

Reizdarmsyndrom: Welche Rolle spielen Darmflora und Probiotika?

H. Krammer¹ und P. Enck²

¹Praxis für Gastroenterologie und Ernährungsmedizin, End- und Dickdarmzentrum Mannheim, ²Klinik für Innere Medizin VI (Psychosomatik), Universitätsklinikum Tübingen

Schlüsselwörter

Reizdarmsyndrom – Probiotika – Darmflora – Obstipation – Meteorismus

Key words

intestinal flora – probiotics – irritable bowel syndrome – post-infectious IBS – constipation

Reizdarmsyndrom: Welche Rolle spielen Darmflora und Probiotika?

Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den häufigsten gastroenterologischen Krankheitsbildern mit einer Prävalenz in Deutschland von ca. 12,5% [28]. Charakterisiert wird das Reizdarmsyndrom durch abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Flatulenz, sowie eine veränderte Stuhlfrequenz und -konsistenz, wobei zwischen den verschiedenen Fachdisziplinen, die Patienten mit Reizdarmsyndrom sehen und behandeln (Hausärzte, Gastroenterologen, Psychosomatiker), keine Einigkeit über die klinische Definition besteht [14]. Darüber hinaus existieren bisher weder spezifische strukturelle noch biochemische Marker, die unter Verwendung routinemäßiger Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden konnten [26]. Die Behandlung des Reizdarmsyndroms orientiert sich daher bislang ausschließlich an den im Vordergrund stehenden Symptomen (Schmerz, Obstipation, Diarrhö, Meteorismus). Befunde aus den letzten Jahren deuten darauf hin, dass entzündliche Prozesse, die ihrerseits vor allem durch Bakterien verursacht sind, an der Pathogenese des Reizdarmsyndroms beteiligt sein könnten. Das sogenannte "post-infektiöse Reizdarmsyndrom" stellt daher zurzeit die einzige klinische Subpopulation des Reizdarmsyndroms dar, bei der eine spezifische Pathogenese gezeigt worden ist und bei der daher vermutet werden kann, dass zukünftig auch eine spezifische und gezielte Therapie zu erwarten ist. Die aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit von Probiotika auf Symptome des Reizdarmsyndroms werden hier begutachtet und kritisch bewertet.

Irritable bowel syndrome: Which role play intestinal flora and probiotics?

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disorders. In Germany the prevalence is 12.5%. IBS is characterized by abdominal pain, bloating and flatulence, and is accompanied by altered stool frequency and consistency. But there are

various definitions in the different specialties. To date, no specific structural or biochemical markers have been identified which could be detected using routine test methods. The treatment is according to the predominant symptom into pain-predominant, constipation-predominant, diarrhoea-predominant (alternating constipation and diarrhoea are also possible) and bloating- and gas-predominant types. There are recent findings, that gastrointestinal infections can cause the so called post-infectious IBS. This is a separate IBS-population with a specific pathogenesis and options for treatment. In several studies proof could be supplied that specific probiotics relieve the symptoms and the course of irritable bowel syndrome. The aim of this paper is a critical review of studies about the effect of probiotics on the symptoms in irritable bowel syndrome.

Störung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom

Verschiedene Untersuchungsergebnisse der vergangenen Jahre legen nahe, dass eine bakterielle Darminfektion zumindest bei einem Teil der Reizdarmsyndrom-Patienten als Auslöser der Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann.

Zwei Metaanalysen [23, 69] berichten von bislang 9 epidemiologischen "Feldstudien" (Tab. 1), in denen größere Kohorten von Patienten nach einer bakteriellen Enteritis nachuntersucht wurden und in denen sich zeigte, dass bis zu 30% der Betroffenen Symptome eines Reizdarmsyndroms entwickelten. Ausgelöst wurde diese Serie von Untersuchungen jedoch durch eine eher zufällige Beobachtung in einem britischen Altersheim: 12 Monate nach Salmonellen-Infektion waren 12 von 38 Betroffenen nach wie vor symptomatisch, obwohl kein Erreger mehr nach-

Tab. 1. Prospektive Studien zur Inzidenz des Reizdarmsyndroms nach bakterieller Gastroenteritis (nach [40]).

Autor	Jahr	Lit.	Kontrollgruppe	Keimexposition	Follow-up (Monate)	Diagnose-Kriterien	Inzidenz des RDS (%)	Land
McKendrick	1994	42	keine	Salmonella	12	Rom-I	12/38 (32%)	UK
Gwee	1996	20	keine	Shigella, Campylobacter, Salmonella	12	Rom-I	22/109 (20%)	UK
Neal	1997	48	keine	Bakterielle Gastroenteritis	6	Modif. Rom-I	23/366 (6%)	UK
Gwee	1999	21	keine	Gastroenteritis	6	Klinisch erfasst	9/86 (11%)	UK
Rodrigues	1999	58	paarig	Bakterielle Gastroenteritis	12	Ärztliche Diagnose	12/318 (4%)	UK
Ilnyckj	2003	29	Nicht-infizierte	Reisediarrhöe	3	Rom-I	2/48 (4%)	Kanada
Dunlop	2003	11	keine	wahrscheinlich Campylobacter	3	Rom-I	103/747 (14%)	UK
Parry	2003	55	Matched pairs	Campylobacter, Salmonella	3 – 6	Rom-II	18/128 (14%)	UK
Wang	2004	73	Nicht-infizierte	Shigella	12, 24	Rom-II	24/295 (8%)	China
Okhuysen	2004	52	keine	Reisediarrhöe	6	Rom-II	6/61 (10%)	USA
Ji	2005	30	Nicht-infizierte	wahrscheinlich Shigella	12, 36	Mod. Rom-I und II	15/143 (11%)	Korea
Mearin	2005	44	Nicht-infizierte	wahrscheinlich Salmonella	3, 6, 12	Rom-II	27/467 (6%)	Spanien
Marshall	2006	39	Nicht-infizierte	Verdacht auf E. coli-Infektion	24 – 36	Rom-I	417/1368 (31%)	Kanada
Bargonkoar	2006	4	keine	jegliches bakterielles Pathogen	3	Manning & Rom I	7/191 (4%)	Kanada
Moss-Morri	2006	47	Mononucleosis	Campylobacter	3, 6	Rom-I und II	59/592 (10%)	Neuseeland
Stermer	2006	67	Nicht-infizierte	Reisediarrhöe	6	Rom-II	16/118 (14%)	Israel
Marshall	2007	40	Nicht-infizierte	wahrscheinlich viral	3, 6, 12, 24	Rom-I	15/92 (16%)	Kanada
Spence	2007	64	keine	Campylobacter	3,6	Rom-I und II	63/620 (10%)	Neuseeland

weisbar war und die Patienten vor der Infektion nicht unter gastrointestinalen Beschwerden gelitten hatten und auch generell nicht außergewöhnlich anfällig für Infektionen waren [42]. Risikofaktoren für dieses seitdem "post-infektiöse Reizdarmsyndrom" (PI-RDS) genannte Krankheitsbild sind die Dauer und Schwere der Erkrankung, weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und das Vorliegen psychometrischer Auffälligkeiten bereits bei der Darminfektion [20]. In dem bislang größten und am besten dokumentierten endemischen Ereignis sind im Jahre 2000 von über 4.000 Einwohnern eines Ortes in Kanada (Walkerton, ON) 1.368 an einer Gastroenteritis infolge einer *E.-coli*-Verseuchung des Trinkwassers erkrankt, es gab sogar 7 Todesfälle. Nach 2 Jahren hatten 10,1% der

Kontrollen (Einwohner des Ortes ohne direkte Keimexposition), aber 27 – 36% der Personen mit einer Infektion Symptome eines Reizdarmsyndroms (Erhöhung des Risikos um den Faktor 4.8) [39]. Ein vergleichbar dramatisches Ereignis fand im Jahre 2002 in Spanien statt: Von 9.000 Einwohnern des Ortes Torroella de Mongri in Katalonien infizierten sich mehr als 1.200 mit Salmonellen, und nach einem Jahr war die Prävalenz des Reizdarmsyndroms in dieser Population mehr als 10-fach erhöht [44].

Die am häufigsten identifizierten Kulturen, die zu einem post-infektiösen Reizdarmsyndrom geführt haben, sind *Campylobacter*-Spezies [70], *Salmonella*-Spezies [56, 55] und *Shigellen* [73], aber auch *Trichinellen* [63]. In den meisten Fällen sind die Keime

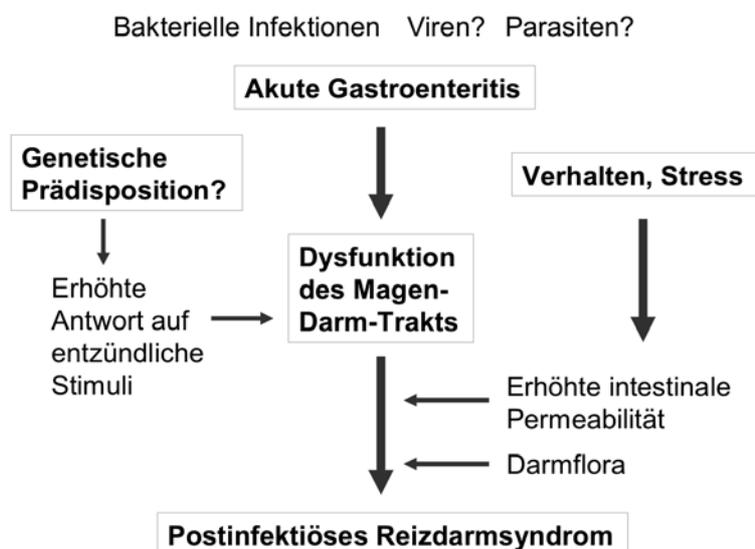


Abb. 1. Theorie zur Ätiopathogenese des post-infektiösen Reizdarmsyndroms.

unbekannt, und dies trifft auch für die Vielzahl der Fälle einer bakteriellen Reisediarrhö zu [52]. Eine Lamblien-Infektion führte nicht nur zum Reizdarmsyndrom, sondern auch zu funktionellen Beschwerden im oberen Magen-Darm-Trakt (funktionelle Dyspepsie, FD) [10], so dass es auch möglich scheint, in der Zukunft einen Zusammenhang zwischen einer *Helicobacter*-Infektion und der funktionellen Dyspepsie neu zu formulieren. Auch bakterielle Infektionen ohne direkte Darmbeteiligung können zum Reizdarmsyndrom führen [43].

Die Mechanismen, welche diese Symptome auslösen, sind noch nicht geklärt, wobei eine akute *Campylobacter*-Enteritis und ein daraus resultierendes Reizdarmsyndrom mit einer erhöhten Konzentration an entero-endokrinen Zellen, T-Lymphozyten und einer erhöhten Permeabilität im Darm assoziiert sind [67, 70]. Möglicherweise reagieren die Reizdarmsyndrom-Patienten vom post-infektiösen Typ auch aufgrund einer genetischen Prädisposition immunologisch heftiger als diejenigen Enteritis-Patienten, die kein Reizdarmsyndrom entwickeln [65] (Abb. 1).

Eine veränderte intestinale Mikroflora, in der potenziell pathogene Bakterien der physiologischen Darmflora quantitativ überlegen sind, kann das Auftreten von Darminfektionen sowie anderer gastrointestinaler Beschwerden (Flatulenz, Meteorismus u.a.) begünstigen [34]. Im Rahmen einer plazebokontrollierten Anwendungsbeobachtung konnten bei Reiz-

darmsyndrom-Patienten unter westlicher Standardernährung hohe Gasexkretionen (vor allem Wasserstoff) gemessen werden, die auf eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora hindeuten. Die daraus resultierenden Symptome (Meteorismus, Flatulenz) konnten durch eine gezielte Diät (keine Getreideprodukte außer Reis, Milch- durch Sojaprodukte ersetzt, keine Hefeprodukte, Zitrusfrüchte, koffeinhaltigen Getränke und kein Tafelwasser) deutlich vermindert werden [34]. In einer weiteren Studie mit Diarrhö-dominanten Reizdarmsyndrom-Patienten zeigte sich, dass deren fäkale Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich niedriger war [71]. Ebenfalls konnte eine Darmflora arm an Coliformen, Laktobazillen und Bifidobakterien (Bakterien der physiologischen Darmflora) und reich an Anaerobiern, *Bacterioides*-Spezies und *E.-coli*-Bakterien nachgewiesen werden [1, 68]. Obwohl diese Ergebnisse auf einen möglichen Stellenwert einer probiotischen Therapie des Reizdarmsyndroms durch eine Modulation der Darmflora hinweisen, muss beachtet werden, dass die oben beschriebenen Analysen methodisch teilweise schwer reproduzierbar sind und auf größere klinische Stichproben übertragbar sind.

Probiotische Beeinflussung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom

In den vergangenen 5 Jahren ist die Zahl der klinischen Studien, die sich mit dem Einfluss von Probiotika auf Symptome und Beschwerden bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom befassen, dramatisch angestiegen. Einen Überblick über die Studienlage geben die Tabellen 2 (unkontrollierte Studien) und 3 (kontrollierte Studien). Weitere Studien haben sich mit der Behandlung der chronischen Obstipation befasst – sie werden weiter unten diskutiert.

Wie sich zeigt, reicht das Spektrum der zur Reizdarmsyndrom-Behandlung eingesetzten Probiotika weit und umfasst vielfach auch Kombinationen von probiotischen Mikroorganismen. Im Folgenden sollen die wichtigsten dieser Keime und der ihnen unterstellte Wirkmechanismus kurz vorgestellt werden

Tab. 2. Unkontrollierte ("open label" = Anwenderbeobachtung) Studien zur Behandlung des Reizdarmsyndroms.

Autor	Jahr	Lit.	Stamm	N	Dauer	Ergebnis
Krammer	2006	36	E. coli Nissle	3.807	12 W	positiv
Colecchia	2006	8	B.long	636	> 36 T	positiv
Fan	2006	16	L, B und Ent mix	85	4 W	positiv
Fanigliulo	2006	17	Rifaximin ± B.long	70	2 M	positiv
Bittner	2007	2	Pro- and Prebiotics*	25	1 J	positiv

*keine Angabe, welche Stämme in der Mixtur enthalten sind.

Tab. 3. Kontrollierte Studien zur Behandlung des Reizdarmsyndroms 1989 – 2007.

Autor	Jahr	Lit.	Stamm	Typ	N	Dauer	Ergebnis
Gade	1989	18	Strept.faecium	RDBPK	54	4 W	positiv
Halpern	1996	22	L.acid	RDBPK	18	4 W	positiv
O`Sullivan	2000	54	L.GG	RDBPK	25	8 W	negative
Noebaek	2000	51	L.plant	RDBPK	60	4 W	negativ
Niedzielin	2001	49	L.plant	RDBPK	40	4 W	positive
Sen	2002	61	L.plant	RDBPK	12	4 W	negativ
Kim	2003	32	VSL#3	RDBPK	25	8 W	positiv
Saggiaro	2004	60	L.plant + B.breve	RPK	50	4 W	positiv
Tsuchiya	2004	72	L.acid, L.helv, B.	EBPK	68	12 W	positiv
Niv	2005	50	L.reut	RDBPK	39	6 M	negativ
Bittner	2005	2	Pro- und Prebiotics*	RDBPK	25	2 W	positiv
Kim	2006	33	VSL# 3	RDBPK	48	8 W	positiv
O`Mahony	2005	53	L.saliv oder B.infant	RDBPK	70	8 W	positiv, nur bifido
Kajande	2005	31	L.rham, B.breve, mix	RDBPK	103	6 M	positiv
Whorwell	2006	74	B.infant	RDBPK	363	4 W	positiv
Guyonnet	2007	19	B.animal	RDBPK	267	6 W	positiv

*keine Angabe, welche Stämme in der Mixtur enthalten sind.

Lactobacillus plantarum

Zu den am besten untersuchten Keimen der Laktobazillus-Gruppe gehört der *Lactobacillus plantarum*. Zwei doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Symptome des Reizdarmsyndroms [9, 61], eine davon [61] mit einer Kombination dieses Keims mit dem *L. breve*, zwei weitere [51, 61] zeigten demgegenüber nur geringe bis keine Effekte, zum Beispiel nur eine Wirkung auf die Blähungen (50% in der Verum- gegenüber 18% in der Plazebogruppe) [51]. Allen Studien ist eigen,

dass sie relativ kleine Stichproben randomisiert haben, so dass die a-priori-Chancen einer hohen Plazebo-Response und eines geringen Medikamenteneffekts sehr groß sind [12]. Untersuchungen zu Wirkmechanismen dieses Keims liegen bislang nicht vor.

Lactobacillus acidophilus

In einer kleinen randomisierten, doppelblinden, Cross-over-Studie konnte ein signifikanter therapeutischer Effekt von *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®) auf abdominale

Schmerzen, Meteorismus, Anzahl und Konsistenz der Stühle, Vorhandensein von Mukus im Stuhl sowie den Allgemeinzustand nachgewiesen werden. Hypothesen zum Wirkmechanismus von *Lactobacillus acidophilus* beschreiben die Autoren nicht [22].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 5 probiotische Stämme am Mausmodell und in der Zellkultur auf ihre Wirksamkeit auf Schmerzrezeptoren untersucht. *L. acidophilus* NCFM führte zu einer signifikanten Expression von CNR2 mRNA und zu einem anhaltenden Anstieg der OPRM1-mRNA-Expression. Die Wirkung hatte das gleiche Ausmaß wie das der Positivkontrolle (Morphium). Damit könnte die signifikante Schmerzreduktion beim RDS erklärt werden [59].

Lactobacillus GG

Lactobacillus GG ist mehreren Studien zufolge therapeutisch effektiv bei antibiotika-assoziierten Diarrhö, Rotavirus-Infekten, Reisediarrhö und Kurzdarmsyndrom. Bei Reizdarmsyndrom-Patienten führte *Lactobacillus GG* zu einer Verringerung von unformierten Stühlen. Weitere Symptome (Schmerzen, Flatulenz, u.a.) wurden nicht positiv beeinflusst [54].

Lactobacillus reuteri ATCC 55730

Die 6-monatige Gabe einer täglichen Kapsel mit *Lactobacillus reuteri ATCC 55730* erbrachte keinen signifikanten Vorteil bezogen auf typische Reizdarmsyndrom-Symptome und die Lebensqualität gegenüber Placebo bei 39 RDS-Patienten. Die Autoren folgern, dass der starke Placeboeffekt und die heterogene Patientenauswahl ein klareres Ergebnis verhinderten [50].

Lactobacillus salivarius UCC4331 versus Bifidobacterium infantis 35624

Reizdarmsyndrom-Patienten erhielten über 8 Wochen entweder eine fermentierte Milch, angereichert mit *Lactobacillus saliva-*

rius UCC4331, Bifidobacterium infantis 35624 oder Placebo. Lediglich *B. infantis 35624* bewirkte eine signifikante Reduktion abdomineller Symptome (Schmerz, Meteorismus, Flatulenz) im Vergleich zu Placebo. Die Stuhlfrequenz und -konsistenz blieb in allen 3 Gruppen unverändert.

Zusätzlich wurde vor und nach der Intervention anhand von Blutproben das Verhältnis zwischen den Zytokinen IL-10 und IL-12 gemessen. Vor Intervention wiesen die Reizdarmsyndrom-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein abnormales IL-10/IL-12-Verhältnis auf, welches auf einen proinflammatorischen Th1-Zustand hindeutet. Nach Intervention mit *Bifidobacterium infantis 35624* erreichten die Patienten ein IL-10/IL-12-Verhältnis, das mit demjenigen der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar war. Dieses Ergebnis legt einen immunmodulierenden Effekt von *B. infantis 35624* beim Reizdarmsyndrom nahe. In den anderen beiden Therapiegruppen wurde kein signifikanter Effekt beobachtet [53].

Bifidobacterium infantis 35624

In der bislang größten Studie bei 362 Frauen mit Reizdarmsyndrom zeigte sich, dass *Bifidobacterium infantis 35624* in einer spezifischen Dosis von 1×10^8 cfu/ml den anderen Dosen (1×10^6 , 1×10^8 , 1×10^{10} cfu) und der Gabe von Placebo nach insgesamt 4-wöchiger Einnahme signifikant überlegen war in Bezug auf die beobachteten Symptome wie abdominale Schmerzen, Flatulenz, Meteorismus und Stuhlproblemen. Betrachtet man die verschiedenen Subtypen des Reizdarmsyndroms getrennt voneinander, so zeigen sich die stärksten Verbesserungen in der Gruppe des Diarrhö-Typs, insbesondere im Punkt der Zufriedenheit mit den Stuhlgewohnheiten [74].

Bifidobacterium animalis DN-173 010

In einer kürzlichen, kontrollierten Studie wurden 267 Patienten mit Reizdarmsyndrom über 6 Wochen mit *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (Activia®) oder Placebo behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Verbes-

serung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe. Blähungen und abdominale Schmerzen reduzierten sich signifikant gegenüber dem Ausgangswert, wobei der Grad der Verbesserung nach 3 Wochen in der Probiotikagruppe stärker ausgeprägt war als in der Placebogruppe. In einer Subgruppe von Patienten mit weniger als 3 Stuhlgängen pro Woche zeigte sich bereits nach einer Woche eine signifikante Steigerung der Stuhlfrequenz im Vergleich zur Placebogruppe. Darüber hinaus verbesserte das Probiotikum die Verdauungsbeschwerden bei den Probanden dieser Subgruppe signifikant im Vergleich zur Placebogruppe [19].

Streptococcus faecium

Eine *Streptococcus-faecium*-Kultur bewirkte bei 54 Patienten mit einem Reizdarmsyndrom vom Obstipations-, Diarrhö-, Schmerz- oder Meteorismus-Typ einen signifikanten klinischen Effekt. Dieser Effekt wurde gemessen anhand der Häufigkeit von abdominalen Symptomen, spezifischen Fragebögen und der allgemeinen Beurteilung der betreuenden Ärzte vor der Intervention sowie nach 2 und nach 4 Wochen der Interventionsphase [18].

Kombinationspräparate

Häufiger als der Einsatz einzelner bakterieller Stämme ist die Kombination verschiedener Stämme, obwohl der Grund für diese Kombinationsgabe in der Regel in den Arbeiten nicht diskutiert wird; es gibt sogar einzelne Kombinationspräparate industrieller Herkunft, bei denen die Zusammensetzung gar nicht berichtet wird [2].

Enterococcus faecalis – Escherichia coli

In einer bereits 1988/1989 durchgeführten, aber erst 2008 veröffentlichten doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studie [14] wurde bei 297 Reizdarmsyndrom-Patienten eine Mischung aus inaktivierten *E.-coli*- und *Enterococcus-faecalis*-Zellen und -Zellfrag-

menten (Symbioflor®) oder Placebo verabreicht. Nach 8 Wochen hatten signifikant mehr Patienten unter Verum eine Symptombesserung (68,5%) als unter Placebo (37,8%), und die Symptombesserung trat unter Verum signifikant früher als unter Placebo ein (nach 5,4 bzw. > 9 Wochen). Die NNT (number needed to treat = Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit im Verum-Arm einer mehr als gebessert bezeichnet werden kann als im Placebo-Arm der Studie) war mit 3,27 (95% CI: 2,41 – 5,05) sehr gering.

In einer bislang nur als Abstract veröffentlichten Studie mit vitalen *E.-coli*-Zellen [13] erhielten 298 Patienten mit Reizdarmsyndrom doppelblind entweder das Probiotikum oder Placebo; auch in dieser Studie war die Wirksamkeit der Behandlung hoch. Die Tatsache, dass sowohl aktive wie inaktive Bakterienstämme klinisch vergleichbar wirksam sind, deutet darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit nicht über die Interaktion der "neuen" Bakterien mit der vorhandenen Darmflora erfolgt, sondern über eine induzierte, vermutlich immunologische Reaktion des Wirts.

Bifidobakterium – Laktobazillus – Enterokokkus

In einer unkontrollierten Studie zeigten Reizdarmsyndrom-Patienten nach 4 Wochen mit einer Kombination aus Bifidobakterien, Laktobazillen und Enterokokken eine Verbesserungsrates bei Reizdarmsyndrom-assoziierten Beschwerden von 56,8% in der dritten Woche und von 74,3% in der vierten Woche. Besonders die abdominalen Schmerzen und die Dringlichkeit des Stuhlgangs besserten sich. Die Stuhluntersuchung zeigte keine spezielle Keimverteilung bei Reizdarmsyndrompatienten [16].

Lactobacillus rhamnosus GG – Lactobacillus rhamnosus LC705 – Bifidobacterium breve Bb99 – Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii JS

In einer Langzeitstudie über 6 Monate erhielten 103 Reizdarmsyndrom-Patienten ent-

Tab. 4. Studien zur probiotischen Behandlung der Obstipation.

Autor	Jahr	Lit.	Stamm	Typ	N	Dauer	Ergebnis
Möllenbrink	1994	46	<i>E.coli Nissle</i>	RDBPK	70	8 W	positiv
Bruckschen	1994	6	<i>E.coli Nissle</i>	unkontrolliert	108	12 W	positiv
Koebnick	2003	35	<i>L.casei</i> Shirota	RDBPK	70	4 W	positiv
Marteau	2003	41	<i>B. animalis</i> DN-173 010	RDBK	44	10 T	positiv
Meance	2001	45	<i>B. animalis</i> DN-173 010	RDBK	50	2 W	positiv
Schlieger	2006	62	<i>L. casei</i> shirota	RDBK	22	4 W	positiv

weder die Probiotika-Mischung oder Plazebo in Kapselform. Während des letzten Monats der Einnahme vermerkten die Patienten der Verumgruppe signifikant weniger gastrointestinale Symptome (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Flatulenz, Darmgeräusche) im Vergleich zur Plazebogruppe. Hinsichtlich der Stuhlgewohnheiten konnten in der Diarrhö-Gruppe keine Veränderungen nachgewiesen werden; in der Obstipations-Gruppe konnte ein Trend zur Erhöhung der Stuhlfrequenz festgestellt werden [31].

VSL#3

Zwei kontrollierte Studien aus der gleichen Arbeitsgruppe [32, 33] zeigten bei Reizdarmsyndrom-Patienten eine begrenzte Wirksamkeit durch die Gabe eines probiotischen Mischpräparats ("VSL#3"), bestehend aus *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*: Mit Ausnahme einer signifikanten Reduktion von Meteorismus bewirkte VSL#3 keine positiven Veränderungen auf weitere untersuchte gastrointestinale Symptome (abdominale Schmerzen, Stuhl drang) [32]. In der zweiten Studie wurde der Effekt von VSL#3 auf das Reizdarmsyndrom vom Meteorismus-Typ untersucht. Die Einnahme von VSL#3 führte zu einer Verringerung der Flatulenz, wiederum wurden die anderen gastrointestinalen Symptome (Aufgeblähtsein, abdominelle Schmerzen und stuhlgangbezogene Beschwerden) nicht beeinflusst.

Szintigrafisch konnte gezeigt werden, dass VSL#3 die Kolontransitzeit signifikant gegenüber Plazebo verbessert hat, ohne allerdings die Darmfunktion zu beeinflussen [33].

Probiotische Beeinflussung der Darmflora bei Obstipation

Nur wenige Studien haben bislang die Wirksamkeit probiotischer Präparate auf die chronische Obstipation untersucht (Tab. 4).

E. coli

In einer 9-wöchigen, plazebokontrollierten Doppelblindstudie konnte die Wirksamkeit lebensfähiger Bakterien eines *Escherichia-coli*-Stammes, *E. coli* Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®), auf Stuhlfrequenz, -konsistenz und Verträglichkeit bei chronisch Obstipierten belegt werden [46]. Im Rahmen einer randomisierten, offenen, vergleichenden Therapiestudie zeigte sich *E. coli* Stamm Nissle 1917 bei Patienten mit chronischer Obstipation im Hinblick auf Stuhlfrequenz, -konsistenz, Leichtigkeit des Absetzens sowie Verträglichkeit und Allgemeinbefinden überlegen gegenüber der Standardbehandlung mit Laktulose [6]. Die Autoren beider Studien spekulieren, dass Stoffwechselleistungen (Produktion kurzkettiger Fettsäuren, Gallensäure-Metabolismus, Gasbildung), welche auch für *E. coli* Stamm Nissle 1917 nachgewiesen sind, die unter der mikrobiologischen Therapie festgestellte erhöhte Stuhlfrequenz erklären könnten.

In Rahmen einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung mit *E. coli* Stamm Nissle 1917 wurden auch 679 Patienten mit Reizdarmsyndrom behandelt. Die gastrointestinalen Symptome (Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz und Stuhlbeimengungen) verbesserten sich signifikant im Laufe der bis zu 12-wöchigen Einnahme. Unabhängig davon, welches Symptom dominierte, normalisierte sich die Stuhlfrequenz und die Stuhlkonsistenz [37].

Bifidobacterium animalis DN-173 010

Mit dem Bakterienstamm *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (Activia®) konnten in zwei klinischen Studien signifikante Ergebnisse bezüglich der Reduktion der Kolontransitzeit erzielt werden. In einer randomisierten, doppelblinden Cross-over-Untersuchung wurde die Transitzeit im Kolon von gesunden Frauen signifikant reduziert [41]. Dieser Effekt konnte auch in einer weiteren randomisierten und kontrollierten Studie mit älteren Probanden bestätigt werden [45]. In beiden Studien traten signifikante Verkürzungen der Kolontransitzeiten im Vergleich zu den Kontrollgruppen auf, wobei der positive Effekt bei weiblichen Probanden mit langer Ausgangstransitzeit stärker ausgeprägt war.

Lactobacillus casei Shirota

Im Rahmen einer kontrollierten Studie wurde der Effekt eines probiotischen Getränks mit *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) (Yakult®) bei 70 Personen mit Symptomen einer Obstipation doppelblind, plazebokontrolliert und randomisiert in einem Zeitraum von 4 Wochen getestet. Ab der zweiten Untersuchungswoche führte die Aufnahme des Probiotikums zu signifikanten Verbesserungen des Schweregrades der Verstopfung, der Stuhlfrequenz sowie -konsistenz. Nach Beendigung der Untersuchungswochen berichteten 89% der Personen in der Verumgruppe von einer Verbesserung der Obstipationssymptome [35].

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit 22 Patienten mit verlängerter Kolontransitzeit (Slow-Transit-Obstipation) konnten Schlieger und Mitarbeiter 2006 zeigen, dass *Lactobacillus casei* Shirota $6,5 \times 10^9$ cfu die Kolontransitzeit signifikant verkürzt [62].

Die Autoren gehen davon aus, dass der verstärkten Darmmotilität mehrere Ursachen zugrunde liegen: Zum einen bewirkt LcS durch eine gesteigerte Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate im Kolon die Bildung organischer Säuren (Butyrat, Propionat, Laktat u.a.). Es konnte gezeigt werden, dass diese Säuren die Motilität im Ileum anregen [38]. Ferner können sie die Darmmotilität über eine Beeinflussung der Wasser- und Elektrolytaborption stimulieren [57].

Schlussfolgerung

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass insbesondere mithilfe von Probiotika bei funktionellen Darmerkrankungen vom Typ Reizdarmsyndrom klinisch relevante therapeutische Effekte erzielt werden können. Dies wird insbesondere durch Studien mit größeren Patientenkollektiven und längerer Therapiedauer unterstrichen, die dem chronischen Verlauf des Reizdarmsyndroms besser gerecht werden [37]. Es darf insbesondere erwartet werden, dass bei homogenen Untergruppen des Reizdarmsyndroms wie dem post-infektiösem Reizdarmsyndrom, bei denen zudem eine bakteriell-induzierte Veränderung der Darmflora vorgelegen hat, diese Wirksamkeit noch erhöht wird. Es bedarf jedoch vor allem weiterer Studien, die den Wirkmechanismus der verschiedenen Bakterienkulturen auf die Symptome untersuchen und die Frage nach den Mechanismen klären.

Literatur

- [1] Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica*. 1982; 5: 185-194.
- [2] Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Pre-script-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled,

- double-blind clinical study. *Clin Ther.* 2005; 27: 755-761.
- [3] *Bittner AC, Croffitt RM, Stranahan MC, Yokelson TN.* Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 1-year extension of a previously published controlled clinical trial. *Clin Ther.* 2007; 29: 1153-1160.
- [4] *Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM.* The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous enteric infection. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 1026-1032.
- [5] *Brigidi P, Vitali B, Swennen E, Bazzocchi G, Matteuzzi D.* Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhoea. *Res Microbiol.* 2001; 152: 735-741.
- [6] *Bruckschen E, Horosiewicz H.* Chronische Obstipation. Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. *Münch Med Wochenschr.* 1994; 136: 241-245.
- [7] *Castiglia-Delavaud C, Verdier E, Besle JM, Vernet J, Boirie Y, Beaufre B, De Baynast R, Vermorel M.* Net energy value of non-starch polysaccharide isolates (sugarbeet fibre and commercial inulin) and their impact on nutrient digestive utilization in healthy human subjects. *Br J Nutr.* 1998; 80: 343-352.
- [8] *Colecchia A, Vestito A, La Rocca A, Pasqui F, Nikiforaki A, Festi D.* Symbiotic Study Group. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006; 52: 349-358.
- [9] *Cummings JH.* Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (Suppl): 415S-420S.
- [10] *Dizdar V, Gilja OH, Hausken T.* Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT₃-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19: 977-982.
- [11] *Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1651-1659.
- [12] *Enck P, Klosterhalfen S.* Die Placebo-Antwort bei funktionellen Magen-Darm-Störungen. *Z Gastroenterol.* 2006; 44: 257-266.
- [13] *Enck P, Menke G, Zimmermann K, Martens U, Klosterhalfen S.* A multi-center clinical trial of probiotic therapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut.* 2007; 56 (Suppl III): A51.
- [14] *Enck P, Martens U.* Der nächste Konsensus zum Reizdarmsyndrom muss interdisziplinär sein. *Z Gastroenterol.* 2008; 46: 211-215.
- [15] *Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S.* A mixture of *E. coli* (DSM17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 (in press).
- [16] *Fan Y-J, Chen S-J, Yu Y-C, Si J-M, Liu B.* A probiotic treatment containing *Lactobacillus*, *Bifido* bacterium and *Enterococcus* improves IBS symptoms in an open label trial. *J Zhejiang Univ SCI-ENCE B.* 2007; 7: 987-991.
- [17] *Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M, Cavestro GM, Soliani P, Sianesi M, Franze A, Di Mario F.* Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed.* 2006; 77: 85-89.
- [18] *Gade J, Thorn P.* Paragurt for patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Prim Health Care.* 1989; 7: 23-26.
- [19] *Guyonnet D, Chassany P, Ducrotte P, Picard C, Mourets M, Mercier C-H, Matuchansky C.* Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 475-486.
- [20] *Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, Read NW.* Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet.* 1996; 347: 150-153.
- [21] *Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW.* The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999; 44: 400-406.
- [22] *Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M, Hsia T, Gershwin E.* Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1579-1585.
- [23] *Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS.* Post-infectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1894-1899.
- [24] *Havenaar R, Schaafsma G.* The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: 899.
- [25] *Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO.* Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1992; 33: 818-824.
- [26] *Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, Holtmann G, Layer P.* Konsensusbericht: Reizdarmsyndrom – Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol.* 1999; 37: 685-700.
- [27] *Hunter JO, Lee AJ, King TS, Barratt MEJ, Linggood MA, Blades JA.* *Enterococcus faecium* strain PR88 – an effective probiotic. *Gut.* 1996; 38 (Suppl): A62.
- [28] *Icks A, Haasters B, Enck P, Rathmann W, Giani G.* Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking behaviour. *Z Gastroenterol.* 2002; 40: 177-183.
- [29] *Ilyckyj A, Balachandra B, Elliott L, Choudhri S, Duerksen DR.* Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 596-599.
- [30] *Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI.* Post-infectious irritable bowel syndrome in pa-

- tients with *Shigella* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20: 381-386.
- [31] *Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R.* A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 387-394.
- [32] *Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR.* A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 895-904.
- [33] *Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, Thomforde G, Zinsmeister AR.* A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 17: 687-696.
- [34] *King TS, Elia M, Hunter JO.* Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet.* 1998; 352: 1187-1189.
- [35] *Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ.* Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 655-659.
- [36] *Krammer HJ, Kämper H, von Bünau R, Zieseniß E, Stange C, Schlieger F, Clever I, Schulze J.* Probiotische Arzneimitteltherapie mit *E. coli* Stamm Nissle 1917 (EcN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3.807 Patienten. *Z Gastroenterol.* 2006; 44: 651-656.
- [37] *Krammer HJ, Schlieger F, Harder H, Franke A, Singer MV.* Probiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms. *Z Gastroenterol.* 2005; 43: 464-471.
- [38] *Malcolm A, Kellow JE.* Motility. *Current Opinion in Gastroenterology.* 1997; 13: 117-123.
- [39] *Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM for the WEL Investigators.* Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 2006; 131: 445-450.
- [40] *Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar M, James C.* Post-infectious irritable bowel syndrome following a foodborne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastro Hepato.* 2007; 5: 457-460.
- [41] *Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, Bouley C, Tondu F, Bomme-laer G, Grimaud JC.* *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 587-593.
- [42] *McKendrick MW, Read NW.* Irritable bowel syndrome – post salmonella infection. *J Infect.* 1994; 29: 1-3.
- [43] *McKeown ES, Parry SD, Stansfield R, Barton JR, Welfare MR.* Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection. *Neurogastroenterol Motil.* 2006; 18: 839-843.
- [44] *Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M.* Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 98-104.
- [45] *Meance S, Cayuela C, Turchet P, Raimondi A, Lucas C, Antoine JM.* A fermented milk with a probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microbiol Ecology in Health and Diseases.* 2001; 13: 217-222.
- [46] *Möllenbrink M, Bruckschen E.* Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *Escherichia coli*-Bakterien. Ergebnisse einer klinischen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der mikrobiologischen Therapie mit dem *E. coli*-Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®). *Medizinische Klinik.* 1994; 89: 587-593.
- [47] *Moss-Morris R, Spence M.* To “lump” or to “split” the functional somatic syndromes: can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom Med.* 2006; 68: 463-469.
- [48] *Neal KR, Hebden J, Spiller R.* Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *Brit Med J.* 1997; 314: 779-782.
- [49] *Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B.* A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 1143-1147.
- [50] *Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N.* The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr.* 2005; 24: 925-931.
- [51] *Nobaek S, Johansson M-L, Molin G, Ahrné S, Jeppson B.* Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1231-1238.
- [52] *Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Forbes C, DuPont HL.* Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1774-1778.
- [53] *O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM.* *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005; 128: 541-551.
- [54] *O'Sullivan MA, O'Morain CA.* Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Liver Dis.* 2000; 32: 294-301.
- [55] *Parry SD, Stansfield R, Jelley BS, Gregory W, Phillips E, Barton R, Welfare MR.* Is irritable bowel syndrome more common in patients presenting with bacterial gastroenteritis? A community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 327-331.
- [56] *Pimentel M, Chow EJ, Lin HC.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3503-3506.
- [57] *Roberfroid M.* Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiologic effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1993; 33: 103-148.

- [58] *Rodríguez LAG, Ruigómez A.* Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *Brit Med J.* 1999; *318*: 565-566.
- [59] *Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamillard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel J-F, Ardid D, Desreumaux P.* Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Med.* 2007; *1*: 35-37.
- [60] *Saggiaro A.* Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004; *38*: S104-106.
- [61] *Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO.* Effect of Lactobacillus plantarum 299V on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2004; *47*: 2615-2620.
- [62] *Schlieger F, Krammer HJ, Franke A, Harder H, Wagner I, Singer MV.* Effect of Lactobacillus casei Shirota on colonic transit time in patients with slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2006; *A-289*: 1938.
- [63] *Soyturk M, Akpinar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N.* Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol.* 2007; *102*: 1064-1069.
- [64] *Spence MJ, Moss-Morris R.* The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of gastroenteritis patients. *Gut.* 2007; *56*: 1066-1071.
- [65] *Spiller RC.* Estimating the importance of infection in IBS. *Am J Gastroenterol.* 2003; *98*: 238-241.
- [66] *Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR.* Increased rectal mucosal enterendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000; *47*: 804-811.
- [67] *Stermer E, Lubezky A, Potasman I, Paster E, Lavy A.* Is traveler's diarrhea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? A prospective study. *Clin Infect Dis.* 2006; *43*: 898-901.
- [68] *Swidsinski A, Khilkin M, Ortner M.* Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology.* 1999; *116*: A1.
- [69] *Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK.* Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; *26*: 535-544.
- [70] *Thornley JP, Jenkins D, Neal K, Wright T, Brough J, Spiller RC.* Relationship of Campylobacter toxinogenity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Infect Dis.* 2001; *184*: 606-609.
- [71] *Treem WR, Naheed A, Kastoff G, Hyams JS.* Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; *23*: 280-286.
- [72] *Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, Kawakita S, Fesce E, Marotta F.* Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis.* 2004; *5*: 169-174.
- [73] *Wang LH, Fang XC, Pan GZ.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004; *53*: 1096-1111.
- [74] *Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley FM.* Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006; *101*: 1581-1590.

Prof. Dr. med. H. Krammer
Praxis für Gastroenterologie und
Ernährungsmedizin
End- und Dickdarmzentrum Mannheim
Bismarckplatz 1
D-68165 Mannheim
krammer@magendarm-zentrum.de