Prä- und Probiotika beim Reizdarmsyndrom

Rémy Meier

Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige funktionelle Darmerkrankung mit rezidivierenden Bauchschmerzen, Stuhlunregelmässigkeiten und einer weiblichen Dominanz. Die Pathogenese der Beschwerden ist noch nicht im Detail geklärt. Verschiedene miteinander verknüpfte Störungen spielen eine Rolle. Neben Störungen der intestinalen Motorik, Sensorik und der zentralnervösen Steuerung sind jedoch offenbar auch die intestinalen Bakterien (Mikrobiota) und das intestinale Immunsystem am Krankheitsgeschehen beteiligt, wie zahlreiche neuere Daten zeigen. Prä- und Probiotika beeinflussen die Zusammensetzung der Mikrobiota positiv und haben einen antientzündlichen Effekt im Darm. Obwohl vieles noch unklar ist, versprechen die bisher bekannten Daten den Probiotika eine bedeutungsvolle Zukunft. In mehreren Studien liessen sich die Reizdarmbeschwerden durch den Einsatz der Probiotika verbessern.

Das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile) ist eine funktionelle Darmerkrankung mit verschiedenen abdominalen Beschwerden. Die Ursachen sind heterogen und bei Weitem nicht aufgeklärt. Die Störung ist multifaktoriell und umfasst die intestinale Motorik, die viszerale Perzeption, die intestinalen Bakterien, das intestinale Immunsystem sowie psychosoziale Faktoren. Je nach den verwendeten diagnostischen Kriterien liegt die Prävalenz zwischen 10 und 20 Prozent. Nur etwa 30 Prozent der Betroffenen gehen zu einem Arzt (1, 2). Frauen sind gegenüber Männern etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen (3, 4). Die Erkrankung kommt gehäuft zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr vor. Aufgrund der häufigen Arztbesuche und Absenzen am Arbeitsplatz ist der Reizdarm sozioökonomisch eine grosse Belastung (5). Viele Reizdarmpatienten fühlen sich in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt wie Patienten mit chronischen Herzerkrankungen oder Depressionen (6).

Diagnostik

Die Diagnose wird auf Basis der Rom-III-Kriterien gestellt (2). Beim klassischen Reizdarmpatienten dürfen keine Alarmsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber, refraktärer Durchfall, gastrointestinale Blutungen oder eine Anämie vorliegen. Die Laborparameter müssen im Normbereich sein. Mit den Rom-Kriterien und einem normalen Labor kann die Diagnose eines Reizdarmsyndroms mit guter Sicherheit gestellt werden (7). Nach korrekter Diagnose wird im Verlauf der Zeit in weniger als 5 Prozent der Fälle eine organische Erkrankung übersehen (8, 9). Beim Reizdarm werden klassischerweise drei Subtypen unterschieden: Reizdarm mit vorherrschender Obstipation oder mit Durchfall und der gemischte Typ (abwechselnd Verstopfung und Durchfall) (10).

Pathogenese

In der Pathogenese spielen viele miteinander verknüpfte Faktoren eine Rolle. Unter anderem werden genetische, endokrine und malabsorptive Faktoren, Störungen der Motilität, eine veränderte Perzeption, die Modulation viszeraler afferenter Signale, verschiedene Nahrungsbestandteile und psychosomatische Hintergründe diskutiert (5, 11–13).

Eine Dysregulation im Bereich der sogenannten Darm-Hirn-Achse mit gesteigerter Stressreaktion und einer vermehrten viszeralen Schmerzperzeption wird seit Langem als wichtig betrachtet. Es wurde gezeigt, dass beim Reizdarm unter anderem eine Störung im Neurotransmittersystem vorliegt, die die zentralnervöse Regulation im Gastrointestinaltrakt beeinflusst. In diesem Zusammenhang wird eine Dysfunktion des Serotoninsystems (5-HT_3-/5-HT_4-Rezeptoren) für den Reizdarm verantwortlich gemacht (14). Diese führt zu einer Dysregulation der intestinalen Motorik, Sensorik und der zentralnervösen Steuerung. Die verschiedenen Motilitätsstörungen führen entweder zu Verstopfung, Durchfall oder einem Wechsel von beiden (15). Neben der gestörten viszeralen Perzeption wird auch eine veränderte zentralnervöse Verarbeitung

viszeral-afferenter Impulse diskutiert. Reizdarmpatienten sind stressanfälliger und haben eine erhöhte Inzidenz von Diagnosen wie Persönlichkeitsstörungen, ängstlichen Verstimmungen, Depressionen und Somatisierungstendenzen (5).

Pathogenetisch wird auch den intestinalen Bakterien und einem dysregulierten intestinalen Immunsystem eine Bedeutung zugeschrieben. Intestinale Infektionen (Bakterien, Viren) können einen Reizdarm auslösen: Ein postinfektöser Reizdarm wird in bis zu 10 Prozent der Fälle beschrieben. Es gibt Hinweise, dass intestinale Bakterien und genetische Faktoren involviert sind (13, 16, 17). Patienten mit einem Reizdarm haben eine gegenüber Gesunden abweichende Zusammensetzung der intestinalen Bakterien (13). Bei einem Teil der Reizdarmpatienten konnte auch eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms mit einem positiven Atemtest nachgewiesen werden (18–20). Zudem scheinen die intestinalen Bakterien das Auftreten einer unspezifischen entzündlichen Reaktion im intestinalen Immunsystem zu begünstigen. So wurde in der Mukosa von Reizdarmpatienten gegenüber Kontrollen eine gesteigerte Anzahl von Mastzellen und neutrophilen Leukozyten beobachtet (21). Es wird vermutet, dass ein Teil der Symptome durch eine erhöhte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine bedingt ist (22, 23). O'Mahony et al. zeigten in einer plazebokontrollierten, doppelblinden Studie bei Reizdarmpatienten einen abnormalen Quotienten zwischen IL-10 und IL-12. Bei den Patienten, bei denen dieser pro-inflammatorische Zustand verbessert wurde, verschwanden auch die Symptome (22). Es wird ausserdem spekuliert, dass eine vermehrte Ansammlung von Mastzellen im Bereich der intestinalen Neuronen der Mukosa in der Schmerzgenese involviert sein könnte. Verschiedene Studien zum Einsatz von Antibiotika bei Reizdarmpatienten unterstützen die Hypothese einer Veränderung der intestinalen Bakterien mit nachfolgender Generierung einer pro-inflammatorischen Reaktion im intestinalen Immunsystem. Nach einer antibiotischen Therapie bessern sich die Beschwerden in etwa 35 bis 50 Prozent der Fälle (24, 25). Dies wurde kürzlich von der Arbeitsgruppe um Pimentel et al. bestätigt. So zeigte eine Therapie mit Rifaximin bei Patienten mit Reizdarmsyndrom ohne Obstipation eine signifikante Besserung der Symptome (Blähungen, Schmerzen und Absetzen flüssiger Stühle) (17).

Die erweiterten Erkenntnisse zur Pathogenese des Reizdarms eröffneten neue Perspektiven in der Therapie des Reizdarms. Es ist bekannt, dass die Ernährung die Zusammensetzung der Intestinalbakterien und ihre Stoffwechselleistungen erheblich beeinflusst; dem wird heute in der Therapie des Reizdarmsyndroms entsprechend auch Rechnung getragen.

Neue Therapieansätze beim Reizdarm

Neben den klassischen Therapien mit Spasmolytika, diätischen Fasern, Quellmitteln und Antidiarrhoika wird der Ernährung im heutigen Behandlungskonzept eine grössere Bedeutung zugeschrieben. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Reizdarmsymptomatik durch die Ernährung zu beeinflussen. Allerdings ist die Ernährungstherapie lediglich eine Begleitmassnahme, die parallel zu den üblichen pharmakotherapeutischen Möglichkeiten zum Einsatz kommt.

Im Allgemeinen wird eine kalorienadaptierte abwechslungsreiche Mischkost von den meisten Patienten mit Reizdarm gut toleriert. Es gibt jedoch Situationen, in denen die Patienten mit einer solchen Diät nicht zurechtkommen. Nachfolgend werden spezifische Ernährungsaspekte mit Prä- und Probiotika diskutiert, die sich beim Reizdarm einsetzen lassen. Prä- und Probiotika sind attraktiv aufgrund der zahlreichen Effekte, die sie auf die Intestinalbakterien, die Darmbarriere und das intestinale Immunsystem ausüben.

Präbiotika sind selektiv fermentierbare kurzkettige Kohlenhydrate (Inulin, Fruktо- und Galaktooligosaccharide), die die Zusammensetzung und die Aktivität der Intestinalbakterien verändern können. Präbiotika haben zum einen die Fähigkeit, die Menge der intestinalen Bifidobakterien und Laktobazillen im Lumen und an der Mukosa zu erhöhen, und zum andern, Keime wie Bakterioide und Clostridien zu reduzieren. Darüber hinaus werden durch die Fermentation kurzkettige Fettsäuren produziert, die sich auf die Flüssigkeitsabsorption sowie auf entzündliche Prozesse im Darm günstig auswirken. *Tabelle 1* zeigt die wichtigsten Wirkungen der Präbiotika und der kurzkettigen Fettsäuren.

Obwohl die Wirkung der Präbiotika gut bekannt ist, gibt es nur wenige Studien zu ihrem Einsatz bei Reizdarmpatienten, und die vorhandenen Resultate sind schwierig zu interpretieren. In einer kürzlich erschienenen randomisierten kontrollierten Studie bei 105 Patienten mit Reizdarmsymptomen zeigte die Gabe von Fruktooligosacchariden gegenüber Plazebo eine signifikante Verminderung der Intensität der Symptome anhand einer «Visual Analog Scale». In der Fruktooligosaccharidgruppe wurden die Blähungen – vermutlich aufgrund der vermehrten Fermentation – verstärkt (26).

Tabelle 1: Wirkung der Präbiotika und kurzkettigen Fettsäuren

Präbiotika stimulieren die Fermentation und bewirken damit:
- die Produktion der kurzkettigen Fettsäuren
- die Erhöhung der Biomasse
- die Bereitstellung der Energie für die Dickdarmzellen
- das selektive Wachstum der Bifidobakterien und Laktobazillen
- die Hemmung des Wachstums von Clostridien
- die Absenkung des pH-Werts im Dickdarm

Kurzkettige Fettsäuren
- haben antientzündliche Eigenschaften (Reduktion proinflammatorischer Zytokine)
- stimulieren die Natrium- und Wasserresorption im Dickdarm
- stimulieren das Wachstum und die Differenzierung der Dickdarmepithelzellen
- haben antiproliferative Effekte

Zum heutigen Zeitpunkt kann keine spezifische Empfehlung zum Einsatz einzelner Präbiotika in der Therapie des Reizdarms abgegeben werden.

Probiotika sind apathogene, lebende Bakterien (Bifidobakterien, Laktobazillen, spezielle E.-coli-Bakterien [z.B. E. coli Nissle] und Hefen [Saccharomyces boulardii]), die nach der Einnahme einer bestimmten Anzahl einen positiven Effekt im Organismus auslösen (27). Probiotika reduzieren die Adhäsion pathogener Bakterien an die Epithelzellen und verhindern so die bakterielle Translokation dieser Krankheitserreger. Probiotika sind zudem in der Lage, das Wachstum pathogener Keime durch die Sekretion von Bakteriozinen und die Stimulation von Defensinen zu kontrollieren. Darüber hinaus modulieren sie die Signalübertragung (z.B. NF-κB) und beeinflussen das angeborene und erworbene Immunsystem positiv (z.B. IgA-Sekretion). Die positiven Effekte der Probiotika bei Reizdarmpatienten können durch Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota erklärt werden sowie durch eine Verminderung der bakteriellen Überwucherung im Dünndarm und durch die Regulation pro- und antiinflammatorischer Zytokine. Kürzlich wurde zudem gezeigt, dass bestimmte Laktobazillenstämme eine Steigerung der Expression von μ-Opioid- und Cannabinoidrezeptoren in den intestinalen Epithelzellen bewirken und so zur Schmerzlinderung beitragen können (28). Die *Tabelle 2* zeigt die wichtigsten Wirkungen der Probiotika.

Tabelle 2: Probiotische Wirkungen

Probiotika

- hemmen kompetitiv das Anhaften pathogener Keime an das Darmepithel
- stärken die Darmbarriere
- hemmen die Vermehrung pathogener Keime durch Bildung von Bakteriozinen und Stimulation der Defensine
- hemmen die Bildung proinflammatorischer Zytokine
- modulieren das angeborene und erworbene intestinale Immunsystem

Tabelle 3: Probiotika beim Reizdarm

Probiotikum	Untersuchte Symptome in verschiedenen Studien	Effekt Probiotikum vs. Plazebo
Lactobacillus GG	global	identisch
	global	identisch
	Stuhlfrequenz	Verbesserung
	Schmerzintensität	identisch
Lactobacillus plantarum	Flatulenz	Verbesserung
	Schmerzintensität	identisch
	Flatulenz	identisch
	Schmerzintensität	Verbesserung
Lactobacillus reuteri	global	identisch
Lactobacillus casei	Stuhlkonsistenz	Verbesserung
Bifidobacterium infantis	global	Verbesserung
	Einmalsymptome und global	Verbesserung
Bifidobacterium lactis	global	Verbesserung
	global	Verbesserung
	global und Stuhlfrequenz	Verbesserung
	global	Verbesserung
	global	Verbesserung
E. coli	global	Verbesserung
Saccharomyces boulardii	global	Verbesserung
	Durchfall	Verbesserung
	global	Verbesserung
	Durchfall	Verbesserung
VSL#3 (8 verschiedene Keime)	Blähungen	Verbesserung
E. coli + Enterococcus faecalis	global	Verbesserung

Adaptiert und ergänzt nach Iannitti und Palmieri (29).

Studienergebnisse

Zur Therapie des Reizdarmsyndroms wurden bereits etliche Studien mit verschiedenen Laktobazillen, Bifidobakterien, E. coli Nissle, Enterococcus faecalis und anderen Keimen publiziert. Die Probiotika wurden dabei einzeln oder in Kombinationen verwendet. In *Tabelle 3* sind die verschiedenen Probiotika und ihre Effekte beim Reizdarm aufgelistet (29).

Kürzlich wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien mit 1650 Patienten in einem systematischen Review reanalysiert (30). In 10 randomisierten kontrollierten Studien mit 918 Patienten hatte sich das relative Risiko der Persistenz der Symptome unter Probiotika gegenüber Plazebo signifikant verbessert, und in 15 Studien mit 1351 Patienten zeigte sich nach Probiotikatherapie eine Verbesserung der Symptomscores (30). Diese Resultate sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da die in die Auswertung aufgenommenen Studien eine deutliche Heterogenität aufweisen. Das Review zeigte für Laktobazillen und Bifidobakterien lediglich einen positiven Trend, hingegen kam es unter verschiedenen Probiotikakombinationen zu einer signifikanten Verbesserung.

In einer weiteren Metaanalyse von McFarland und Dublin wurden 20 Studien mit 23 probiotischen Therapiearmen und insgesamt 1404 Patienten zusammengefasst. Auch hier zeigte sich, dass Probiotika gegenüber Plazebo zu einer globalen Verbesserung der Reizdarmsymptomatik führten (gepooltes relatives Risiko 0,77; 95%-KI: 0,62–0,94). Die probiotische Therapie war zudem mit geringeren abdominalen Schmerzen gegenüber Plazebo assoziiert (gepooltes relatives Risiko 0,78; 95%-KI: 0,69–0,88). Auch in dieser Metaanalyse wurde auf die methodologischen Limitationen der einzelnen Studien hingewiesen (31).

Tabelle 4: DGVS-Leitlinie 2011 (38)

Probiotikastamm	Schmerz-/Blähtyp	Schmerztyp	Obstipation
B. infantis 35624	B		
B. animalis ssp. lactis DN-173010	B		C
L. casei Shirota	B		B
L. plantarum	C		
L. rhamnosus GG		B*	
E. coli Nissle 1917		C	
Kombinationspräparate		C	

* nur bei Kindern
B = Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 1
C = Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3

Generell scheint es, dass Probiotika einen Effekt bei Reizdarmpatienten haben. Vergleicht man jedoch die verschiedenen Studien, so scheint es, dass einzelne Probiotika lediglich auf einzelne Symptome wirken und weniger auf das ganze Symptomspektrum des Reizdarmsyndroms. Eine bedeutende Rolle spielt auch der verwendete Keim. Die Spezifität der Probiotika wurde in der Studie von O'Mahony et al. (22) eindrücklich gezeigt. Hier wurden Lactobacillus salivarius oder Bifidobacterium infantis gegenüber Plazebo untersucht. Nur unter Bifidobacterium infantis kam es zu einer Verbesserung der Reizdarmsymptome. Diese war assoziiert mit einer Normalisierung des Koeffizienten zwischen den anti- und pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-10/IL-12). Es scheint, dass Bifidobacterium infantis durch eine Verminderung der lokalen Entzündungsreaktionen zu einer Beschwerdeverbesserung führt. Interessante Studien wurden mit Bifidobacterium lactis (DN-173010) bei Patienten mit Reizdarm oder unspezifischen abdominalen Schmerzen publiziert. Dieser Keim ist insofern interessant, als gezeigt wurde, dass neben dem probiotischen Effekt auch eine Beschleunigung der Kolontransitzeit zu beobachten war (32–34). Guyonnet et al. fanden in einer doppelblinden kontrollierten Studie mit 267 verstopfungsdominanten Reizdarmpatienten einen signifikanten Effekt auf die intestinalen Beschwerden anhand eines Lebensqualitätscores (35). In der Subgruppe der obstipierten Patienten fand sich auch eine signifikante Verbesserung der Stuhlfrequenz. Diese Resultate konnten auch in zwei grossen Studien mit 360 beziehungsweise 253 Frauen mit reizdarmähnlichen Symptomen bestätigt werden. In beiden Studien wurde eine signifikante Verbesserung des globalen Symptomscores und der Blähungen demonstriert (36, 37).

Die inzwischen vorliegenden Studiendaten zeigen, dass der Einsatz von Probiotika beim Reizdarm sicher eine interessante Therapieoption ist, da einzelne Keime einen eindeutig positiven Effekt auf die Symptomatik haben. Die Resultate sämtlicher publizierter Studien lassen sich jedoch wegen der unterschiedlichen Methodik, der verschiedenen eingesetzten probiotischen Keime sowie der jeweils gewählten Dosis und der Dauer der Verabreichung sehr schwer vergleichen. Es sind daher weitere Studien erforderlich, um die wirksamsten Probiotika zur Therapie des Reizdarmsyndroms zu definieren. Darüber hinaus müssen wir mehr wissen über die notwendige Dosis und über die Frage, ob die Kombination unterschiedlicher Keime (Multispezies-Probiotika) wirksamer ist als der Einsatz eines einzelnen probiotischen Bakterienstammes.

Trotz der noch offenen Fragen kamen die kürzlich veröffentlichten DGVS-Leitlinien zum Reizdarm zu dem Schluss, dass ausgewählte Probiotika in der Behandlung des Reizdarms eingesetzt werden können, wobei die Wahl des Stammes der Symptomatik gemäss erfolgen soll (38). *Tabelle 4* zeigt die verschiedenen Evidenzklassen der untersuchten Probiotika beim Reizdarm.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den letzten 20 Jahren beim Reizdarm viele neue Erkenntnisse gewonnen wurden. Insbesondere hat sich gezeigt, dass die Darmbakterien und das intestinale Immunsystem bei diesem Krankheitsgeschehen eine wichtige Komponente darstellen. Da die Ernährung einen Einfluss hat, eröffnete dies neue Optionen in der Therapie und der Prävention des Reizdarmsyndroms. Zudem gibt es immer mehr Hinweise, dass einzelne Nahrungskomponenten für die Symptome verantwortlich sein können. Aus diesem Grund scheint es wichtig, der Ernährung des Reizdarmpatienten mehr Beachtung zu schenken und den Prä- und Probiotika in der Therapie dieses Syndroms eine wichtigere Rolle zuzuweisen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Rémy Meier
Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital, 4410 Liestal
E-Mail: Remy.Meier@ksli.ch

Literatur:

1. Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122: 1701–14.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. (eds). Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. Degnon, McLean, VA, 2006; 487–555. (www.romecriteria.org).
3. Chang L, Heitkemper MM. Gender differences in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 1686–1701.
4. Sandler R. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. Gastroenterology 1990; 99: 409–415.
5. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 2108–31.
6. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology 2000; 119: 654–660.
7. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2912–2917.
8. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. Gastroenterology 1997; 112: 2120–2137.
9. Lynn RB, Friedman LS. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 1993; 329: 1940–1945.
10. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2008; 358: 1692–1699.
11. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 2007; 132: 397–414.

12. Spiller R, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 13–17.
13. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology 2007; 133: 24–33.
14. Beglinger C. Tegaserod: a novel, selective 5-HT4 receptor partial agonist for irritable bowel syndrome. Int J Clin Pract 2002; 56: 47–51.
15. Cann PA, Read NW, Brown C et al. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. Gut 1983; 24: 405–411.
16. Villani AC, Lemire M, Thabane M et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. Gastroenterology 2010; 138: 1502–1513.
17. Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med 2011; 364: 22–32.
18. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 412–419.
19. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1157–1160.
20. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 998–1008.
21. Chadwick VS, Chen W, Shu D et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122: 1778–1783.
22. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005; 128: 541–551.
23. Liebregts T, Adam B, Bredack C et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 913–920.
24. Frissora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1271–1281.
25. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2560–2568.
26. Paineau D, Payen F, Panserieu S et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. Br J Nutr 2008; 99: 311–318.
27. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989; 66: 365–378.
28. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007; 13: 35–37.
29. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. Clinical Nutrition 2010; 29: 701–725.
30. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59: 325–332.
31. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2008; 14: 2650–2661.
32. Marteau P, Cuillerier E, Meance S et al. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 587–593.
33. Bouvier M, Méance S, Bouley C et al. Effects of consumption of a milk fermented by a probiotic Bifidobacterium animalis (strain DN-173-010) on colonic transit times in healthy humans. Biosci Microflora 2001; 20: 43–48.
34. Agrawal A, Houghton LA, Morris J et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008; 29: 104–114.
35. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 475–486.
36. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. J Dig Dis 2009; 10: 61–70.
37. Guyonnet D, Schlumberger A, Mhamdi L et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study. Br J Nutr 2009; 102: 1654–1662.
38. Layer P, Andresen V, Pehl C et al. DGVS-Leitlinie 2011: Reizdarm. Z. Gastroenterol 2011; 49: 237–293, 246ff, 270.