

Rok Orel¹

Sindrom razdražljivega črevesa

Irritable Bowel Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalne motnje prebavil

Sindrom razdražljivega črevesa (SRČ) je funkcionalna motnja prebavil, za katero so značilne trebušne bolečine ali nelagodje, ki so mu pridružene spremembe v pogostnosti odvajanja in/ali trdoti blata. Prisotni so lahko še drugi simptomi: nezadržna potreba po takojšnjem odvajanju, občutek nepopolne izpraznitve danke, napenjanje ob odvajanju, primesi sluzi na blatu, napihnjenost trebuha in močni vetrovi. Sindrom razdražljivega črevesa je posledica motenj različnih funkcij: motilitete in senzibilitete prebavil (t. i. visceralna preobčutljivost), delovanja osi možgani–črevo, sluzničnega vnetja nizke stopnje, porušenega razmerja v bakterijski mikrofliori, kemičnega draženja, psihogenih dejavnikov in morda vsaj v nekaterih primerih tudi genetske podlage. Pri bolnikih, katerih simptomi ustrezajo kliničnim kriterijem za sindrom razdražljivega črevesa in nimajo alarmnih simptomov, diagnozo postavimo na podlagi klinične slike. Če so navzoči alarmni simptomi, kot so krvavitev iz danke, povišana telesna temperatura, povišana sedimentacija eritrocitov, izguba telesne teže in zastoj rasti pri otrocih ter pozitivna družinska anamneza na organske bolezni prebavil, kot so karcinom ali kronične vnetne črevesne bolezni, pa je potrebna natančnejša diagnostika. Pri zdravljenju SRČ ima najpomembnejšo vlogo pogovor in osveščanje bolnika o nevšečni, toda nenevarni naravi motnje. Ključno je zaupanje in dobro sodelovanje med zdravnikom in bolnikom. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovito izogibanje živilom, ki pogosto povzročijo pojav simptomov, večina bolnikov pa ne potrebuje diete. Specifični probiotiki, katerih učinkovitost je potrjena s kvalitetskimi kliničnimi raziskavami, so lahko koristno in varno dopolnilo k zdravljenju. Pri bolnikih, pri katerih na simptome pomembno vplivajo psihični dejavniki, je lahko učinkovita psihoterapija. Zdravljenje z zdravili je omejeno le na bolnike z najtežjimi oblikami SRČ.

ABSTRACT

KEY WORDS: irritable bowel syndrome, functional bowel disorder

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disorder characterized by abdominal pain or discomfort with altered frequency of defecation and stool consistency. Some people with IBS also experience urgency for bowel movements, feeling of incomplete stool evacuation, straining and cramping during defecation, presence of mucus in stool, abdominal distention and flatulence. IBS is believed to be the consequence of several factors: altered bowel motility and sensitivity (visceral hypersensitivity), altered brain-gut axis function, low-grade mucosal inflammation, disturbed balance of intestinal microbiota, chemical irritation, action of psychogenic factors and (at least in some cases) genetic predisposition. When there are no alarm signs, the diagnosis of IBS can be made on the basis of clinical presentation alone. When alarm signs, such as rectal bleeding, fever, high erythrocyte sedimentation rate, weight loss, failure to thrive (children) or positive family history for organic bowel disease (chron-

¹ Doc. dr. Rok Orel, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana; pkgas001@kclj.si

ic inflammatory bowel disease, cancer) are present, accurate diagnostics is necessary. When treating patients with IBS, education and a trustful patient-doctor relationship are necessary, with emphasis on IBS being a benign disorder that only rarely leads to serious consequences. Some patients benefit from excluding nutrients that are known to cause discomfort from their diet. However, most patients do not need a specific diet. Special probiotics having effects validated by high-quality clinical trials may be useful in treating patients with IBS. When mental factors play an important part, psychotherapy may also have a role. The use of medications, however, is reserved only for resistant forms of IBS.

UVOD

Sindrom razdražljivega črevesa (SRČ) (angl. *irritable bowel syndrome* – IBS) je funkcionalna motnja prebavil, za katero so značilne trebušne bolečine ali nelagodje, ki so mu pridružene spremembe v pogostosti odvajanja in/ali trdoti blata (1). Natančni kriteriji za postavitev diagnoze so prikazani v tabeli 1. Navzoči so lahko še drugi simptomi, npr. nezadržna potreba po takojšnjem odvajanju, občutek nepopolne izpraznitve danke, napenjanje ob odvajanju, primesi sluzi na blatu, napihnjenost trebuha in močni vetrovi. Glede na prevladujočo obliko (trdnost) blata lahko SRČ razdelimo v tri tipe: s prevladujočo drisko (IBS-D (angl. *diarrhea*)), s prevladujočim zaprtjem (IBS-C (angl. *constipation*)), z izmenjujočima se drisko in zaprtjem (IBS-M (angl. *mixed*)) (tabela 1). Pri delitvi v tipe upoštevamo trdoto blata in ne pogostosti odvajanj, saj je znano, da lahko ljudje s trdim blatom in zaprtjem čutijo pogost poziv k odvajanju in obratno, bolniki z drisko se včasih ob odvajanju lahko napenjajo.

Za ugotavljanje trdote blata priporočajo uporabo bristolске lestvice s 7 stopnjami. 1. stopnja je najtrše blato v obliki »bobkov«, 2. trdo blato v obliki »klobase«, v kateri pa je že vidna trda grudasta struktura, 6. stopnja je kašasto do tekoče blato, ki se še drži sku-

paj, a ima nacefrane robove, 7. pa je povsem tekoče blato.

Epidemiološke raziskave kažejo, da ima SRČ od 14 do 24% žensk in od 5 do 19% moških (2). Razlika v pogostnosti med spoloma je morda posledica hormonsko pogojenih razlik v občutenju bolečine, različne količine serotonina v možganih ali le večje pozornosti žensk za zdravstvene težave in s tem povezane večje skrbi za zdravje (2–4). Pri mladih ljudeh je pogostejši tip s prevladujočo drisko, pri starejših pa z zaprtjem. SRČ predstavlja tudi veliko finančno obremenitev za zdravstvo, saj so v ZDA ugotovili, da je SRČ vzrok za 12% obiskov pri splošnih ali družinskih zdravnikih in za 28% obiskov pri specialistih gastroenterologih (5). SRČ pomembno vpliva na počutje posameznika in s tem na oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja (6). Je pogost vzrok za izostanke z dela in iz šole.

PATOFIZIOLOGIJA

SRČ je posledica motenj različnih funkcij prebavil, ki se med seboj prepletajo. Pri nekaterih bolnikih s SRČ so odkrili nenormalno motorično aktivnost ozkega in širokega črevesa. Pri bolnikih z zaprtjem je podaljšan čas prehoda črevesne vsebine v ozkem in zlasti v širokem črevesu. Pri bolnikih z drisko je ta čas lahko skrajšan. Med trebušnimi boleči-

Tabela 1. *Oblike sindroma razdražljivega črevesa (SRČ).*

SRČ z zaprtjem (IBS-C): trdo blato ali »bobki« v = 25% odvajanj in kašasto ali tekoče blato v <25% odvajanj

SRČ z drisko (IBS-D): kašasto ali tekoče blato v = 25% odvajanj in trdo blato v <25% odvajanj

Mešana oblika SRČ (IBS-M): trdo blato ali »bobki« v = 25% odvajanj in hkrati kašasto ali tekoče blato v = 25% odvajanj

Neuvrščena oblika: premajhna pogostost nenormalne trdote blata za uvrstitev v ostale oblike

nami so znanstveniki zaznali bodisi skupke kontrakcij jejunuma ali »orjaške« peristaltične kontrakcije ileuma (7). Mnogo bolnikov ima prekomeren odziv na t. i. gastrokolični refleks; zaužitju hrane sledi močno krčenje distalnega kolona, kar se kaže kot poziv na odvajanje med obrokom hrane ali takoj po njem (8). Psihični pritiski povečajo krčljivost širokega črevesa tudi pri zdravih osebah, vendar je ta fenomen pri bolnikih s SRC bolj izrazit (9). Nobena od omenjenih sprememb v motoriki črevesja ni patognomonična za SRC.

Pri bolnikih s SRC pogosto zasledimo t. i. visceralno preobčutljivost na različne fizikalne in kemijske dražljaje (10). Receptorji v črevesni steni so preko aferentnih nevronov povezani z internevroni in eferentnimi nevroni avtonomnega črevesnega živčnega sistema. Draženje različnih receptorjev ima za posledico refleksne aktivnosti črevesa. Črevesni živčni sistem je preko simpatičnega in parasimpatičnega sistema povezan tudi z osrednjim živčevjem.

Mehanoreceptorji so občutljivi na krčitve in sprostitve črevesne stene in na raztezanje črevesa. Ločimo počasne receptorje, ki se aktivirajo ob normalnih dražljajih, in hitre receptorje, ki jih spodbudijo le močni dražljaji, npr. močne črevesne kontrakcije. Polimodalni receptorji, ki jih lahko vzpodbudijo mehanski, kemični in osmotski dražljaji, so pomembni za zaznavanje bolečine. Njihove povezave z osrednjim živčnim sistemom potekajo po istih poteh kot somatski bolečinski nevroni. Draženje črevesnih receptorjev preko črevesnega živčnega sistema sproži viscerovisceralne reflekse, ki nadzirajo pretok črevesne vsebine (tipičen primer je peristaltika). Preko teh refleksov poteka tudi nadzor delovanja črevesa na oddaljenih mestih. Tak primer je že omenjeni gastrokolični refleks. Aktivacija aferentnih nevronov v črevesu lahko poleg motoričnega odziva sproži tudi sekretorni odziv v črevesu. Vpliva lahko tudi na sekrecijo hormonov in živčnih prenašalcev, npr. sproščanje adrenalina v nadledvičnici ali opiatnih peptidov v osrednjem živčevju.

Informacije iz prebavil se v osrednjem živčevju združujejo z informacijami iz drugih delov telesa in iz okolja. Osrednjo vlogo pri tem ima hipotalamus. Vendar pa nekateri od dražljajev iz črevesja vplivajo tudi na zavest

ne zaznave v možganski skorji, npr. raztezanje želodca in danke povzroči občutek sitosti oz. potrebe po odvajanju. Znanstveniki ocenjujejo, da je visceralna preobčutljivost navzoča pri okrog 60 % bolnikov s SRC (11). Pri takšnih osebah nastopijo refleksni odzivi pri nižji stopnji raztezanja črevesa. Običajno raztezanje črevesa lahko povzroči občutek bolečine. Visceralna preobčutljivost je bolj značilna za bolnike, pri katerih prevladuje driska, medtem ko je pri nekaterih bolnikih z zaprtjem visceralna občutljivost celo manjša kot pri zdravih ljudeh (12).

Informacije iz črevesa potujejo v možgane in vplivajo na dogajanje v njih. Tudi dogajanja v centralnem živčevju vplivajo na črevesje. Govorimo o t. i. osi možgani-črevo (13, 14). Bolečinski dražljaji iz črevesa grede preko talamusa v prefrontalno možgansko skorjo, zlasti v sprednji cingularni predel (15). Cingularni predel je pomemben za čustveno dožemanje bolečine. Prefrontalna skorja je center za spomin na bolečino, njeno razumevanje in smiselen odziv nanjo. Cingularni predel možganov je del limbičnega sistema, ki je pomemben pri nastanku čustev. Morda je tu iskati vzrok, zakaj se bolniki s SRC počutijo bolj bolni, kot bi pričakovali glede na dejansko pomembnost njihove bolezn. Čustva, kot npr. anksioznost ali depresivnost, pomembno vplivajo na zaznavanje dražljajev iz črevesa. Psihični stres sproži izločanje kortikotropin sproščujočega dejavnika (angl. *corticotropin releasing factor* – CRF) (16). CRF poveča občutljivost črevesnih nevronov na dražljaje in povečuje motorično aktivnost črevesa. Zdravi možgani lahko zmanjšajo občutek bolečine. Pri tem igrajo ključno vlogo opioidni peptidi enkefalini. Pri nekaterih bolnikih s SRC je verjetno motena inhibicija bolečinskih dražljajev v osrednjem živčnem sistemu.

Bolniki s SRC imajo v črevesni sluznici pogosto povečano število celic, ki sodelujejo pri vnetju. Raziskave so pokazale, da se simptome SRC pogosto pojavijo po preboleli črevesni infekciji ter da SRC pri bolnikih z alergijskim vnetjem prebavil ali s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi najdemo bistveno pogosteje kot pri sicer zdravih ljudeh (17, 18). Znano je, da neugodna sestava črevesne mikroflore, t. i. disbioza, lahko spodbuja sluznično vnetje nizke aktivnosti (19). Pri bolnikih s SRC

so našli zmanjšano število koliformnih bakterij, bifidobakterij in laktobacilov, več pa je bilo anaerobov, predvsem *E. coli* in bakteroidov (20, 21). Nekatere raziskave so dokazale tudi pogostejši razrast bakterij v ozkem črevesu. Poskusi na živalskih modelih in raziskave pri bolnikih so pokazale, da vnetno dogajanje preko povezav med črevesnim imunskim in črevesnim živčnim sistemom lahko vpliva na črevesno motiliteto in povečuje visceralno občutljivost. Pri nastanku in vzdrževanju črevesnega vnetja nizke aktivnosti so morda pomembni tudi dedni dejavniki, npr. gensko pogojena stopnja sinteze različnih vnetnih in protivnetnih citokinov (22, 23). Zato je SRC pogostejši med člani iste družine.

Na simptome SRC lahko vplivajo tudi kemični dejavniki. Različne sestavine hrane, predvsem neprebavljeni disaharidi, npr. mlečni sladkor pri pomanjkanju črevesne laktaze, ter endogene snovi, kot so neresorbirane žolčne kisline in kratkoverižne maščobne kisline, spodbujajo črevesni živčni sistem in posledično večajo gibljivost črevesa. Čeprav so včasih menili, da pri laktozni intoleranci ali uživanju laktuloznih odvajal driska nastane zaradi ozmotskega učinka, danes vemo, da črevesne bakterije presnovijo praktično vse neprebavljene disaharide v kratkoverižne maščobne kisline. Povečana tvorba maščobnih kislin zniža pH črevesne vsebine, to pa spodbudi črevesni živčni sistem. Posledica tega je povečana krčljivost črevesa. Tak učinek je nevšečen pri bolnikih z drisko, pri bolnikih, pri katerih prevladuje zaprtje, pa je seveda zaželen in je lahko del zdravljenja.

Črevesne bakterije so pomembne tudi pri nastajanju in razgradnji črevesnih plinov (24). Pri osebah s funkcionalnimi motnjami, pri katerih prevladujejo napihnjenost in vetrovi, so našli povečano koncentracijo bakterijskih rodov, ki proizvajajo črevesne pline, kot sta *Clostridium* in *Enterobacteriaceae*. Kolonizacija črevesa z laktobacili pa zmanjšuje število bakterij, ki proizvajajo plin.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Delovna skupina za SRC je v rimskem procesu za oblikovanje klasifikacije, diagnostike in zdravljenja funkcionalnih motenj prebavil

prišla do dogovora, da pri bolnikih, katerih simptomi ustrezajo kliničnim kriterijem za SRC in nimajo alarmnih simptomov, diagnozo postavimo na podlagi klinične slike (1). Pri bolnikih z alarmnimi simptomi, kot so krvavitev iz danke, povišana telesna temperatura, povišana sedimentacija eritrocitov, izguba telesne teže in zastoj rasti pri otrocih ter pozitivna družinska anamneza na organske bolezni prebavil, kot so karcinom ali kronične vnetne črevesne bolezni, pa je potrebno narediti natančnejšo, predvsem endoskopsko diagnostiko, da se izključi organske bolezni.

Strokovnjaki poudarjajo, da je pri zdravljenju SRC ključnega pomena, da se med bolnikom in zdravnikom vzpostavi zaupanje (25). Bolnik mora biti seznanjen o funkcionalnih vzrokih za pojav simptomov. Potrebno je pregnati strah, da se za simptomi skriva nevarna bolezen. Na bolniku razumljiv način moramo pojasniti znane mehanizme nastanka bolezni in možnosti njenega zdravljenja, pa tudi vpliv psihogenih dejavnikov na potek bolezni. Skupaj z bolnikom je treba zastaviti realističen cilj zdravljenja, npr. pomembno zmanjšanje najbolj motečih simptomov (26).

Pri večini bolnikov s SRC prehrana nima pomembne vloge. Ponavadi lahko bolniki uživajo običajno zdravo hrano, obstajajo pa nekatere izjeme. Pri bolnikih s prehransko alergijo ali intoleranco na disaharide je učinkovito izogibanje živilom, ki jim škodijo (18). Bolnikom s SRC, pri katerem prevladuje zaprtje, pogosto svetujejo uživanje večje količine vlaknin v prehrani ali kot zdravilo (npr. laktulozo). Vendar rezultati metaanaliz kažejo na majhno učinkovitost takšnega zdravljenja (27, 28). Uživanje vlaknin sicer zmanjša čas prehoda črevesne vsebine in nekoliko ublaži simptome zaprtja, ne vpliva pa na jakost in pogostnost trebušnih bolečin, ki so za večino bolnikov najbolj moteč simptom. Pri nekaterih bolnikih lahko uživanje velike količine vlaknin privede do poslabšanja simptomov. Prekomerna bakterijska fermentacija in posledična proizvodnja plinov povzročita napihnjenost, poslabšanje bolečin in moteče vetrove.

Več kliničnih raziskav je pokazalo, da lahko uživanje nekaterih probiotikov zmanjša simptome SRC (19). Probiotiki vplivajo na

sestavo črevesne bakterijske flore in spremeni njen metabolizem. Zmanjša se rast potencialno škodljivih vrst bakterij. Probiotiki lahko vplivajo na delovanje črevesnega imunskega sistema in zmanjšujejo proizvodnjo vnetnih citokinov, kar je lahko pomembno pri bolnikih, kjer je stalno navzoče vnetje nizke aktivnosti. Preko presnovnih produktov, zlasti kratkoveržnih maščobnih kislin, lahko probiotične bakterije vplivajo na gibljivost črevesa. Sprememba sestave bakterijske mikroflore lahko vpliva na zmanjšanje proizvodnje črevesnih plinov, občutka napihnjenosti in nihanja obsega trebuha. Zelo pomembno je dejstvo, da pri zdravljenju s probiotiki ni pomembnih neželenih učinkov in je njihova uporaba izredno varna. Pri bolnikih, ki imajo izrazita poslabšanja simptomov ob psihičnih obremenitvah ali imajo psihiatrične motnje, je učinkovito psihoterapevtsko zdravljenje.

Pri bolnikih s hudimi simptomi, ki pomembno vplivajo na kvaliteto življenja, pa se odločimo tudi za zdravljenje z zdravili. Antagonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₃ podaljšajo čas prehoda črevesne vsebine skozi ozko in široko črevo ter zmanjšujejo črevesno sekrecijo. Zato se poveča trdota blata in zmanjša frekvenca odvajanj. Preko delovanja na receptorje v osrednjem živčevju zmanjšujejo občutljivost za visceralno bolečino (29, 30). Najbolj raziskan je učinek alosetrona, ki je bil v ZDA registriran za bolnice s SRČ s prevladujočo drisko, a je zaradi relativno velikega števila primerov hudega zaprtja in ishemičnega kolitisa sedaj na voljo le za predpisovanje v omejenih programih (31). Podobni zdravili sta še cilansetron in ramosetron, ki pa nista registrirana za uporabo pri bolnikih s SRČ (26). Antagonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₄ zmanjšajo izločanje živčnih prenašalcev, ki povečujejo peristaltiko. Zato zmanjšajo simptome SRČ z drisko (32). Tako zdravilo je piboserod, ki pa je še v fazi kliničnega preizkušanja (33). Agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₄ večajo sproščanje ekscitatornih živčnih prenašalcev v črevesu, predvsem acetilholina. Zato se poveča mišični tonus in peristaltična aktivnost črevesnega mišičja ter sekrecija elektrolitov (29). Metaanaliza učinkov tegaseroda je pokazala, da je pri bolnikih s SRČ s prevladujočim zaprtjem prišlo do pomembnega zvečanja pogostnosti odvajanj in zmanj-

šanja trdote blata, trebušnih bolečin in splošnega počutja (34). Zaradi porasta pogostosti miokardnega infarkta, nestabilne angine pectoris in možganske kapi pri bolnikih, ki so uporabljali tegaserod, je zdravilo trenutno na voljo le v sklopu raziskovalnih programov. Zdravili s kombinacijo agonističnega učinka na receptorje 5-HT₄ in antagonističnega učinka na receptorje 5-HT₃ sta renzapridel in mosaprid. Povzročata skrajšanje časa prehoda črevesne vsebine, povečanje pogostnosti iztrebljanj in zmanjšanje trebušne bolečine (35, 36). Pri njuni uporabi razen občasne driske niso zabeležili pomembnejših neželenih učinkov.

Klonidin je agonist α 2-adrenergičnih receptorjev. Zdravilo, ki se sicer uporablja za zdravljenje arterijske hipertenzije, je še v fazi preizkušanja pri zdravljenju SRČ s pogostimi driskami, saj podaljšuje čas prehoda črevesne vsebine (37). Pomembnejši neželeni učinki so zaspanost, vrtoglavica, občutek suhih ust in zlasti hipotenzija. Somatostatin in njegov analog oktreotid aktivirata somatostatinske receptorje tipa 2 in zmanjšata visceralno občutljivost ter podaljšata čas prehoda črevesne vsebine (38). Glavna ovira za njuno uporabo v praksi je intravensko dajanje. Opioidna zdravila, kot sta alvimopam in asimadolin, delujejo na opioidne receptorje, ki se nahajajo v črevesnem živčevju, spinalnih bolečinskih poteh in v osrednjem živčevju (39). V kliničnih raziskavah niso dokazali pomembnega zmanjšanja trebušnih bolečin pri bolnikih s SRČ. Antidiaroični loperamid, ki je sintetični opioid, zmanjša črevesno gibljivost in povečuje resorpcijo vode in elektrolitov. Ne vpliva pa na pogostnost trebušnih bolečin pri bolnikih s SRČ (40). Kortikotropin-sproščujoči hormon (CRH) ima pomembno vlogo pri regulaciji črevesne motorike in senzibilitete. V velikih količinah se sprošča pri stresu. Možnosti uporabe antagonistov receptorjev CRH pri zdravljenju SRČ še intenzivno raziskujejo (26). Aktivatorji kloridnih kanalov, kot je lubiproston, povečujejo črevesno sekrecijo in gibljivost ter tako zmanjšujejo simptome pri bolnikih s SRČ s prevladujočim zaprtjem (41). Antidepresivi se že dolgo uporabljajo za zdravljenje hudih oblik SRČ, čeprav natančen mehanizem njihovega delovanja ni znan. Pomembni so zlasti pri bolnikih s psihičnimi

motnjami, ki potencirajo simptome SRČ, morda pa tudi neposredno vplivajo na črevesno motiliteto preko modifikacije aktivnosti drugih živčnih prenašalcev. Metaanaliza učinkovitosti je pokazala zmeren učinek pri bolnikih s SRČ (42). Njihovo uporabnost omejuje relativno veliko število neželenih učinkov.

Med spazmolitike štejemo antiholinergike/antagoniste muskarinskih receptorjev in

neposredne relaksante gladkih mišic. Metaanaliza je dokazala omejeno učinkovitost le enega izmed njih, octylonium bromida (43). Poleg tega so pri uporabi spazmolitikov relativno pogosti neželeni učinki. V fazi raziskav je uporaba specifičnih benzodiazepinskih zdravil, npr. dekstofizopana, ki morda zmanjšujejo simptome SRČ (44).

LITERATURA

1. Longstreth GF, Thompson WG, Shey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1480–91.
2. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Alliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1407–30.
3. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996; 65: 123–67.
4. Nishizava S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 5308–13.
5. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 1991; 100: 988–1005.
6. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Alliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1171–85.
7. Clemens CH, Samsom M, Roelofs JM, et al. Association between pain episodes and high amplitude pressure waves in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1838–43.
8. Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 48: 20–7.
9. Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L, et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1695–703.
10. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: 67–71.
11. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1412–20.
12. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, et al. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat: definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig Dis Sci*. 1994; 39: 449–57.
13. Schmulson MJ. Brain-gut interaction in irritable bowel syndrome: New findings of a multicomponent disease model. *IMAJ*. 2001; 3: 104–10.
14. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: 29–33.
15. Silverman DH, Munakata J, Ennes H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*. 1997; 112: 64–72.
16. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing factor on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 1998; 42: 845–9.
17. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: i41–i41–4.
18. Zar S, Kumar D, Benson MJ. Review article: food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Alliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 439–49.
19. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 2650–61.
20. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, et al. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol*. 1987; 23: 29–32.
21. Swidinski A, Klikin M, Ortner M, et al. Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116: A1.
22. Chan J, Gonsalkorale WM, Perrey C, et al. IL-2 and TGF- β genotypes in irritable bowel syndrome. Evidence to support an inflammatory component? *Gastroenterology*. 2000; 118: A1191.

23. Morris-Yates A, Talley NY, Boyce PM, et al. Evidence of contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1311–7.
24. Azpiroz F. Intestinal gas dynamics: mechanism and clinical relevance. *Gut.* 2005; 54: 893–5.
25. Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey of Patient Educational Needs in IBS and validation of the Patient Educational Need Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1872–82.
26. Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2639–49.
27. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 245–51.
28. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: 1–11.
29. Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000; 16: 113–20.
30. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123: 425–32.
31. Berman SM, Chang L, Suyenobu B, et al. Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT₃ receptor Alosetron. *Gastroenterology.* 2002; 123: 969–77.
32. Hedge SS, Eglen RM. Peripheral 5-HT₄ receptors. *FASEB.* 1996; 10: 1398–407.
33. Bharucha AE, Camilleri M, Haydock S, et al. Effect of serotonin 5-HT (4) receptor antagonist SB-207266-A on gastrointestinal motor and sensory function in humans. *Gut.* 2000; 47: 667–74.
34. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003960.
35. Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 895–904.
36. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2005; 20: 680–6.
37. Camilleri M, Kim DY, McKinzie S, et al. A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1: 111–21.
38. Schwetz I, Naliboff B, Munakata J, et al. Anty-hyperalgesic effect of octreotide in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 123–31.
39. Szarka LA, Camilleri M, Burton D. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1268–75.
40. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31: 463–8.
41. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290: G942–G942–7.
42. Rahimi R, Nikfar S, Rezaei A, et al. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1548–53.
43. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1253–69.
44. Leventer S, Raudibaugh K, Fissora C. The safety and efficacy of dextro-isopam in patients with diarrhea predominant or alternating irritable bowel syndrome *Gastroenterology.* 2005; 128 Suppl 2: A94.

Prispelo: 1. 10. 2010