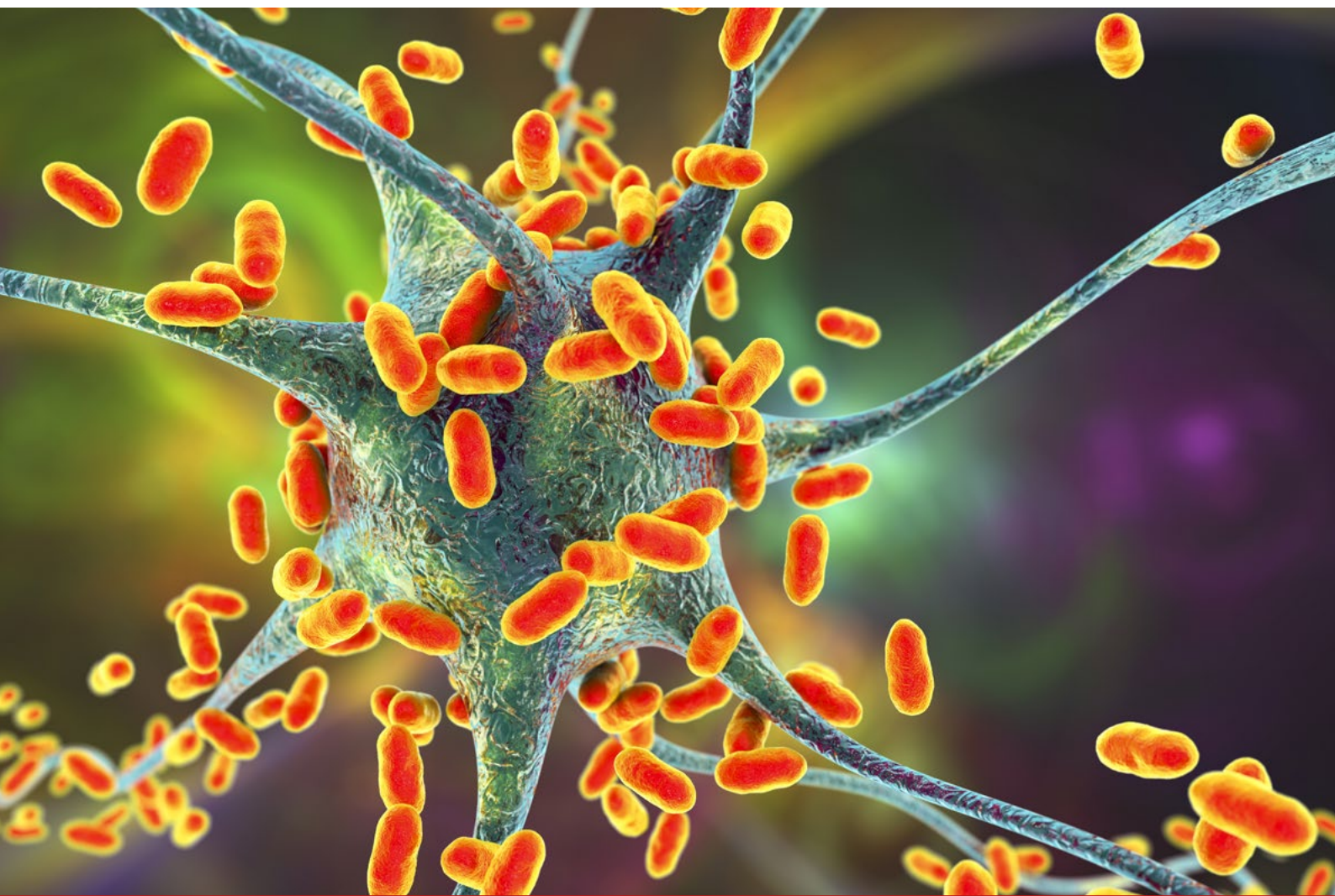


Reizdarmsyndrom (IBS)



Ursachen und Ansätze für eine individualisierte Therapie

Prof. Dr. Burkhard Schütz

The background of the slide is a microscopic image. It features several translucent, blue, branching structures that resemble neural fibers or the intestinal wall. Scattered throughout the scene are numerous rod-shaped bacteria, colored in a gradient of yellow, orange, and red, giving them a glowing appearance. The overall lighting is soft and diffused, creating a clinical and scientific atmosphere.

Reizdarmsyndrom (IBS)

Ursachen und Ansätze für eine individualisierte Therapie



Das **Reizdarmsyndrom** (engl. Irritable Bowel Syndrome, **IBS**) ist die wohl häufigste Erkrankung des **Magen-Darm-Traktes**. Etwa 50 % der Patienten, die wegen gastrointestinaler Beschwerden einen Hausarzt aufsuchen, leiden daran [1].



Typische Anzeichen eines Reizdarmsyndroms sind chronische Bauchschmerzen, die in Verbindung mit Verstopfung, Durchfall und Blähungen auftreten können [2]. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 10–15% der Bevölkerung an einem Reizdarmsyndrom leiden, wobei Frauen häufiger betroffen sind [3].

Chronischer Stress fördert die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms [4]. Er kann die Regulation zentraler Schmerzkreisläufe stören sowie Motilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) im gesamten Gastrointestinaltrakt verändern [5]. Liegen stressbedingte Störungen vor, steigt das Risiko für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms um das Doppelte [6, 7] (s. Abb. 1).

Ein Reizdarmsyndrom beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich und wird häufig mit psychologisch-psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depression in Verbindung gebracht [8–10]. Studien zufolge leiden 50–60 % der IBS-Patienten an schweren psychiatrischen Problemen wie Angststörungen, Panikzuständen, sozialen Phobien oder Depressionen [11–13].

Die Behandlung eines Reizdarmsyndroms in der medizinischen Praxis beruht derzeit meist auf symptomatischen Maßnahmen mit begrenzter Wirksamkeit [8, 11, 13]. Es wurden immer wieder Studien durchgeführt, um bessere Behandlungsstrategien zu finden, doch bislang ohne größeren Erfolg.

Mit der vorliegenden Infobroschüre wollen wir anhand molekularer Mechanismen aufzeigen, wie Darmbakterien an der Pathogenese des Reizdarmsyndroms beteiligt sind. Versteht man die Ätiologie, lassen sich daraus kausale Therapieansätze ableiten.

Psychische Symptome

- ↑ Angststörungen
- ↑ Panikzustände
- ↑ Soziale Phobien
- ↑ Depression

Darm-Hirn Achse
im Zentrum des
Reizdarmsyndroms

Intestinale Symptome

- ↑ Verstopfung
- ↑ Durchfall
- ↑ Blähungen
- ↑ Viszerale Schmerzen

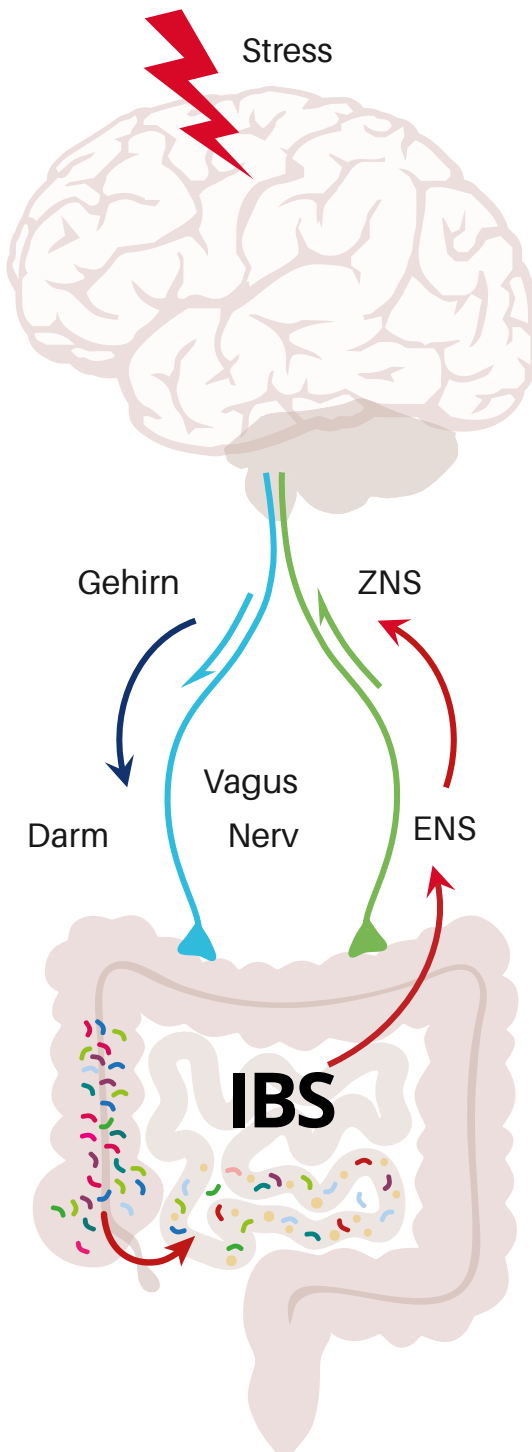
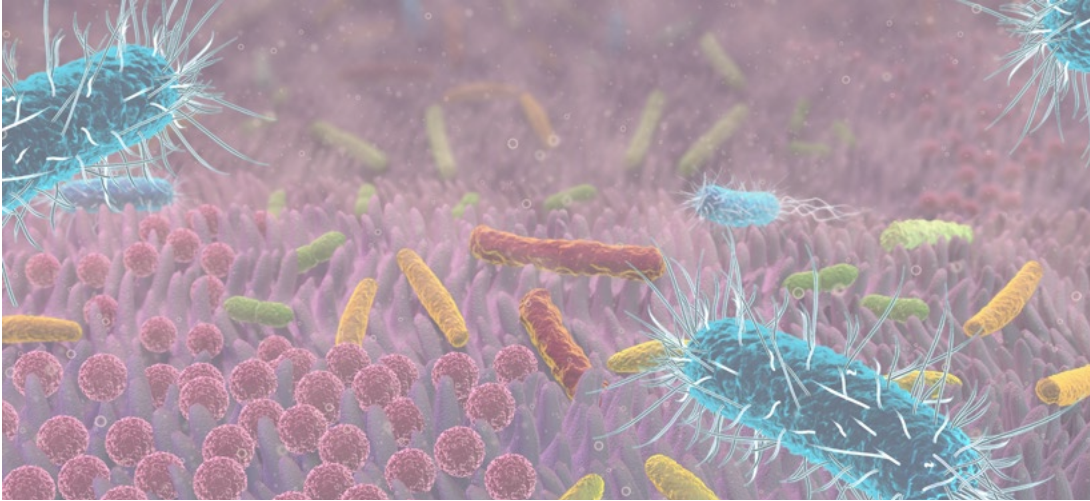


Abb. 1

Darm-Hirn Achse im Zentrum des Reizdarmsyndroms

(Quelle: Eigene Darstellung nach Martin et al., 2018 [14])



Rolle intestinaler Mikrobiota in der Reizdarm-Pathogenese

Der menschliche Gastrointestinaltrakt beherbergt Billionen von Mikroorganismen, das Darmmikrobiom. Der größte Anteil an Darmbakterien, die Kommensalen, leben in Symbiose mit dem Körper und spielen eine wichtige Rolle für ein Gleichgewicht im Darm (Homöostase), aber auch für die allgemeine Gesundheit des Menschen. Kommt es jedoch zu einer Überbesiedlung durch Krankheitserreger und damit einem Missverhältnis zwischen gesundheitsförderlichen (Symbionten) und -schädlichen Bakterien (Pathogenen), einer sogenannten Dysbiose, können dadurch Krankheiten hervorgerufen werden [15, 16].

Ein intaktes Darmmikrobiom produziert wichtige Stoffwechselprodukte und Enzyme, die bei der Versorgung und Aufnahme von essenziellen Nährstoffen und Vitaminen [17] von Bedeutung sind. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Funktion des Mukosaimmunsystems (MIS), das effektiv vor Krankheitserregern schützt [18, 19], aber trotzdem tolerant gegenüber harmlosen Nahrungsantigenen oder kommensalen Mikroorganismen bleibt [20, 21].

Eine Dysbiose findet sich bei einer Vielzahl von Darmerkrankungen, häufig auch bei einem Reizdarmsyndrom [22, 23]. Oft beobachtet man bei IBS-Patienten eine Abnahme der Artenvielfalt der Bakterien (Diversität) [24, 25]. Einige Studien weisen auch auf eine erhöhte Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio hin, ein grober Indikator für eine Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung, vor allem wenn die Patienten über Blähbeschwerden klagen [26, 27]. Eine Meta-Analyse fand schließlich in Stuhlproben niedrige Spiegel an Laktobazillen, Bifidobakterien und *Faecalibacterium prausnitzii*, zusammen mit erhöhten Konzentrationen an *Escherichia coli* und Enterobakterien [28, 29] (s. Abb. 2).

IBS-Patienten zeigen häufig eine **bakterielle Überwucherung des Dünndarms** (Englisch: *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, kurz: **SIBO**) durch Dickdarmkeime, mit Klebsiellen, *Escherichia coli* oder Clostridien [30, 31]. Diese Überwucherung hat Folgen. Sie führt zu einer erhöhten Permeabilität des Darms, einer unterschwelligten Entzündung (Low grade Inflammation) sowie zur Störung der Darmmotilität und Rückresorption von Gallensäuren. Auch Archaeen-Arten wie *Methano brevibacter smithii* können den Dünndarm überwuchern. Sie produzieren Methangas im Dünndarm, was die Darmmotorik hemmt und damit die Passage des Darminhalts verzögert.

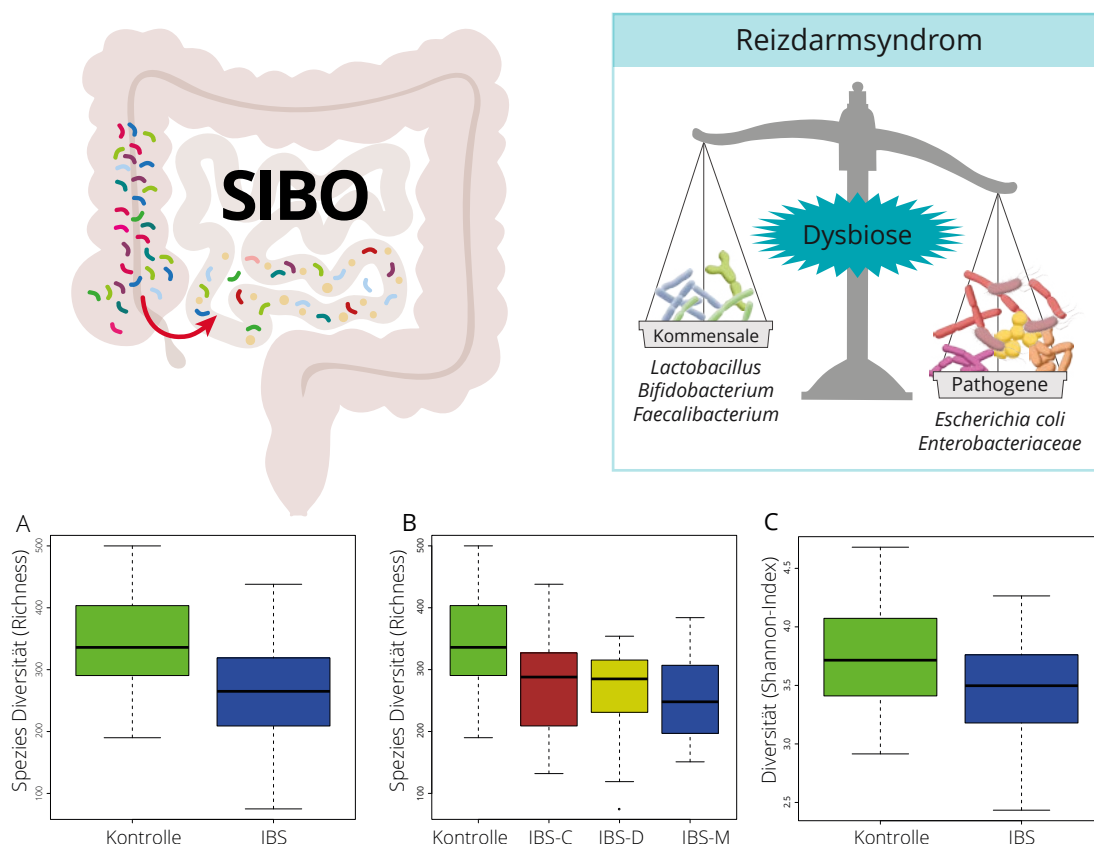


Abb. 2

Mikrobiotaveränderungen im Stuhl von Reizdarmpatienten (IBS)

IBS Patienten weisen eine verringerte bakterielle Artenvielfalt (Diversität [28,29]), vermehrte Dysbiose [22, 23] sowie bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO) [30, 31] auf.

(Quelle: (Links) Jeffery et al., 2020 [32]; (Rechts) Eigene Darstellung nach Pittayanon et al., 2019 [29])



Wie beeinflusst die Mikrobiota die intestinale Homöostase und Reizdarmsyndrom-Pathogenese?

Immer mehr Erkenntnisse deuten auf eine bidirektionale Kommunikation zwischen der Darmmikrobiota und dem enteralen (ENS: enterales Nervensystem) und zentralen Nervensystem (ZNS) hin, die als „Gehirn-Darm-Mikrobiom-Achse“ (kurz: Darm-Hirn-Achse), bezeichnet wird [14, 33, 34]. Diese enge Kommunikation lässt darauf schließen, dass Darmbakterien die menschliche Gehirnaktivität indirekt oder direkt über das ENS beeinflussen können. Ob die Gehirnfunktion dabei positiv oder negativ beeinflusst wird, hängt dabei von der Mikrobiota-Zusammensetzung aus symbiotischen oder pathogenen Bakterien ab [14]. Jeder Bakterienstamm verstoffwechselt die ihm zur Verfügung gestellten Nahrungsbestandteile unterschiedlich. Die Zusammensetzung der Bakterien bestimmt folglich welche Anzahl und Vielfalt an gesundheitsförderlichen oder -schädlichen bakteriellen Neurotransmittern, Metaboliten, Enzymen und endokrinen Faktoren gebildet werden. Durch die Überwucherung an Pathogenen, werden in einer Dysbiose vermehrt gesundheitsschädliche anstatt förderlicher bakterieller Stoffwechselprodukte freigesetzt. Als Ergebnis der Dysbiose-bedingten Veränderungen nimmt die Permeabilität der Darmschleimhaut zu, sodass mikrobielle Produkte (TLR-Liganden, etc.) oder Antigene in submuköse Bereiche eindringen und dort Immunzellen aktivieren. Entzündungen sind die Folge, wodurch zusätzlich pro-entzündliche Stoffe, wie Zytokine, freigesetzt werden, die ebenso wie die bakteriellen Metabolite und Neurotransmitter die ENS- und ZNS-Funktionen beeinflussen und die Darmmotilität steigern oder hemmen können (s. Abb. 3).

Jede Veränderung der Zusammensetzung dieser Faktoren kann an der Pathogenese eines Reizdarmsyndroms beteiligt sein und die auf Basis der Leitsymptomatik-zugeteilten IBS Hauptsubtypen verursachen: Vorwiegend Diarrhö (IBS-D), vorwiegend Obstipation (IBS-C, engl. constipation), gemischt (IBS-M)/ alternierend (IBS-A) Diarrhoe und Obstipation, als auch weitere undefinierte Symptomatik, wie Blähungen und viszerale Schmerzen (IBS-U) [35].

Deshalb stellt die Diagnostik der mikrobiellen Gruppen und der durch sie produzierten Neurotransmitter, Metabolite und Vitamine wichtige Ansatzpunkte für eine differenzierte Therapie des kausal-unterschiedlich-bedingten Reizdarmsyndroms dar.

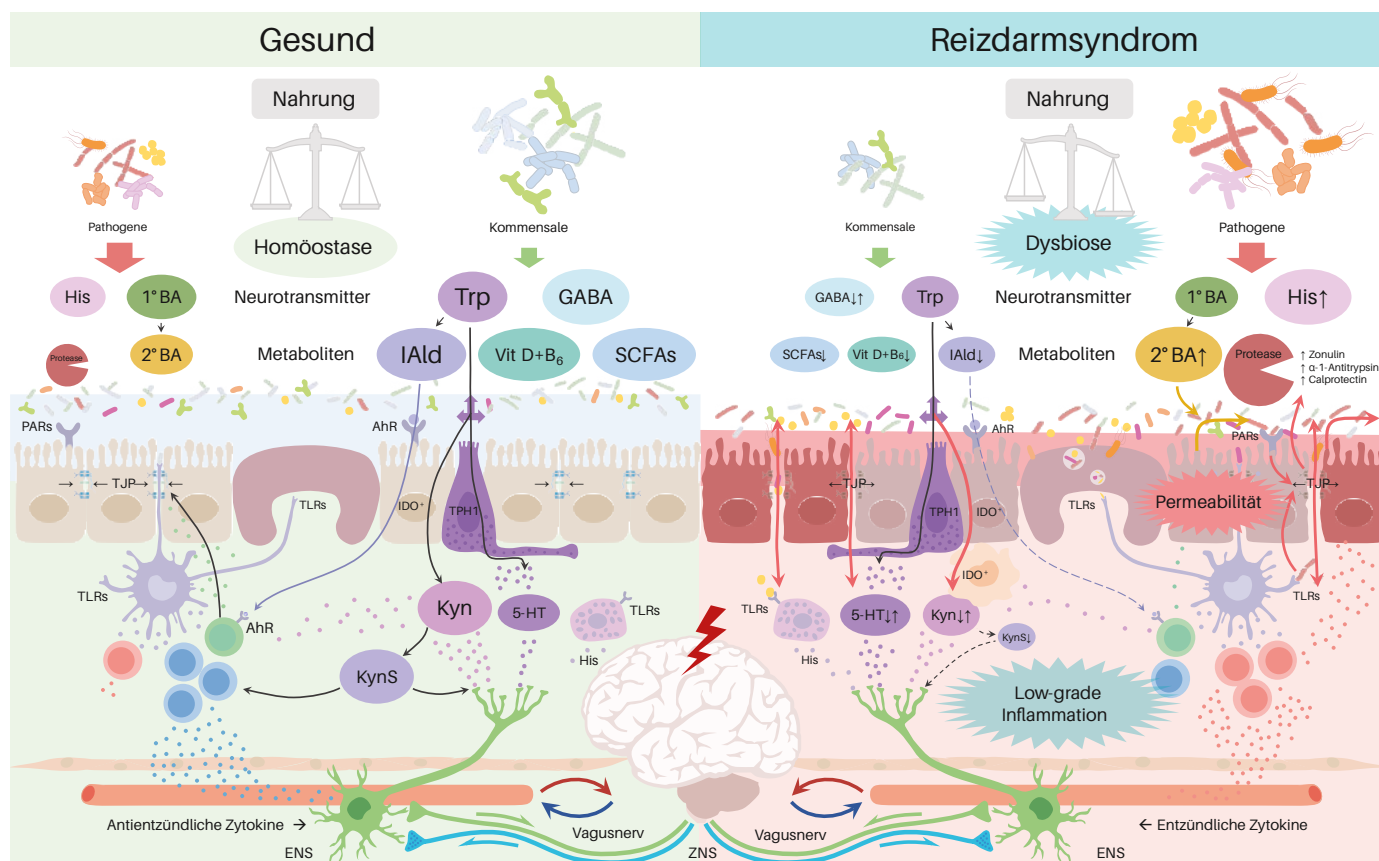


Abb. 3
Intestinale Dysbiose als Ursache eines Reizdarmsyndroms

Bei einer bakteriellen Dysbalance (Dysbiose) kippt das Verhältnis zwischen Kommensalen zu Pathogenen und damit die Art und Menge an mikrobiell produzierten Stoffwechselprodukten im Darm. Studien zeigen den **kausalen Zusammenhang zwischen einer Reizdarmsymptomatik und Dysbiose-veränderten Spiegeln an mikrobiellen Neurotransmittern** (Histamin, GABA, Serotonin), **Metaboliten** (Kurzketige Fettsäuren (SCFAs), Vitamine, Tryptophan und dessen Stoffwechselprodukte), sowie Gallensäuren, TLR-Liganden und Proteasen.

(Quelle: Eigene Darstellung nach Mishima et al., 2020 [36])

Erläuterungen: BA, Gallensäuren (1° Primär, 2° Sekundär); His, Histamin; Trp, Tryptophan; 5-HT, Serotonin; IALd, Indol-3-Aldehyd; Kyn, Kynurenin; KynS, Kynureninsäure; GABA, γ -Aminobuttersäure; SCFA, Kurzketige Fettsäuren: engl. short chain fatty acids; Vit D+B6, Vitamin D+B6; AhR, Aryl-Kohlenwasserstoff Rezeptor; PARs, Protease-aktivierte Rezeptoren; TJP, Tight Junction Proteine; TLRs, Toll-like-Rezeptoren; EC-Zellen, Enterochromaffine Zellen (lila); TPH1, Tryptophanhydroxylase; IDO, Indolamin-2,3-Dioxygenase; ENS, Enterisches Nervensystem; ZNS, Zentrales Nervensystem

Mikrobielle Neurotransmitter

Von der Mikrobiota produzierte Neurotransmitter spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Reizdarm-Symptomen, vor allem bei viszeralen Schmerzen, aber auch Blähungen, Diarrhö und Obstipation [37, 38].

Histamin

Studien zeigen, dass sich eine Dysbiose mit vermehrt Histamin- oder Histidin-Decarboxylase-bildenden Bakterien negativ auf Entwicklung und Verlauf eines Reizdarmsyndroms auswirkt. Warum ist das so?

Histamin ist ein biogenes Amin, das für wichtige physiologische Funktionen verantwortlich ist [37] wie Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Hämatopoese [39]. Es fördert aber auch Immunreaktionen im Zusammenhang mit Allergien und Entzündungen. Histamin hat einen Einfluss auf die Motilität im Gastrointestinaltrakt. Es erhöht die Schleimhaut-Permeabilität im Darm und beeinflusst die Ionensekretion an der Mukosa [40, 41].

Neben Wirtszellen (Mastzellen, Basophile) können auch Darmbakterien Histamin synthetisieren. Hierzu zählen z. B. *E. coli*, einige Klebsiellen-Arten und *Morganella morganii*, [42]. Andere Bakterien tragen Gene für die Produktion des Enzyms Histidin-Decarboxylase (HDC), welches die Aminosäure Histidin zu Histamin umsetzt [43]. Steigt die Histamin-Konzentration im Darm, kommt es über eine Aktivierung von Histamin-1-Rezeptoren (H1HR) zur Induktion einer Entzündungskaskade. Häufig beschriebene Beschwerden von IBS-Patienten mit Histamin-Überschuss sind folglich Diarrhö, Bauchschmerz, Krämpfe oder Blähungen. Aber Achtung, erhöhte Histaminwerte müssen nicht immer auf einer Dysbiose beruhen, sie können auch durch Stress, eine histaminreiche Ernährung oder einen verringerten Histamin-Abbau durch das Enzym Diaminoxidase (DAO) verursacht werden (s. Abb. 4).

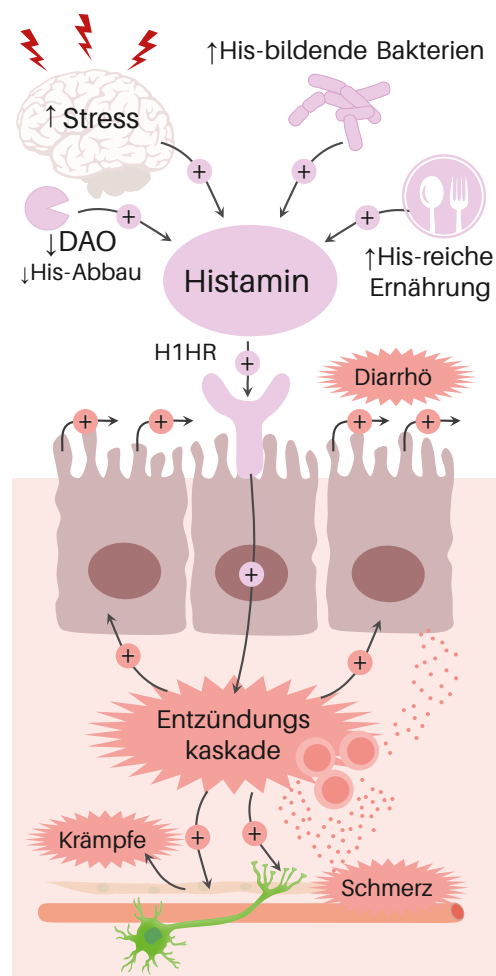


Abb. 4

**Histamin in der
Reizdarm Pathogenese**
(Quelle: Eigene Darstellung)

Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein multifunktionseller Neurotransmitter, der hauptsächlich in enterochromaffinen Zellen des Dünndarms gebildet wird. Ausgangssubstanz ist Tryptophan [44, 45]. Auch Darmbakterien sind in der Lage Serotonin zu synthetisieren [46]. Hierzu gehören Corynebakterien, Streptokokken, Enterokokken oder Enterobakteriaceen [47, 48]. Auch probiotische Stämme können dazu imstande sein. Beschrieben ist das für einige *Lactobacillus plantarum*- [49] oder *Lactococcus lactis*-Stämme [50]. Sporenbildende Bakterien sind nicht befähigt zur Serotonin-Biosynthese, aber sie können die Serotonin-Bildung des Wirts beeinflussen [51].

Enterisches Serotonin scheint eines der Schlüsselmoleküle in der Pathogenese des Reizdarmsyndroms zu sein, da es bei erhöhten Spiegeln typische IBS-Symptome auslöst. Hierzu gehören eine gesteigerte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut, eine viszerale Hypersensibilität, eine Aktivierung von Immunzellen und eine Beschleunigung der Darmpassage. Einige Patienten mit IBS zeigen eine verminderte Expression des Serotonin-Transporters (SERT), was auch zu einem erhöhten Serotonin-Spiegel führt [52, 53].

Reizdarmpatienten zeigen nicht immer hohe Serotonin-Spiegel. Auch ein Mangel an Serotonin kann über eine unzureichende Aktivierung von 5-HT₃- oder 5-HT₄-Rezeptoren das Auftreten von Schmerzen oder Obstipation begünstigen [54] (s. Abb. 5).

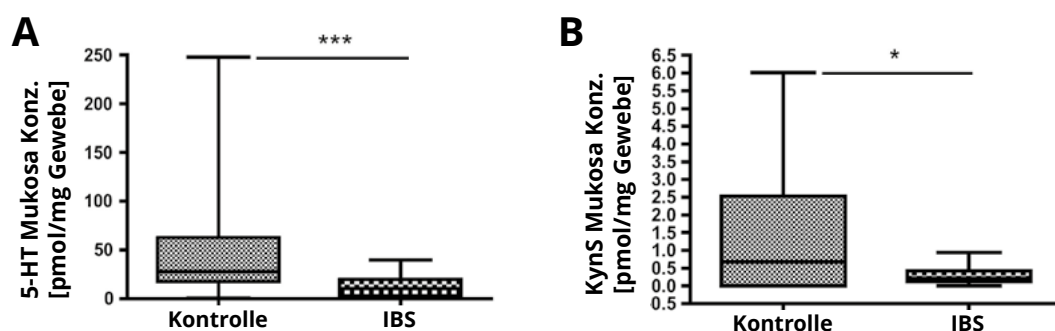


Abb. 5

Erhöhtes Schmerzempfinden bei IBS-Patienten mit niedrigem Serotonin- (5-HT) und Kynureninsäure- (KynS) Spiegel in der intestinalen Mukosa

(Quelle: Keszthelyi, D. et al., 2013 [54])

γ -Aminobuttersäure (GABA)

GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter, der die Wahrnehmung von viszerale Schmerzen reguliert [55]. GABA wird aus Glutamat hauptsächlich im zentralen Nervensystem über das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) gebildet. Aber auch einige Bakterienstämme, wie *Lactobacillus brevis* und *Bifidobacterium dentium* sind in der Lage GABA im Darm zu synthetisieren [56]. Im Zusammenhang mit IBS konnten Aggarwal et al. (2020) zeigen, dass eine reduzierte GABA-Konzentration und ein verändertes GABAerges Signalsystem zur Pathogenese des IBS beitragen [57]. Durch Gabe GABA-produzierender Probiotika (*Bifidobacterium dentium*) lässt sich eine Hypersensitivität häufig günstig beeinflussen. Das Gleiche gilt für eine viszerale Schmerzsymptomatik, die mit einem GABA-Mangel einhergeht [58].

Mikrobielle Metaboliten

Mikrobiota produzieren Stoffwechselprodukte, die eine Vielzahl von physiologischen Faktoren in Darm und Körper beeinflussen [59]. Ein verändertes enterisches Stoffwechselprofil der Darmbakterien stellt eine weitere häufige Ursache eines Reizdarmsyndroms dar [60]. Zu den wichtigsten mikrobiellen Metaboliten gehören Tryptophan, kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), Gallensäuren und Vitamine. Alle werden im Folgenden kurz beschrieben.

Tryptophan

Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure, die durch ihre drei Hauptstoffwechselwege eine bedeutende Rolle in der Gehirn-Darm-Mikrobiom-Achse einnimmt. Unterschieden werden Serotonin, Kynurenin- und Indol-Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor (AhR)-Metabolismus, wobei vor allem Letzterer durch Darmbakterien stark beeinflusst werden kann [61].

Im menschlichen Körper werden nur 2 % des aufgenommenen Tryptophans in Serotonin umgewandelt, während der Großteil durch die Enzyme TDO oder IDO1 über Kynurenin (Kyn) weiter zu Kynureninsäure (KynS) und Quinolinsäure (QS) umgewandelt wird [62]. Auch Veränderungen innerhalb des Tryptophanmetabolismus stellen einen wichtigen Grund für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms dar [63].

Ein wichtiger Metabolit innerhalb des Kynurenin-Pathways ist die Kynureninsäure (KynS). Sie hat eine regulatorische Funktion sowohl im ZNS als auch im Gastrointestinaltrakt. Über eine Bindung an den G-Protein-Rezeptor GPR35 wirkt sie schmerzlindernd und anti-inflammatorisch [64]. Verminderte Kynureninsäure-Spiegel werden in der Darmschleimhaut von IBS-Patienten häufig gefunden [54]. Sie werden oft von einer Schmerzsymptomatik begleitet [54] (s. Abb. 3 und 5).

Darmbakterien wie *E. coli*, *Achromobacter spp.* oder *Bacteroides spp.* metabolisieren Tryptophan zu Indolaldehyd (IAld), das über den Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor (AhR) positive Effekte auf Darmfunktionen hat [65]. Die AhR-vermittelte Signalübertragung fördert die Darmgesundheit über mehrere Wege. Sie verbessert die Schleimhautabwehr, aktiviert Th17-Zellen und Neutrophile und fördert die Produktion von Interleukin 22. IL-22 stärkt die Artenvielfalt, fördert die Schleimhautregeneration und verbessert die epitheliale Barriere durch Bildung von Tight-Junction-Proteinen (TJP) [66, 67]. Nicht nur die oben genannten Darmbakterien können den AhR-Signalweg aktivieren. Auch einige probiotische Stämme sind dazu imstande, vor allem *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus bulgaricus*. Will man erfolgreich ein Reizdarmsyndrom therapieren, dann stellen sie eine wichtige Option dar, um Entzündungen und Dysbiosen entgegenzuwirken [68].

Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs)

Kurzkettige Fettsäuren, die vor allem durch mikrobiellen Abbau von Ballaststoffen im Dickdarm entstehen, haben eine große Bedeutung für die Darmgesundheit. Sie sind wichtig für die Energieversorgung der Dickdarmepithelien, stärken die Barrierefunktion, fördern die Wundheilung, tragen zu Training und Reifung des Immunsystems bei und reduzieren das Schmerzempfinden [69]. Verminderte SCFA-Spiegel begünstigen das Auftreten eines Reizdarmsyndroms [69, 70]. Butyrat, eine der wichtigsten SCFAs, wirkt Schleimhaut-protectiv und entzündungshemmend, indem es regulatorische Immunzellen induziert und die Proliferation und Apoptose von Kolonozyten steuert [71]. Will man ein Reizdarmsyndrom wirkungsvoll bekämpfen, muss folglich auch auf ausreichende Versorgung mit SCFAs geachtet werden.

Vitamine

Vitamin D

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle für die Darmgesundheit, indem es die Schleimhautbarriere stärkt, Immunantworten steuert und selbst antimikrobiell wirkt [72, 73]. Ein Vitamin D-Mangel induziert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α und IFN- γ , die die Barrierefunktion der Schleimhaut schädigen und die Bildung von Tight-Junction-Proteinen (TJP) herunterregulieren [74]. Darüber hinaus kann Vitamin D direkt mit Darmbakterien interagieren und eine bestehende Dysbiose verbessern. Nützliche Darmbakterien werden dabei gestärkt, pathogene oder potentiell pathogene Keime gehemmt [74]. Vitamin D wirkt antimikrobiell indem es die Sekretion von anti-mikrobiellen Peptiden, wie β -Defensin-2 und Lysozym fördert [75]. Ein Vitamin D-Mangel schwächt die Wirtsabwehr. Patienten mit IBS zeigen häufig niedrige Vitamin D-Spiegel. Zusammenfassend verdeutlicht dies, warum eine Supplementierung oft zu einer Abnahme der Krankheitsaktivität führt [76].

Vitamin B6

Vitamin B6 ist ein wasserlösliches Vitamin, das in verschiedenen Formen vorkommt. Die bioaktive Form, Pyridoxal 5-Phosphat, dient als Coenzym bei zahlreichen Prozessen [77]. Der Vitamin B6-Stoffwechsel kann durch Bakterien oder deren Enzyme beeinflusst werden [77, 78].

Ein Mangel an Vitamin B6 führt häufig zu entzündlichen Reaktionen [79]. Er kann deshalb auch an der Entstehung eines Reizdarmsyndroms beteiligt sein. Niedrige Vitamin B6-Spiegel können Symptome verschlimmern, eine Substitution des Vitamins hingegen wirkt sich lindernd auf die Beschwerden aus [80].

Gallensäuren

Primäre Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert und an die Aminosäuren Taurin oder Glycin gekoppelt. Nach einer Zwischenlagerung in der Gallenblase gelangen die konjugierten Gallensäuren in den Darm, wo Darmbakterien die Aminosäurekopplung teilweise wieder lösen. Es entstehen freie primäre Gallensäuren, die durch andere Darmbakterien (z.B. Eubakterien, Clostridien) weiter in sekundäre Gallensäuren umgewandelt werden können [81]. Nur ein kleiner Teil der Gallensäuren wird über den Stuhl ausgeschieden. Ein Großteil wird im terminalen Ileum rückresorbiert und gelangt über die Pfortader zurück zur Leber (enterohepatischer Kreislauf) [82]. Eine Dysbiose oder Störungen des Gallensäuretransporters können zu erhöhten Gallensäure-Mengen im Kolon führen. Eine vermehrte Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion ist die Folge [83, 84]. Auch ein solches Geschehen kann Ursache eines Reizdarmsyndroms vom Diarrhö-Typ (IBS-D) sein [85]. Hierfür spricht, dass eine Gallensäure-Malabsorption bei etwa 30 % der IBS-D Patienten beobachtet wird und die Gabe von Cholestyramin (Adsorptionsmittel) einen positiven Effekt hat [86] (s. Abb. 3)





Diagnostische Ansätze bei Reizdarmsyndrom

In der vorausgegangenen Darstellung wurde aufgezeigt, wie Darmbakterien direkt oder indirekt an der Pathogenese des Reizdarmsyndroms beteiligt sind. Will man verstehen, welche Ursachen bei einem Patienten zu einem Reizdarmsyndrom führen, sollte man die oben genannten Faktoren überprüfen (s. Abb. 3).

Mikrobiomanalyse

Zum Nachweis einer Dysbiose bei IBS-Patienten eignet sich eine Mikrobiomanalyse, die bereits als Mikrobiom Mini alle häufig auftretenden Veränderungen erkennen lässt. Auch das Auftreten von Histamin-Bildnern oder ein Mangel an Butyrat-bildenden Bakterien wird erkannt.

Ergänzungsprofil zum Ausschluss von Verdauungsstörungen

Ratsam ist es immer auch Ergänzungsparameter, wie Verdauungsrückstände, Pankreas-Elastase, α -1-Antitrypsin, Calprotectin und sekretorisches Immunglobulin A mit zu untersuchen, damit Erkrankungen, die mit Verdauungsstörungen im Sinne einer Malabsorption oder Maldigestion einhergehen, erkannt bzw. ausgeschlossen werden können. Mit in den ergänzenden Parametern enthalten ist ein **quantitativer Nachweis von Gallensäuren**, über den erhöhte Gallensäuremengen im Kolon ebenso nachgewiesen werden können, wie ein Gallensäuremangel.

Reizdarm-Profil:

Nachweis von Neurotransmittern und relevanten Tryptophan-Metaboliten

Neu im Analysenspektrum der biovis enthalten ist ein **Reizdarm-Profil**, das im stabilisierten Stuhl pathogenetisch relevante Neurotransmitter und Metabolite nachweist und damit Möglichkeiten für gezielte ursächliche Therapieansätze bietet. Erfasst werden Histamin, Tryptophan, Serotonin und GABA. Das Profil basiert auf den Ergebnissen einer Pilotstudie, bei der Proben von 45 IBS-Patienten untersucht wurden [Schütz et al., 2019] (s. Abb. 6). Immerhin 81 % der Patienten zeigten Auffälligkeiten bei einem oder mehreren Parametern. 31 % der Patienten wiesen erhöhte Histamin-Werte auf, 57 % zeigten verminderte Tryptophan- und 47 % unzureichende Serotonin-Spiegel. Bei 48 % fehlte es an GABA. Welche Folgen die beschriebenen Befunde für den Patienten haben können, wurde einleitend für jeden Parameter beschrieben. Treten Veränderungen bei Neurotransmittern oder Metaboliten auf, ermöglicht das gezielte Therapiemaßnahmen. Einige davon sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Neben diätetischen Maßnahmen oder der Substitution von Tryptophan, 5-HTP, GABA oder fehlenden Cofaktoren bieten individualisierte Probiotika eine Chance bestehende Defizite auszugleichen oder die Histamin-Wirkung zu blockieren. Stehen hierfür derzeit auch nur wenige Probiotika zur Verfügung, wird sich das rasch ändern. Welche probiotischen Stämme imstande sind die Histamin-Wirkung zu blockieren und welche man bei Patienten mit Histaminintoleranz besser meiden sollte, das sehen Sie in Tabelle 2.

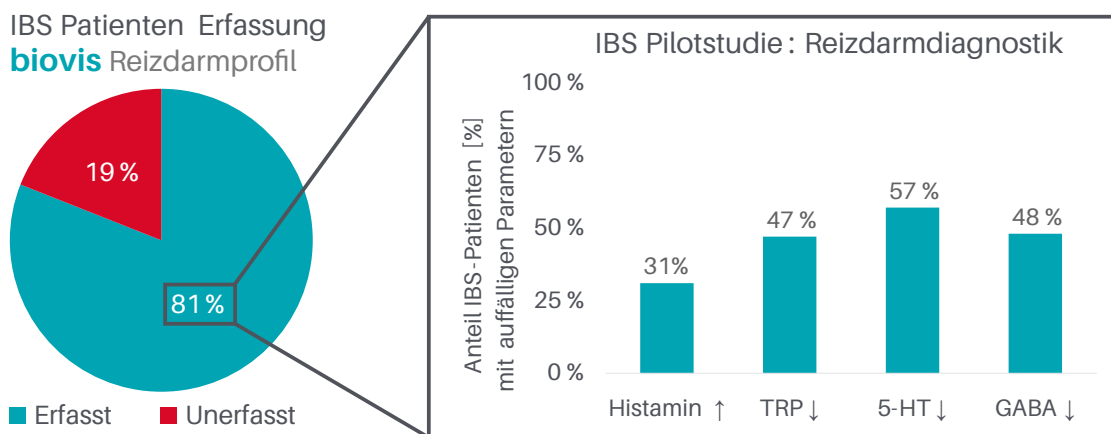


Abb. 6

Pilotstudie mit 45 IBS-Patienten verifiziert wertvolle diagnostische Parameter

(Quelle: Eigene Darstellung nach Schütz et al., 2019)

Reizdarm Diagnostik	Histamin-Überschuss	Serotonin-Überschuss	Tryptophan-Mangel	GABA-Mangel
Parameter	↑ His [>900 ng/g]	↑ 5-HT [>2500 ng/g]	↓ Trp [<20 µg/g] ↓ 5-HT [<500 ng/g]	↓ GABA [<13,6 µg/g]
Häufige Symptomatik	▪ Diarrhö ▪ Bauchkrämpfe ▪ Blähungen	▪ Diarrhö ▪ Viszerale Hypersensitivität	▪ Verstopfung ▪ Bauchschmerzen	▪ Schmerzneigung
Physiologische Ursache	↑ Stress ↑ His-reiche Nahrung ↑ His-bildende Bakterien ↓ His-Abbau durch DAO (Histamin-Intoleranz)	→ Reaktion auf Infektion	→ Malabsorption → AT, CP → Fructose-Malabsorption/Überkonsum → ↓ Trp-Aufnahme → Entzündung ↑ IDO-Aktivität	↑ Stress ↓ GABA-produzierende Bakterien
Wirkung	Histamin-1 Rezeptor → Induktion Entzündungskaskade	5-HT₄ Rezeptor → Diarrhö	5-HT₄ Rezeptor → Verstopfung 5-HT₃ Rezeptor → Schmerz	GABA-Rezeptor → Schmerz
Therapie	▪ Histaminfreie Diät ▪ DAO-Substitution, Cofaktoren (DAO) ▪ „Histamin-blockierende Probiotika“ [<i>L. reuteri</i>*, <i>B. infantis</i>*, <i>B. longum</i>] ▪ Klassisch: Antihistaminikum	▪ Klassisch: 5-HT₄ Rezeptor Antagonist	▪ TRP-bzw. 5-HT Gabe ▪ TRP-bzw. 5-HT-bildende Probiotika [<i>L. plantarum</i>*, <i>L. brevis</i>, <i>L. reuteri</i>*] ▪ Klassisch: 5-HT₄ Rezeptor Agonisten	▪ GABA-Substitution, ▪ GABA-bildende Probiotika [<i>L. plantarum</i>*, <i>L. brevis</i>, <i>L. lactis</i>*, <i>B. dentium</i>]

Tab. 1

Therapieansätze bei Reizdarmsyndrom (*=Stammabhängig)

	Histamin-senkende Probiotika	Histamin-neutrale Probiotika	Histamin-bildende Probiotika
Probiotika bei Histamin- intoleranz	↓ <i>B. infantis</i> ↓ <i>B. longum</i> ↓ <i>L. reuteri</i> *	→ <i>Bifidobakterien</i> → <i>L. gasseri</i> → <i>L. rhamnosus</i> → <i>L. salivarius</i>	↑ <i>L. delbrueckii</i> ↑ <i>L. casei</i> ↑ <i>L. fermentum</i> ↑ <i>L. plantarum</i> * ↑ <i>L. reuteri</i> * ↑ <i>L. lactis</i> * ↑ <i>E. faecialis</i> ↑ <i>E. coli</i>

Tab. 2

Differenzierter Einsatz von Probiotika bei Histaminintoleranz (*=Stammabhängig)

SIBO-Atemtestanalyse

IBS-Patienten zeigen häufig eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO) mit Dickdarmkeimen. Das hat Folgen. Es kommt zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität, einer Low grade Inflammation, zu Motilitätsstörungen und/ oder einer gestörten Rückresorption von Gallensäuren. Mit der SIBO-Atemgasanalyse kann ein Overgrowth-Syndrom sicher nachgewiesen werden und der Patient einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden.

Vitamine

Bei einem Reizdarmsyndrom sind vor allem Vitamin D und Vitamin B6 von Bedeutung. Die Serumspiegel sollten daher in jedem Falle untersucht und bei einem Mangel die Vitamine substituiert werden. Der klinische Effekt ist oft erheblich.

Fazit

Das Reizdarmsyndrom (IBS) ist die wohl häufigste Erkrankung des Magen-Darm-Traktes. Weltweit leiden 10-15 % der Bevölkerung darunter, im Zuge von Krisen oder chronischem Stress, sicher noch deutlich mehr. Unklare Magen-Darm-Beschwerden können viele Ursachen haben. Daher ist eine gute Differenzialdiagnose unerlässlich.

Sicherlich sollte zunächst eine Maldigestion oder Malabsorption ausgeschlossen werden. Eine stark verminderte Pankreas-Elastase kann auf eine exokrine Bauchspeicheldrüseninsuffizienz hinweisen, erhöhte Gallensäureausscheidungen auf ein Gallensäureverlustsyndrom. Für eine Malabsorption sprechen auffällige Entzündungsmarker. Hohe Calprotectin-Spiegel können auf invasive Schleimhauterkrankungen zurückzuführen sein. Leicht erhöhte α -1-Antitrypsin- oder Calprotectin-Werte hingegen beruhen oft auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder einer Kohlenhydratmalabsorption.

Neben Maldigestion oder Malabsorption können auch Darmbakterien für vielfältige Magen-Darm-Beschwerden verantwortlich sein. Versteht man wie sie die Pathogenese eines Reizdarmsyndroms beeinflussen, lassen sich daraus kausale Therapieansätze und Behandlungsstrategien ableiten und Patienten helfen. In den neuen Reizdarmprofilen (Basis A670 & Komplett A671) werden dafür gezielt wichtige Neurotransmitter und Metabolite untersucht. Zusammen mit den schon bekannten Mikrobiom-, Atemgas- und Vitaminanalysen entsteht damit ein klares Bild über ursächliche Faktoren eines Reizdarmsyndroms. Eine kausale Therapie wird möglich.

Literaturverzeichnis:

- [1] Lee, Y. T. et al. Risk of psychiatric disorders following irritable bowel syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 10, (2015)
- [2] Quigley, E. M. M. Changing face of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 12 1–5 (2006)
- [3] Quigley, E. M. M., Bytzer, P., Jones, R. & Mearin, F. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Digestive and Liver Disease* vol. 38 717–723 (2006)
- [4] Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D. & Bian, Z. X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20, 14126–14131 (2014)
- [5] Moloney, R. D. et al. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 22, 102–117 (2016)
- [6] Sibelli, A. et al. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol. Med.* 46, (2016)
- [7] O'Mahony, S. M., Clarke, G., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. in (2017). doi:10.1007/164_2016_128
- [8] Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S. & Zamani, V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, (2019)
- [9] Fond, G. et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, (2014)
- [10] Lee, C. et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [11] Fadai, F., Farzaneh, N., Ghobakhlou, M., Moghimi-Dehkordi, B. & Naderi, N. Evaluation of psychological aspects among subtypes of irritable bowel syndrome. *Indian J. Psychol. Med.* 34, 144–148 (2012)
- [12] Hausteiner-Wiehle, C. & Henningsen, P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J. Gastroenterol.* 20, 6024–6030 (2014)
- [13] Zhang, Q. E. et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis of comparative studies. *Int. J. Biol. Sci.* 14, 1504–1512 (2018)
- [14] Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. & Mayer, E. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 6, (2018)
- [15] Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R. & Blaser, M. J. Role of the microbiome in human development. *Gut* 68, (2019)
- [16] The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 569, (2019)
- [17] Zhang, Y.-J. et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16, (2015)
- [18] Buffie, C. G. & Pamer, E. G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 13, (2013)
- [19] Sorbara, M. T. & Pamer, E. G. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol.* 12, (2019)

- [20] Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine* vol. 8 1–11 (2016)
- [21] Mishima, Y. & Sartor, R. B. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 55, (2020)
- [22] Holtmann, G. J., Ford, A. C. & Talley, N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, (2016)
- [23] Cryan, J. F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 99, (2019)
- [24] Drago, L., Valentina, C. & Fabio, P. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig. Liver Dis.* 51, (2019)
- [25] Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S. & Simmons, J. G. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J. Affect. Disord.* 266, (2020)
- [26] Rodiño-Janeiro, B. K., Vicario, M., Alonso-Cotner, C., Pascua-García, R. & Santos, J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv. Ther.* 35, (2018)
- [27] Duan, R., Zhu, S., Wang, B. & Duan, L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 10, (2019)
- [28] Wang, L. et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 120, (2020)
- [29] Pittayanon, R. et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology* 157, (2019)
- [30] Takakura, W. & Pimentel, M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front. Psychiatry* 11, (2020)
- [31] Shah, A. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 115, (2020)
- [32] Jeffery, I. B. et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 158, 1016–1028.e8 (2020)
- [33] Gupta, A., Osadchiy, V. & Mayer, E. A. Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 17, (2020)
- [34] Zhu, X. et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8, 53829–53838 (2017)
- [35] Bruta, K., Vanshika, Bhasin, K. & Bhawana. The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Transl. Med. Commun.* 6, 1–9 (2021)
- [36] Mishima, Y. & Ishihara, S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [37] van Thiel, I. A. M., Botschuijver, S., de Jonge, W. J. & Seppen, J. Painful interactions: Microbial compounds and visceral pain. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Basis Dis.* 1866, (2020)
- [38] Lomax, A. E., Pradhananga, S., Sessenwein, J. L. & O'Malley, D. Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 317, (2019)
- [39] Barcik, W., Wawrzyniak, M., Akdis, C. A. & O'Mahony, L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology* vol. 48 108–113 (2017)
- [40] Fabisiak, A., Włodarczyk, J., Fabisiak, N., Storr, M. & Fichna, J. Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [41] Potts, R. A. et al. Mast cells and histamine alter intestinal permeability during malaria parasite infection. *Immunobiology* 221, (2016)
- [42] Barcik, W. et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy* 74, (2019)
- [43] Landete, J. M., De Las Rivas, B., Marcobal, A. & Muñoz, R. Updated Molecular Knowledge about Histamine Biosynthesis by Bacteria. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, (2008)
- [44] Cremon, C. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 1290–1298 (2011)
- [45] Gershon, M. D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 20, (2013)

- [46] Roshchina, V. V. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. in *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* 17–52 (Springer New York, 2010). doi:10.1007/978-1-4419-5576-0_2
- [47] Asano, Y. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 303, (2012)
- [48] Özoğul, F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *Eur. Food Res. Technol.* 219, (2004)
- [49] ÖZOĞUL, F., KULEY, E., ÖZOĞUL, Y. & ÖZOĞUL, İ. The Function of Lactic Acid Bacteria on Biogenic Amines Production by Food-Borne Pathogens in Arginine Decarboxylase Broth. *Food Sci. Technol. Res.* 18, (2012)
- [50] Clarke, G. et al. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol.* 28, (2014)
- [51] Yano, J. M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264–276 (2015)
- [52] Tada, Y. et al. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low-grade inflammation in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31, (2016)
- [53] Jin, D. C. et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 22 8137–8148 (2016)
- [54] Keszthelyi, D. et al. Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state. *J. Psychosom. Res.* 74, (2013)
- [55] de Leon, A. S. & Tadi, P. *Biochemistry, Gamma Aminobutyric Acid*. StatPearls (StatPearls Publishing, 2020).
- [56] Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.* 113, (2012)
- [57] Aggarwal, S., Ahuja, V. & Paul, J. Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24, 422–430 (2018)
- [58] Pokusaeva, K. et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 29, (2017)
- [59] Rooks, M. G. & Garrett, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 16, (2016)
- [60] James, S. C., Fraser, K., Young, W., McNabb, W. C. & Roy, N. C. Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel syndrome: Effects of diet and nutrition on the microbiome. *Journal of Nutrition* vol. 150 1012–1021 (2020)
- [61] Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G. & Clarke, G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* vol. 112 399–412 (2017)
- [62] Keszthelyi, D., Troost, F. J. & Masclee, A. A. M. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility* vol. 21 1239–1249 (2009)
- [63] Li, P. et al. Characterization of kynurenine pathway in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur. J. Histochem.* 64, 14–21 (2020)
- [64] Wang, J. et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.* 281, 22021–22028 (2006)
- [65] Gao, J. et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8, (2018)
- [66] Metidji, A. et al. The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity* 49, 353–362.e5 (2018)
- [67] Bock, K. W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) functions: Balancing opposing processes including inflammatory reactions. *Biochemical Pharmacology* vol. 178 (2020)
- [68] Pernomian, L., Duarte-Silva, M. & de Barros Cardoso, C. R. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) as a Potential Target for the Control of Intestinal Inflammation: Insights from an Immune and Bacteria Sensor Receptor. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 59, (2020)
- [69] Tan, J. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. in (2014). doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
- [70] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, (2019)

- [71] Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T. & Vinolo, M. A. R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical and Translational Immunology* vol. 5 e73 (2016)
- [72] Fakhoury, H. M. A. et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 200, (2020)
- [73] Clark, A. & Mach, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front. Immunol.* 7, (2016)
- [74] Bruewer, M., Samarin, S. & Nusrat, A. Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1072 242–252 (Blackwell Publishing Inc., 2006).
- [75] Hewison, M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, (2011)
- [76] El Amrousy, D., Hassan, S., El Ashry, H., Yousef, M. & Hodeib, H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 24, 109–114 (2018)
- [77] Cellini, B. et al. Pyridoxal 5'-Phosphate-Dependent Enzymes at the Crossroads of Host–Microbe Tryptophan Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [78] Rosenberg, J., Ischebeck, T. & Commichau, F. M. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. *Biotechnology Advances* vol. 35 31–40 (2017)
- [79] Huang, S.-C., Wei, J. C.-C., Wu, D. J. & Huang, Y.-C. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 64, (2010)
- [80] Ligaarden, S. C. & Farup, P. G. Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutr. Res.* 31, (2011)
- [81] Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U. & Bäckhed, F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism* vol. 24 41–50 (2016)
- [82] Ding, L., Yang, L., Wang, Z. & Huang, W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B* 5, (2015)
- [83] Walters, J. R. F. Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, (2014)
- [84] Oduyebo, I. & Camilleri, M. Bile acid disease: The emerging epidemic. *Current Opinion in Gastroenterology* vol. 33 189–195 (2017)
- [85] Peleman, C. et al. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome–Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 720–727.e1 (2017)
- [86] Cangemi, D. J. & Lacy, B. E. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 12, (2019)

Haben Sie noch Fragen?

Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!

Biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

info@Biovis.de

Bildnachweise:

© Alex – stock.adobe.com

© Chinnapong – stock.adobe.com

© j-mel – stock.adobe.com

© Kateryna_Kon – stock.adobe.com

© Maksym Yemelyanov – stock.adobe.com

© Rawpixel.com – stock.adobe.com

© taa22 – stock.adobe.com

© Thomas Reimer – stock.adobe.com

© Trueffelpix – stock.adobe.com

© vchalup – stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de