

POSZTINFEKCIÓZUS IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA

Juhász Márk dr., Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II.sz. Belgyógyászati Klinika

A bélfertőzések után kialakuló irritábilis bél szindrómáról (IBS) először 1962-ben számoltak be, a jelenség kórereditének tudományos igényességű tanulmányozására azonban csak az elmúlt években került sor. A nyálkahártya-sérülés kimutatása megdöntötte azt a feltevést, amely szerint IBS-ben nincs szerkezeti károsodás. A posztinfekciózus irritábilis bél szindróma (PI-IBS) gyanúja az anamnézis alapján merül fel: ha egy korábban ép széklethabitusú egyénben lázzal, hányással, hasmenéssel és pozitív széklettenyésztéssel járó gastroenteritis lezajlása után a hasi fájdalom fennmarad, és tartósan megváltozik a székelési szokás, akkor vehető fel a kórkép lehetősége. A bakteriális gastroenteritisen átesett betegek 4-26%-ában alakul ki PI-IBS. A PI-IBS kockázati tényezőiként a női nemet, a gastroenteritis súlyosságát, a bakteriális toxigenitást, és egyes pszichiátriai kórképek (mint pl. neurosis, hypochondriasis, anxietas, depresszió) társulását jelölhetjük meg. A közleményben a PI-IBS-ről közölt ismereteket és az új kezelési lehetőségeket foglaljuk össze.



Dr. Juhász
Márk

A posztinfekciózus irritábilis bél szindróma szövettani és molekuláris háttere

Campylobacter jejuni gastroenteritisben a bélnyálkahártyában fokozódik a gyulladós sejtek és a szerotonin tartalmú enterokromaffin sejtek száma. A PI-IBS betegek rectumából vett mintákban több enterokromaffin sejt és lymphocyta volt kimutatható, mint azokban az életkorban és nemben megfeleltetett egyéneknél, akikben a fertőzés után nem alakult ki IBS.

A PI-IBS betegek posztprandiális szérumban nagyobb volt a szerotonin szérumszintje, mint az egészséges kontrollokban és a székrekedés típusú IBS-ben. Mind PI-IBS-ben, mind non-PI-IBS-ben a hízósejtek számának megnövekedését észlelték a terminalis

ileumban. A perifériás idegek közvetlen szomszédságában elhelyezkedő hízósejtek száma összefügg a hasi fájdalom súlyosságával és gyakoriságával. Az IBS betegekben, a kontrollokhoz képest, az idegrostok körül nagyobb hízósejt-sűrűséget találtak. Az enterális idegekhez közeli hízósejtek szaporulatát IBS betegek coecumából és rectumából származó mintákban is kimutatták.

A Walkerton Health vizsgálat során *E. coli* és *C. jejuni* járványt követően 2300 helyi lakost észleltek, akiknél az ivóvíz fogyasztása után alakult ki akut gastroenteritis. A 105 IBS betegből fokozott permeabilitásra utaló (0,02 feletti) laktulóz/mannitol arányt 35%-ban találtak, a nem-IBS csoportban ez az arány 13% volt. Az intesztinális barrier sérülésével a bakteriális termékek akadálytalanul jutnak

a lamina propriába, ami a krónikus gyulladás fenntartását segíti elő. Az ^{51}Cr -EDTA izotóp 24 órás vizelet kiválasztását vizsgálva megállapították, hogy a hasmenés-predomináns IBS-ben megnövekedett az intesztinális permeabilitás a székrekedés-predomináns IBS-hez képest. Ellentétben a colitis ulcerosaban észleltekkkel, ahol a dohányzás, feltehetőleg az immunválasz fokának mérséklése révén, enyhíti a gyulladásos tüneteket, PI-IBS-ben a dohányzást egyértelmű provokáló tényezőnek találták.

A társuló pszichés eltérések fontosságát igazolja, hogy a depresszió és a bélnyálkahártyában az enterokromaffin sejtek számának megnövekedése független kockázati tényezőnek bizonyult a PI-IBS kialakulásában.

A posztinfekciózus irritábilis bél szindróma klinikai jellegzetességei

A PI-IBS kórisméje az anamnézisen alapszik; akkor lehet szó erről a kórképről, ha korábban ép széklethabitusú egyénben lázzal, hányással, hasmenéssel és pozitív székletenyészttel járó gastroenteritis lezajlása után fennmarad a hasi fájdalom, és tartósan megváltozik a székelési szokása.

A legnagyobb vizsgálat *Campylobacter jejuni* fertőzésen átesett 840 beteg által kitöltött kérdőív eredményeit összegezte. A már korábban is IBS-ben szenvedő 46 beteg kizárása után 103 betegben (13,8%) alakult ki IBS. A Római II. kritérium szerint a betegek 63%-a a hasmenés-predomináns, 24%-a az alternáló és 13%-a a székrekedés-predomináns alcsoportba tartozott. Laza széklettről 96%, puffadásról 60% számolt be, a betegek egyharmada székelési erőlködésről panaszkodott. Egy prospektív, eset-kontroll vizsgálatban a PI-IBS incidenciáját

16,7%-nak, a fájdalomtalan hasmenést pedig 5,6%-nak találták. A kontrollhoz képest a funkcionális emésztőszervi betegségek kialakulásának relatív kockázata hat hónappal a bakteriális gastroenteritis lezajlása után több, mint 10-szeres volt.

In vitro modellekben megállapították, hogy az ún. toxin-szenzitív epithelialis sejtek jelenléte esetén szignifikánsan gyakoribbak a PI-IBS tünetek még 6 hónappal a *Campylobacter jejuni* fertőzés lezajlása után is.

Az IBS kialakulásának kockázata *Campylobacter* és *Salmonella* fertőzés után nem specifikus, mert PI-IBS jelentkezését figyelték meg shigellosis és kombinált *Campylobacter* és *Escherichia coli* 0157 fertőzés után is. Ezek a vizsgálatok is megerősítették, hogy a PI-IBS kifejlődésének egyik legfőbb kockázati tényezője az IBS-t „előhívó” gastroenteritis súlyossága. PI-IBS kialakulhat nemcsak bacterialis gastroenteritist, hanem helminthiasist követően is.

Trichinellosison átesett 72 beteg 1 éves nyomomonkövetése idején PI-IBS a betegek 14%-ánál alakult ki, mely tünetek 6 hónap elteltével is fennálltak, összesen 1 év elteltével pedig a betegek 7%-a még mindig IBS tünetekről számolt be.

Kevés adat ismert a PI-IBS prognózisáról. Egy dél-koreai vizsgálatban 3 évvel az IBS-t kiváltó *Shigella* fertőzés után a PI-IBS betegek 25%-a megszabadult panaszaitól, míg egy ír munkacsoport 6 éves követés után a PI-IBS betegek >50%-ában a panaszok fennállását észlelték. Ezek az adatok ellentmondanak annak a korábbi feltételezésnek, amely szerint a PI-IBS prognózisa kedvezőbb lenne az egyéb eredetű IBS esetek prognózisánál.

A PI-IBS-ről egy metaanalízis is megjelent, amelyben a szerzők 188 közleményből

8 vizsgálatot találtak elemzésre alkalmasnak. A metaanalízis legfőbb következtetése az, hogy a gastroenteritisen átesett egyének körében a PI-IBS kialakulásának esélye 7-szer nagyobb, mint az átlagos népességben. A PI-IBS kétszer gyakrabban jelentkezett azokban a betegekben, akiknél a gastroenteritis diagnózisa nem a beteg által kitöltött kérdőíven, hanem klinikai és laboratóriumi adatokon alapult.

Az utazók hasmenése egy nagy tömegeket érintő jelentős népegészségügyi probléma. Mivel a hasmenések ezen típusa többnyire bakteriális eredetű, az antibiotikumok mind a kemoprofilaxis, mind az empirikus terápia során hatékonyak. Az utazók hasmenésének leggyakoribb elszenvedői a fejlett országokból a trópusi, vagy szubtrópusi fekvésű latin-amerikai, afrikai, vagy dél-ázsiai fejlődő országokba utazó turisták. Az ezekben a „high-risk” országokba a fejlett világból érkező személyek között az utazók hasmenésének kockázata 40-50%, ahol a leggyakoribb kórokozók az *E. coli* hasmenést kiváltó törzse, továbbá egyes *Salmonella*, *Shigella* és *Campylobacter* speciestek.

Noha az utazók hasmenése ritkán jelent közvetlen életveszélyt, az egészséget mind rövid, mind hosszabb távon kedvezőtlenül befolyásoló kihatásai lehetnek. A heveny szak legjellemzőbb tünetei a hasmenés mellett a hasi fájdalom és görcsök, fáradékony-ság, hányiger, hányás, melyek alkalmanként exsiccosishoz is vezethetnek. A kórkép hosszútávú szövődményei a reaktív arthritis, Guillain-Barré szindróma, ischaemias colitis és a posztinfekciózus irritábilis bél szindróma kialakulása.

Ezen szövődmények veszélye miatt javasolt az egyébként spontán gyógyhajlamú hasmenésben a minél korábbi empirikus antibiotikus terápia megkezdése. A host koc-

kázati tényezői a fiatal kor, a „high-risk” országok 6 hónapnál régebben történt felkeresése, a válogatás nélküli étel- és ital fogyasztás, és a host genetikai adottságai.

Megelőzés és kezelés

A megelőzés módszere a konzekvens higiénia, az italok és élelemiszerek gondos megválasztása, és a bélből nem felszívódó rifaximin kemoprofilaxisként történő felhasználása, mely csökkenti az utazók hasmenésének előfordulási gyakoriságát, és várhatóan megelőzi a gastroenteritisek lezajlása utáni szövődmények, pl. a posztinfekciózus irritábilis bél szindróma kialakulását.

Az utazók hasmenése jelentkezésekor a korán megkezdett empirikus terápia (rifaximin, fluorokinolon, azithromycin) lerövidíti a betegség lefolyását és az utazó hamarabb térhet vissza a tervezett tevékenységeihez. Az utazók hasmenésében standard terápiának számító antibiotikumok szisztémásan hatnak, alkalmazásuk során adverz események léphetnek fel, és számos egyéb, extraintestinalis indikációjuk is van.

Ezzel szemben a rifaximin csak elhanyagolható mértékben abszorbeálódik (<0.4%), a tolerálhatósági profilja megegyezik a placeboéval, gyógyszerinterakciók ritkán lépnek fel, továbbá klinikailag releváns rifaximin rezisztenciáról eddig még nem számoltak be, ezért a hasmenések ezen nem-szisztémás terápiás megközelítése vélhetően kizorítja majd az eddig alkalmazott antibiotikumokat. Egy reményt keltő bevezető vizsgálatban IBS betegek 10 napon át kaptak 3x400 mg rifaximint, vagy placebo. A rifaximin csoportban még 10 héttel a kezelés leállítását után is szignifikánsan nagyobb volt a tüneti javulás, mint a placebo csoportban.

Probiotikumokkal enyhébb antiinflammatorikus hatás érhető el. A bélben fennálló gyulladás sok esetben a kommenzális flóra által kiváltott reakció eredményeként alakul ki, ezért a probiotikum kezelés logikus alternatívának tűnik, ismerve a probiotikumok jótékony hatását egyéb, speciális gyulladásos állapotokban, pl. pouchitisben (a műtéti kialakított, az eltávolított rectum ampulla reservoir funkcióját helyettesítő bélkacs (pouch) nyálkahártyájának gyulladása).

Az elmúlt években számos vizsgálat során kezeltek IBS betegeket probiotikumokkal, változó eredménnyel. Interleukin-10 knock-out egerek colitisét eredményesen kezelték két probiotikus hatású baktériummal (*Lactobacillus salivaris* és *Bifidobacterium infantii*). Ezeket később IBS betegek kezelésében is alkalmazták. Ezen probiotikumok szubkután bevitellel is hatékonyak voltak, bizonyítva ezzel, hogy a proinflammatorikus citokinek visszaszorításán keresztül érvényre jutó antiinflammatorikus hatás nemcsak az emésztőrendszerben, hanem az egész szervezetben megjelenik.

Összefoglalás

Az újabb adatok arra utalnak, hogy IBS-ben a bélnyálkahártyában enyhe fokú lymphocytás beszűrődés, fokozott permeabilitás és egyéb gyulladásos elemek, mint pl. az enterokromaffin sejtek és a hízósejtek felszaporodása és a hízósejtből eredő proteázok és hisztamin fokozott szekréciója észlelhető. Mind a nyálkahártyában, mind a vérben proinflammatorikus citokinszaporulat található az IBS betegeknél.

A szteroidkezelés nem hatékony, bevezető vizsgálatok eredményei a probiotikumok kedvező antiinflammatorikus hatására utalnak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok

alapján mind a PI-IBS, mind a PI-IBS-hez vezető gastroenteritisek, különösen az utazók hasmenése megelőzésében és kezelésében a rifaximin tűnik megfelelő választásnak.

A posztinfekciós IBS tanulmányozása rávilágított az enyhe fokú gyulladás IBS-ben betöltött kóroki szerepére. Ezek az eredmények felvetik új, terápiás célpontokként szolgáló molekuláris rendszerek, mint pl. a szerotonin és hisztamin anyagcsere fel-térképezésének szükségességét, amelyek az IBS további alcsoportjaiban is fontos szerepet tölthetnek be.

Irodalomjegyzék

1. Akiho H, Lovato P, Deng Y, Ceponis PJ, Jennerhassett P, Collins SM: Interleukin-4 and -13-induced hypercontractility of human intestinal muscle cells — implication for motility changes in Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288, G609-G615.
2. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126, 693-702.
3. Bjarnason I, Bjarnason A: Unorthodox treatment for irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17, 1-3.
4. Chaudhary NA, Truelove SC: The irritable colon syndrome. *Q J Med* 1962; 123, 307-322.
5. Collins SM, Barbara G: East meets West: infection, nerves, and mast cells in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53, 1068-1069.
6. Cumberland P, Sethi D, Roderick PJ, Wheeler JG, Cowden JM, Roberts JA, Rodrigues LC, Hudson MJ, Tompkins DS, IID Study Executive: The infectious intestinal disease study of England: A prospective evaluation of symptoms and health care use after an acute episode. *Epidemiol Infect* 2003; 130, 453-460.
7. Döbrönte Z, Lakner L, Sarang K: Posztinfekciós irritábilis bél szindróma. *Orv Hetil* 2006; 147:2077-80.

8. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC: Abnormalities of 5-hydroxy-tryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3, 349-357.
9. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, Spiller RC: Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006; 101, 1288-1294.
10. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Boraonker M, Collins SM, Spiller RC: Randomized, double blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18, 77-84.
11. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC: Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125, 1651-1659.
12. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC: Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16, 1011-1015.
13. DuPont HL. Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention. *Drugs*. 2006;66:303-14.
14. DuPont S, Jiang Z, Okhuysen P, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, DuPont MW, Martinez-Sandoval F: Antibacterial chemoprophylaxis in the prevention of traveler's diarrhea: Evaluation of poorly absorbed oral rifaximin. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (suppl 9), S571-76.
15. Ericsson CD. Safety and tolerability of the antibacterial rifaximin in the treatment of travellers' diarrhoea. *Drug Saf*. 2006;29:201-7.
16. Gebhardt T, Lorentz A, Detmer F, Trautwein C, Bektas H, Manns MP, Bischoff SC: Growth, phenotype, and function of human intestinal mast cells are tightly regulated by transforming growth factor 1. *Gut* 2005; 54, 928-934.
17. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52, 91-93.
18. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Moolhala SM: Increased rectal mucosal expression of interleukin-1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52, 523-526.
19. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS: Postinfectious irritable bowel syndrome — a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101, 1894-1899.
20. Ilynickij A, Balachandra B, Elliott L, Choudh S, Duerksen DR: Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98, 596-599.
21. Ji S, Park H, Lee D: Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Shigella* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20, 381-386.
22. Juhász M, Tulassay Zs. Posztinfekciós irritábilis bél szindróma. *Magy Belorv Arch* 2007; 62:55-60.
23. Kim HS, Kim MS, Ji SW, Park H: The development of irritable bowel syndrome after *Shigella* infection: 3 year follow-up study. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47, 300-305.
24. Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Loof L, Hallgren R: Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53, 1806-1812.
25. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM; WEL Investigators: Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20, 1317-1322.
26. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F: Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003; 52, 975-980.
27. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, Vinyet J, Ibanez A, Coderch J, Perona M: Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: One-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129, 98-104.
28. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henequouwen GP, Smout AJ: IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49, 469-474.
29. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; 51, 410-413.
30. O'Brien AJ, Lamb EJ, Muller AF: Renal tubular proteinuria in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17, 69-72.
31. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Fobes C, DuPont HL: Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable

A szerző**elérhetősége:**

Dr. Juhász Márk

Cím:

Semmelweis

Egyetem

Budapest

Szentkirályi u.

46.

1088

bowel syndrome in North American travellers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2004; 99, 1774-1778.

32. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM: Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome; symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128, 541-551.

33. Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC: Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18, 204-210.

34. Parry SD, Barton JR, Welfare MR: Factors associated with the development of post-infectious functional gastrointestinal diseases: does smoking play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17, 1071-1075.

35. Parry SD, Forgacs I. Intestinal infection and irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17, 5-9.

36. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare MR: Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98, 1970-1975.

Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O: Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97, 1780-1784.

37. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145:557-63.

38. Rodriguez LA, Ruigomez A: Increased risk of irritable bowel syndrome acute bacterial gastroenteritis: Cohort study. *BMJ* 1999; 318, 565-566.

39. Santelmann H, Lærum E, Rønnevig J, Fagertun HE: Effectiveness of nystatin in polysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice. *Family Practice* 2001; 18, 258-265.

40. Santelmann H, McLaren Howard J: Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17, 21-26.

41. Soyuturk M, Akpinar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Irritable Bowel Syndrome in Persons Who Acquired Trichinellosis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]

42. Spiller RC: Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124, 1662-1671.

43. Spiller R, Campbell E: Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22, 13-17.

44. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Intern Med J.* 2006; 36:724-8.

45. Thornley JP, Jenkins D, Neal K, Wright T, Brough J, Spiller RC: Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *JID* 2001; 184, 606-609.

46. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I: Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123, 450-460.

47. Torrents D, Torres R, De Mora F, Vergara P: Antinerve growth factor treatment prevents intestinal dysmotility in *Trichinella spiralis*-infected rats. *J Pharmacol Experimental Therapeutics* 2002; 302, 659-665.

48. Verdu EF, Bercik P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blennerhasset P, Rochat F, Fiaux M, Mansourian R, Cortes-Theulaz I, Collins SM: Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127, 826-837.

49. Wang B, Barbara G, Grundy D: Colonic mucosal mediators of irritable bowel syndrome patients activate rat mesenteric afferent nerves and dorsal root ganglia. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16, 842.

50. Wang LH, Fang XC, Pan GZ: Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53, 1096-1101.

51. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA: Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53, 1452-1458.