

«Flatulenz» – Abklärung und Therapie

S. H. Hartmeier, M. Fried

Einführung

Bei der Flatulenz handelt es sich um das subjektive Empfinden einer zu grossen rektalen Gasfreisetzung beziehungsweise um die damit verbundene Geruchsbelästigung. Sie kann isoliert auftreten oder eingebunden sein in einen Symptomenkomplex mit Abdominal- und Thoraxschmerzen, Blähungen, abdominellem Spannungsgefühl, Nausea, Anorexie, Dyspepsie und Eruktation. Dabei kann sie eine Form des Kolon irritabile bilden. Die rektale Gasfreisetzung ist ein physiologischer Vorgang, welcher jedoch für Patienten einen hohen Krankheitswert mit unter Umständen schwerer sozialer Beeinträchtigung bedeuten kann. Deren Abklärung und Therapie wird zudem durch den Umstand erschwert, dass es sich bei der Gasfreisetzung um eine im Alltag nicht messbare Grösse handelt. Dies führt dazu, dass die Betreuung solcher Patienten zu einem diagnostischen und therapeutischen Experimentierfeld wird, unterstützt durch die Tatsache, dass es kaum randomisierte, kontrollierte Untersuchungen für die Anwendung von Diäten und Antiflatulanzen gibt. Glücklicherweise wird der Behandelnde durch einen grossen Placeboeffekt seiner Therapien unterstützt, was jedoch die objektive Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Diäten und Medikamenten in wissenschaftlichen Studien erschwert. In der vorliegenden Arbeit sollen die Abklärung und Therapie der Flatulenz zusammengefasst werden. Dabei bildet die Pathophysiologie der intestinalen Gasbildung eine wichtige Grundlage zum Verständnis der Therapie.

Pathophysiologie

Das mittlere intestinale Gasvolumen im Nüchternzustand beträgt 200 ml. Demgegenüber werden intestinal 600 ml Gas (Medianwert, Schwankung 475–1500 ml) pro Tag per ano abgesetzt [1]. In Studien an gesunden männlichen Probanden wurde zudem die normale Flatusfrequenz pro Tag ermittelt. Diese beträgt im Mittel 10, wobei die obere Norm unter Zurechnung von 2 Standardabweichungen bei 20 pro Tag liegt [2]. Mittels Gasauswaschtechnik beziehungsweise Plethysmographie konnte auch

gezeigt werden, dass eine gute Korrelation zwischen Flatusfrequenz und dem intestinalen Gasvolumen besteht [3]. Die gaschromatographisch bestimmbare Gaszusammensetzung schwankt individuell sehr stark. Den grössten Anteil (bis über 90%) macht dabei der Stickstoff (N_2) aus. Der Rest setzt sich aus Wasserstoff (H_2), Kohlendioxid (CO_2), Sauerstoff (O_2), Methan (CH_4) und Spurengasen zusammen. Bei letzteren handelt es sich um Sulfide (Wasserstoff-sulfid, Dimethylsulfid), Indole und Skatole, die hauptverantwortlich für den Geruch sind [4]. Die intestinale Gasbildung beruht auf dem Schlucken von Luft (Aerophagie, gashaltige Getränke) und vor allem der bakteriellen Fermentation (Abb. 1). Mit jedem Schluckakt gelangen 5–10 ml Luft in den Magen, die jedoch zum grössten Teil wieder eruktieren, und nur etwa 400 ml gelangen nach distal ins Intestinum [5]. Im weiteren entsteht CO_2 im oberen Gastrointestinaltrakt durch die Neutralisation der Magensäure durch Bikarbonat. Sowohl CO_2 wie auch O_2 werden schnell ins Blut abgegeben, was zu einer gegenläufigen Diffusion von N_2 entsprechend dem Gradienten der Partialdrucke ins Intestinum führt. Der wesentliche Anteil an Gas im Kolon entsteht durch die bakterielle Fermentation nicht resorbierter Kohlenhydrate und Glykoproteine. Bei einer normalen Mahlzeit werden bis zu 20% der zugeführten Kohlenhydrate nicht resorbiert [6]. Daneben stehen der bakteriellen Fermentation komplexe nicht resorbierbare Oligosaccharide (Stachyose, Raffinose) zur Verfügung, die in Gemüse, insbesondere Bohnen, vorkommen. Eine weitere Quelle bildet die sogenannte «resistente» Stärke. Diese entsteht durch eine physikalische Konfigurationsänderung beim Tiefgefrieren der Kost, wodurch sie nicht mehr durch Amylase gespalten werden kann [7]. Fructose und Sorbitol aus Früchten oder eingesetzt als künstliche Süsstoffe in Diätprodukten werden ebenfalls bakteriell abgebaut, ebenso wie Pektin und Hemizellulose als Bestandteil von Nahrungsfasern [8]. Die durch Fermentation entstehenden Gase sind H_2 , O_2 und Methan, wobei letzteres durch spezialisierte Bakterien (*Methanobrevibacter smithii*) gebildet wird. Die Methanbildung aus H_2 und CO_2 führt zu einer entscheidenden intestinalen Gasvolumenminderung, indem aus 5 Mol H_2 und CO_2 nur noch 1 Mol CH_4 entsteht [9]. Dieser Prozess ist entscheidend für die Menge sowie die Zusammensetzung der ausgeschiedenen Gase im Rektum. H_2 und Methan werden entsprechend ihren Konzentrationsgradienten bis zu 15% ins Blut resorbiert und anschliessend an die Alveolarluft abgegeben. Dieser Prozess liefert die physikalische Grundlage zur Quantifizierung der Fermentation mittels Atemtest. Nach peroraler Gabe eines entsprechenden Substrates wird dessen Malabsorption

Abteilung Gastroenterologie
und Hepatologie,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Dr. med. S. H. Hartmeier
Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

und nachfolgende Fermentation durch Kolonbakterien aus der H₂-Bestimmung der Alveolarluft quantifiziert [10].

Ein vermehrtes intestinales Gasvolumen entsteht durch eine Gasretention im Sinne einer Motilitätsstörung oder durch eine vermehrte Bildung. Patienten mit klinischen Zeichen der Blähung und Flatulenz zeigen im Nüchternzustand gleiche intestinale Gasvolumina wie gesunde Probanden. Wird jedoch ins Jejunum ein inertes, nicht absorbierbares Gas insuffliert, zeigt dieses bei Patienten mit Blähungen eine signifikant längere Transitzeit ins Rektum [11]. Eine vermehrte Gasproduktion kommt durch eine gesteigerte Fermentation zustande. Auf eine Laktosetestmahlzeit produzieren Patienten

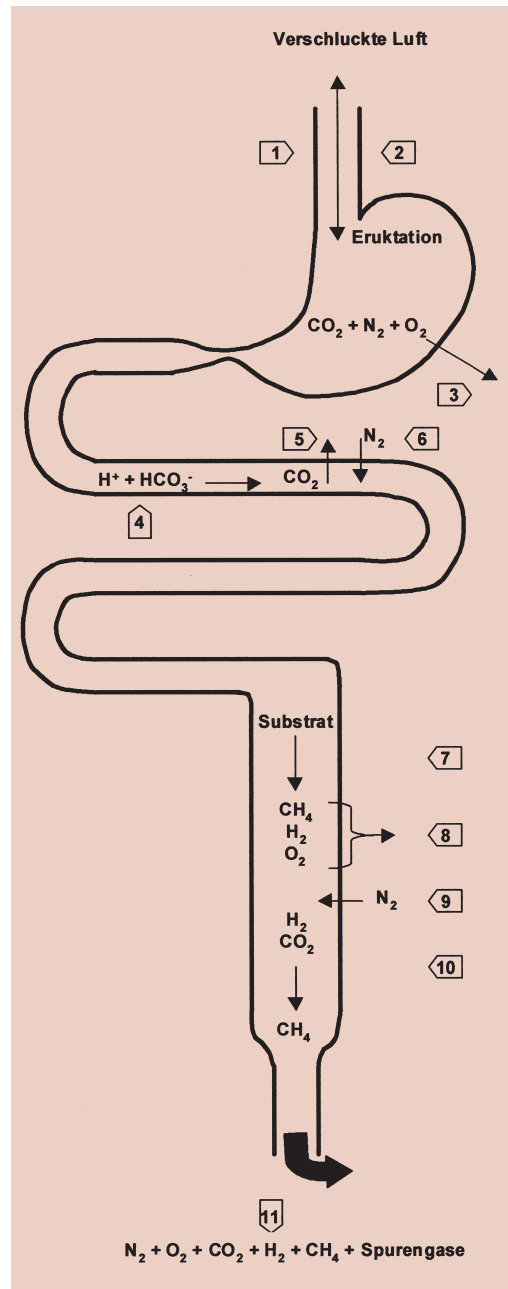
mit Flatulenz signifikant mehr H₂ als Gesunde. Zudem konnten mehrere Studien nachweisen, dass über eine Modifikation der Mikroflora mit nicht resorbierbaren Antibiotika oder Probiotika, die H₂-Produktion reduziert werden kann [1].

Klinik

Funktionelle Abdominalbeschwerden sind häufig und betreffen 20–50% der Patienten einer nichtspezialisierten Praxis. In einer grossen amerikanischen Befragung berichten 41% über abdominelle Symptome im letzten Monat, 16% über Blähungen und Flatulenz [12]. 20% der Befragten suchen deshalb den Arzt auf, 43% nehmen Medikamente gegen Blähungen ein. Während Abdominalbeschwerden bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftreten, sind Blähungen und Flatulenz bei Frauen signifikant häufiger. Die meisten Patienten mit Flatulenz (60%) zeigen Begleitsymptome wie abdominelles Druckgefühl, Spannen, hörbare Darmgeräusche, Blähungen und Schmerzen [13]. Die Schmerzen werden vor allem in den Bereich der Mittellinie projiziert, 50% periumbical und 48% im Unterbauch. Die Beschwerden nehmen über den Tag eher zu und bessern nach Absetzen von Stuhl. In der speziellen Situation des sogenannten «Flexura hepatica oder Flexura lienalis Syndroms», bei dem es zu einer Luftansammlung im Bereich der Kolonflexuren kommt, treten Schmerzen im Oberbauch auf, die teilweise in den Thorax oder in die Schultern ausstrahlen können [7]. Weitere seltene klinische Situationen, die zu einer Flatulenz führen, sind Maldigestions- und Malabsorptionszustände, wie sie bei exokriner Pankreasinsuffizienz, Sprue oder Glycogenmalabsorption (Laktoseintoleranz, Sucrase-Isomaltase-Defizit) auftreten, sowie bei der «Superkontinenz» nach Funduplicatio, bei der verschluckte Luft ungenügend eruktiert werden kann. Bei der bakteriellen Überwucherung, bei postoperativen Blindschlingen, Divertikeln, Fisteln, Stenosen oder schweren Motilitätsstörungen kommt es bereits im Dünndarm zu einer bakteriellen Fermentation der Substrate mit daraus resultierender Flatulenz und Diarrhoe.

Abbildung 1.

Intestinale Gasbildung:
 Verschluckte Luft (1) wird zum grössten Teil wieder eruktiert (2). Im Magen verbleibender Sauerstoff (O₂) wird ins Blut resorbiert (3). Aus der Neutralisation von Magensäure (H⁺) mit Bikarbonaten (HCO₃⁻) im Duodenum entsteht (4) Kohlendioxid (CO₂). Dieses diffundiert sofort ins Blut (5), während durch den entstehenden Gasdruckgradienten Stickstoff (N₂) ins Darmlumen diffundiert (6). Durch die bakterielle Fermentation von Kohlehydraten und Glykoproteinen (7) entsteht Sauerstoff (O₂), Wasserstoff (H₂), Methan (CH₄) sowie Spurengase (Sulfide, Indole und Skatole). Diese diffundieren wiederum zum Teil ins Blut (8), wobei durch den entstehenden Gradienten Stickstoff (N₂) ins Darmlumen abgegeben wird (9). Über methanbildende Bakterien wird das intestinale Gasvolumen stark reduziert (10). Das Resultat sämtlicher Prozesse bestimmt die Menge und Zusammensetzung der über das Rektum abgegebenen Gase (11).



Abklärung

Die zur Abklärung der Flatulenz zur Verfügung stehenden Mittel sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Abklärungen ergeben, ob der Patient zu viel intestinales Gas und Flatusvolumen aufweist, oder ob er auf eine normale physiologische Flatusbildung zu sensitiv reagiert. Das entscheidende Mass für das Flatusvolumen bildet die Flatusfrequenz, da diese mit dem abso-

luten Volumen korreliert [14]. Liegt die Frequenz unter 20 pro Tag, kann von einer normalen Flatusbildung ausgegangen werden. Neben der Stuhlfrequenz sind die Stuhlbeschaffenheit und Begleitsymptome zu erfragen. Symptome wie Erbrechen, Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Steatorrhö und nächtliche Diarrhö weisen auf ein organisches Leiden hin und bedürfen einer intensiven Abklärung. In der Erhebung eingenommener Medikamente muss besonders nach Sedativa, Anticholinergika und Kalziumkanalblockern gefragt werden. Diese Medikamente hemmen die intestinale Motilität und können daher zu Flatulenz führen [15]. Der zur Gewichtsabnahme eingesetzte Lipaseblocker Orlistat kann analog der Pankreasinsuffizienz ebenfalls eine vermehrte Flatulenz bewirken. Zudem muss nach Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose oder Sklerodermie gefragt und gesucht werden. Im Zentrum der Anamnese steht die Erhebung von Ernährungsgewohnheiten. In erster Linie sollte der Patient über Konsum

(Menge und Häufigkeit) bekannter Flatulenz erzeugender Nahrungsmittel befragt werden:

- 1 Bohnen, Sojabohnen, Kohlgemüse wie Rosenkohl, Blumenkohl, Rot-, Weiss- und Chinakohl, Wirsing, Broccoli, Auberginen, Peperoni, Zwiebeln
- 2 Nüsse
- 3 Äpfel, Birnen, Aprikosen, Pflaumen, Pfirsiche, Trauben
- 4 Stärke enthaltende Nahrungsmittel wie Kartoffeln, Getreideprodukte, Popcorn
- 5 Künstliche Süsstoffe wie Sorbitol und Fructose, zum Teil auch enthalten in Diätprodukten
- 6 Tiefkühlkost auf Grund der «resistenten» Stärke, kohlesäurehaltige Getränke und Bier.

Speziell sollte auch nach Gewohnheiten gefragt werden, die zu vermehrtem Luftschlucken führen können wie das Nachtrinken während dem Essen, der Konsum von Kaugummis, Bonbons, Pfeifenrauchen und Schnupftabak. Zur Evaluation verantwortlicher Nahrungsmittel kann es sinnvoll sein, über eine Woche ein Ernährungstagebuch schreiben zu lassen, in dem die Mahlzeiten nach Zeit und Zusammensetzung aufgeführt sind und gleichzeitig die Beschwerden mit Zeitangabe vermerkt werden [7].

Die klinische Untersuchung der Patienten zeigt in der Regel keine abnormen Befunde. Laboruntersuchungen dienen zum Ausschluss organischer Ursachen. Empfohlen werden Blutbild, TSH, Nüchternblutzucker, Malabsorptionsparameter (Prothrombinzeit, Eiweiss, Kalzium, anorganisches Phosphat) sowie eine Stuhluntersuchung auf *Giardia lamblia*. Radiologische und endoskopische Untersuchungen sind in der Regel unergiebig. Eine Indikationsstellung zur Koloskopie sollte aber besonders bei Patienten über 50 Jahre wegen der generellen Häufigkeit des Kolonkarzinoms grosszügig gestellt werden.

Bei Verdacht auf eine Kohlehydrat-Malabsorption kann der Wasserstoff-Atemtest eingesetzt werden. Bei der am häufigsten vorliegenden Laktoseintoleranz kann zugeführte Laktose aufgrund eines Mangels an Laktase an der Oberfläche des Enterozyten nicht hydrolysiert werden. Durch den osmotischen Effekt, der im Lumen verbleibenden Laktose, gelangt Flüssigkeit in das intestinale Lumen. Die Laktose wird anschliessend im Kolon durch Bakterien fermentiert, was zu Blähungen, Flatulenz und Diarrhö führen kann. Der Atemtest ist relativ einfach durchzuführen und kaum belastend für den Patienten. Nach einer zwölfstündigen Nüchternperiode wird das für die Malabsorption verantwortliche Kohlehydratsubstrat (beispielsweise Laktose) verabreicht. Anschlies-

Tabelle 1. Empfehlung zu Abklärung und Therapie der Flatulenz.

	Abklärung	Therapie
Leichte Symptome	<i>Flatulenzfrequenz</i>	<i>Eliminationsdiät:</i>
	<i>Ernährungsanamnese:</i>	Gemüse (Kohlgemüse, Zwiebeln)
	Gemüse und Früchte	Früchte (Äpfel, Pflaumen)
	Stärke	Tiefkühlprodukte
	Tiefkühlkost	kohlesäurehaltige Getränke
	künstliche Süsstoffe	Bier
	kohlesäurehaltige Getränke	
	Kaugummi	<i>Verhaltenskorrektur:</i>
		langsam essen
	<i>Labor:</i>	nicht nachtrinken beim Essen
	Hämatologie	keine Kaugummis und Bonbons
	TSH	stop Rauchen
	Malabsorptionsparameter	<i>Stuhlregulation:</i>
	Blutzucker	salinische Laxativa: Transipeg®
Stuhluntersuchungen:		
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Erweiterte Eliminationsdiät:</i>	
Schwere Symptome	<i>Diätstagebuch (eine Woche)</i>	Lactose max. 15 g/die
	<i>Wasserstoff-Atemtest</i>	Stärke max. 40 g/die
	<i>Abdomenröntgenbild</i>	Basaldiät: Reis und Reismehlprodukte
	<i>evtl. Gastroskopie und Koloskopie</i>	
	<i>evtl. Motilitätsstudien</i>	<i>Antiflatulanzien:</i>
		Simethicon: Bsp. Flatulex®
		<i>Probiotika:</i>
		Lactobacillus sp.: Infloran®
		<i>Antibiotika:</i>
		Ampicillin, Metronidazol, Rifaximin

send wird im 30-Minuten-Intervall in endexpiratorischen Atemproben gaschromatographisch die Wasserstoffkonzentration gemessen. Die Menge an ausgeatmetem H_2 wird mit den auftretenden Symptomen (Flatulenz) korreliert. Steigt nach Verabreichung eines verdächtigen Substrates die H_2 -Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft über 20 ppm im Vergleich zum Basalwert im Nüchternzustand an und korreliert dies mit dem Auftreten von Symptomen, kann ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Substrat und der Flatulenz angenommen werden [16]. Dies bildet dann die Grundlage für die Zusammenstellung einer Eliminationsdiät.

Quantitative Gasbestimmungen (Gaschromatographie) zur Quantifizierung der Flatulenz sind heute analytisch kein grosses Problem. Die Kollektion der rektalen Gase mit Sonden ist jedoch für den Patienten äusserst unangenehm, so dass solche Messungen nur in wissenschaftlichen Untersuchungen zur Anwendung kommen.

Therapie

Die einfachste Massnahme bildet die Elimination bekannter (nach Anamnese oder H_2 -Atemtest) Flatulenz verursachender Nahrungsmittel entsprechend Tabelle 2. Falls aufgrund der Anamnese und mit Ernährungstagebuch keine bestimmten Nahrungsmittel als Ursache gefunden werden können, sollten vorübergehend alle potentiell verursachenden Nahrungsmittel weggelassen werden. Sämtliche im Abschnitt «Abklärung» aufgeführten Nahrungsmittel sollten aus dem Ernährungsplan eliminiert werden. Kleinere Mengen an Früchten, bis zu einem Fructosegehalt von 25 g (entspricht etwa zwei Äpfeln), werden in der Regel gut toleriert [17]. Zum Ausschluss einer Laktoseintoleranz sollten auch Milch- und Milchprodukte gemieden werden, wobei selbst bei Laktoseintoleranz kleine

Mengen, bis 15 g Laktose (entspricht etwa 2,5 dl Milch), meist keine Beschwerden verursachen [18]. Fermentierte Milch in Käse und Joghurt ist erlaubt. Um die Kohlehydratzufuhr zu beschränken, sollte die Zufuhr von Stärke (Getreideprodukte, Kartoffeln) auf 40 g pro Tag reduziert werden. Dabei kann auf Reis und glutenfreie Getreidesorten (vollständig absorbierbare Kohlenhydrate) ausgewichen werden.

Da so einschneidende Diäten kaum längere Zeit eingehalten werden können, sollten nach Erreichen der Beschwerdefreiheit etwa im Abstand von zwei Tagen einzelne Nahrungsmittel wieder erlaubt werden. Tritt bei einem bestimmten Nahrungsmittel die Flatulenz wieder auf, kann dieses in der Folge selektiv weggelassen werden. Bei der Zufuhr von Nahrungsfasern zur Regulation einer allfällig begleitenden Obstipation ist Vorsicht geboten, da die darin enthaltenen Pektine und Hemizellulose von Bakterien fermentiert werden und daher die Flatulenz verstärken können. Zur Stuhlregulation sollten eher salinische Laxativa eingesetzt werden [19].

Eine grosse Palette an Antiflatulanzen stehen für die medikamentöse Therapie zur Verfügung. Es existieren jedoch praktisch keine plazebokontrollierten Studien zur Evaluation deren Wirksamkeit. Die oft angewandte perorale Gabe von Aktivkohle zeigt in kontrollierten Studien keine Wirkung sowohl auf die Gasmenge wie auch auf den Geruch [20]. Simethicon, eine inerte Substanz, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften die Oberflächenspannung reduziert, zeigt in kleineren unkontrollierten Arbeiten widersprüchliche Erfolge [21, 22]. Vielversprechender scheint die Beeinflussung der intestinalen Mikroflora durch Probiotika zu sein. In einer neuen plazebokontrollierten Arbeit zeigte die Gabe von *Lactobacillus plantarum* über vier Wochen eine signifikante Reduktion der Flatusfrequenz [23]. Allerdings führte auch die Plazebogabe zu einer Reduktion der Flatusfrequenz. Der Unterschied zur Verumgruppe war aber signifikant (> 50% Reduktion der Flatusfrequenz: Verum 44% vs. Plazebo 18%). Ebenfalls auf die Beeinflussung der Mikroflora zielt die Gabe nicht resorbierbarer Antibiotika. In einer neuen kontrollierten Cross-over-Studie konnte nachgewiesen werden, dass 800 mg Rifaximin, ein nicht resorbierbares Derivat von Rafamycin mit hoher Wirkung gegen Anaerobier, im Vergleich zu Aktivkohlegabe eine signifikante Verminderung der H_2 -Produktion nach Gabe von Laktulose bewirkt [24]. Die Methanproduktion durch methanbildende Mikroflora blieb unbeeinflusst, ein wegen der damit verbundenen Gasvolumenverminderung wünschenswerter Effekt. Leider ist dieses neue Medikament in der Schweiz zur Zeit noch nicht zugelassen und nur mit einer Spezialbewilligung zu importieren. In früheren

Tabelle 1. Zu meidende Nahrungsmittel bei Flatulenz.

Bohnen	Bohnen, Sojabohnen
Kohl Gemüse	Rosenkohl, Blumenkohl, Rot-, Weiss- und Chinakohl, Wirsing, Broccoli
Anderes Gemüse	Auberginen, Peperoni, Zwiebeln
Nüsse	Baumnüsse, Erdnüsse, Haselnüsse, Mandeln
Früchte	Äpfel, Birnen, Aprikosen, Pflaumen, Pfirsiche, Trauben
Stärke	Kartoffeln, Getreideprodukte, Popcorn
Tiefkühlkost	Stärkehaltige Tiefkühlkost (z.B. Pommes frites)
Künstliche Süsstoffe	Fructose, Sorbitol und entsprechende Diätprodukte
Getränke	Frucht- und Traubensaft, kohlesäurehaltige Getränke, Bier

Arbeiten konnte sowohl für Ampizillin sowie Metronidazol eine signifikante Abnahme der intestinalen Gasproduktion im H₂-Atemtest nach Verabreichung von Laktosetestmahlzeiten nachgewiesen werden [25, 26]. Leider wurde in diesen Arbeiten der Grad der Flatulenz nicht erfasst.

Die Behandlung der ausgeprägten Aerophagie mit konsekutiver Flatulenz stellt ein sehr schwieriges Problem dar. Verhaltenstherapien und Biofeedbacktraining (mit Larynxmikrofonen) zeigen in einzelnen Fallberichten positive Resultate. Kontrollierte Daten existieren dazu jedoch nicht.

Literatur

- Rao SS. Belching, bloating and flatulence: How to help patients who have troublesome abdominal gas. *Postgrad Med* 1997;101:263-77.
- Furne JK, Levitt MD. Factors influencing frequency of flatus emission by healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1996;41:1631-5.
- Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:14-9.
- Clearfield HR. Clinical intestinal gas syndromes. *Prim Care* 1996; 23: 621-8.
- Levitt MD, Furne J, Aeolus MR, Suarez FL. Evaluation of an extremely flatulent patient: Case report and proposed diagnostic and therapeutic approach. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2276-81.
- Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981;304:891.
- Perman JA, Montes RG. Approach to the patient with gas and bloating. In: Yamada T, (eds.). *Textbook of gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995. p.772-82.
- Hanson CF, Wintonfeldt EA. Dietary fiber effects on passage rate and breath hydrogen. *Am J Clin Nutr* 1985;42:44.
- Grimble J. Fibre, fermentation, flora and flatus. *Gut* 1989;30:6-13.
- Solomons NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. *Clinical Nutrition* 1984;3:71-8.
- Lasser RB, Bond Jh, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975;293:524-6.
- Sandler RS, Stewart WF, Liberman JN, Ricci JA, Zorich NL. Abdominal pain, bloating and diarrhea in the United States: Prevalence and impact. *Dig Dis Sci* 2000;45:1166-71.
- Galati JS, McKee DP, Quigley EM. Response to intraluminal gas in irritable bowel syndrome: Motility versus perception. *Dig Dis Sci* 1995;40:1381-7.
- Levitt MD, Furne J, Olsson S. The relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. *Ann Intern Med* 1996; 124:422-4.
- Lewis JG. Adverse reactions to calcium antagonists. *Drugs* 1983; 25:196.
- Perman JA, Modler S, Barr RG. Fasting breath hydrogen concentration: Normal values and clinical application. *Gastroenterology* 1984; 87:1358.
- King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352:1187-9.
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
- Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: A critique. *Gastroenterology* 1988; 95:232-41.
- Suarez FL, Furne J, Springfield J, Levitt MD. Failure of activated charcoal to reduce the release of gases produced by the colonic flora. *Am J Gastroenterol* 1999;94:208-12.
- Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR, McKonly KI, Helzner EC, Nelson EB. Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. A randomized controlled trial. *Arch Fam Med* 1999;8:243-8.
- Friis H, Bode S, Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Effect of simethicone on lactulose-induced H₂ production and gastrointestinal symptoms. *Digestion* 1991;49:227-30.
- Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-8.
- Di Stefano M, Strocchi A, Malservigi G, Veneto A, Ferrieri A, Corazza GR. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1001-8.
- Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, Bruce C, Read NW. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology* 1988; 94:928-32.
- Bjornekleit A, Midtvedt T. Influence of three antimicrobial agents – penicillin, metronidazole and doxycyclin – on the intestinal microflora of healthy humans. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:473-80.