Zsa R. M./Lisa Vork/Zlatan Mujagic/Daniel Keszthelyi/Martine A. M. Hesselink/Joanna Kruimel/Carsten Leue/Jean W.M. Muris/Daisy M. A. E. Jonkers/Ad A. M. Masclee (2019): Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome, in: *Neurogastroenterology & Motility*, Bd. 31, Nr. 8, [online] doi:10.1111/nmo.13629.

Weston, Allan P./Wendy L. Biddle/Paramjit S. Bhatia/Philip B. Miner (1993): Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome, in: *Digestive Diseases And Sciences*, Bd. 38, Nr. 9, S. 1590–1595, [online] doi:10.1007/bf01303164.

Wilson, Brooke C./Tommi Vatanen/Wayne S. Cutfield/Justin M. O’Sullivan (2019): The Super-Donor phenomenon in fecal microbiota transplantation, in: *Frontiers in Cellular And Infection Microbiology*, Bd. 9, [online] doi:10.3389/fcimb.2019.00002.

Wu, Min/Tian Tian/Qiang Mao/Tao Zou/Chan-Juan Zhou/Jing Xie/Jian-Jun Chen (2020): Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice, in: *Translational Psychiatry*, Bd. 10, Nr. 1, [online] doi:10.1038/s41398-020-01038-3.

Wu, Youhe/Yuetong Li/Qi Zheng/Lanjuan Li (2024): The Efficacy of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, in: *Nutrients*, Bd. 16, Nr. 13, S. 2114, [online] doi:10.3390/nu16132114.

Xu, Dabo/Vincent L. Chen/Calen A. Steiner/Jeffrey A. Berinstein/Shanti Eswaran/Akbar K. Waljee/Peter D.R. Higgins/Chung Owyang (2019): Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, in: *The American Journal Of Gastroenterology*, Bd. 114, Nr. 7, S. 1043–1050, [online] doi:10.14309/ajg.00000000000000198.

Yuan, Yang/X. Wang/Shengping Huang/Hao Wang/Guo-Ming Shen (2023): Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships, in: *Gut Microbes*, Bd. 15, Nr. 2, [online] doi:10.1080/19490976.2023.2263209.

Zheng, Cihua/Yuchun Zhong/Wenming Zhang/Zhuoya Wang/Haili Xiao/Wenjun Zhang/Jian Xie/Xiaogang Peng/Jun Luo/Wei Xu (2023): Chlorogenic Acid Ameliorates Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome by Regulating Extracellular Vesicles of Gut Microbes, in: *Advanced Science*, Bd. 10, Nr. 28, [online] doi:10.1002/advs.202302798.

Hilfsmittelverzeichnis

Digitale Hilfsmittel

Scribbr – benützt und Quellen zu zitieren und zur Erstellung des Literaturverzeichnisses

Verwendung von generativen KI-Tools

Zur sprachlichen Optimierung des Textes und zur gezielten Quellensuche wurde folgendes

Tool verwendet:

- ChatGPT (GPT-5.2.)
- OpenAI
- Jänner-Februar 2026
- <https://chatgpt.com/>