

Osteopathie bij vermoeidheid en verteringsklachten als gevolg van de ziekte van Pfeiffer:



Naam : B. Hulsbos

Begeleider : J. De Block D.O.- (M).R.O.

Afstudeer opdracht voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het
Nederlands Academisch College voor Osteopathie (NACO)

Datum : 7-9-2019

“The explorer for truth must first declare his independence. He must establish his observatory on hills of his own; he must establish it above the imaginary high planes of rulers, kings, professors of schools of all kinds and denominations. He must be the Czar of his own mental empire.”

— Andrew Taylor Still —

Voorwoord

Deze casestudie is geschreven ter afsluiting van de studie Osteopathie aan het College Sutherland te Amsterdam. Ik ben geïnteresseerd geraakt in de osteopathische behandeling van klachten die worden veroorzaakt door een pfeifferinfectie. Hoewel het klachtenbeeld heftig was, zijn met osteopathie positieve resultaten behaald.

Mijn interesse in het menselijk lichaam is ontstaan toen ik op hoog niveau rugby beoefende en vaak geblesseerd raakte. Het besluit om fysiotherapie te gaan studeren, was hierdoor snel genomen. Als fysiotherapeut was ik echter ontevreden over mijn behandelresultaten. In de zomer van 2011 ben ik daarom gestart met de studie Osteopathie. Ik heb mij hierdoor kunnen ontwikkelen tot een betere therapeut in de breedste zin van het woord.

De casestudie heeft mij nieuwe informatie gegeven over het regeneratieproces van de lever en de mogelijke gevolgen die dit heeft voor de verschillende systemen in het lichaam. Door de verkregen informatie ben ik beter in staat de relatie te zien tussen een doorgemaakte pfeifferinfectie enerzijds en osteopathische disfuncties en klachtenpatronen anderzijds. Hierdoor kan ik patiënten beter behandelen.

Graag wil ik Jeroen de Block bedanken voor het lezen van mijn lange stukken, zijn kritische en goede feedback en zijn interesse tijdens het gehele proces. Dankzij de steun en positiviteit van Jeroen heb ik het schrijven van mijn casestudie als leerzaam en plezierige ervaren. Daarnaast wil ik Ruud bedanken voor het inbrengen van zijn casus. De docenten van College Sutherland dank ik voor de leerzame en inspirerende colleges. Verder wil ik iedereen hartelijk bedanken die mij tijdens mijn uitermate fijne en leerzame studietijd in Amsterdam heeft gesteund.

Amsterdam, Mei 2019,

Bram Hulsbos

Amsterdam, mei 2019

Onderstaand het akkoord van mijn begeleider J. De Block D.O.- (M).R.O.



Samenvatting

Deze casestudie betreft een 29-jarige patiënt met vermoeidheidsklachten en obstipatie. Deze klachten zijn ontstaan na een pfeifferinfectie. Bijkomende klachten zijn een snel vermoeide nek, een drukkend gevoel op de borst en een zwaar voelend hoofd. De osteopathische behandeling heeft uit drie consulten bestaan. Eerst heeft osteopathisch onderzoek uitgewezen dat de osteopathische disfuncties van de lever dirigerend zijn. De daaropvolgende behandeling heeft geleid tot een duidelijke vermindering van de vermoeidheidsklachten, de obstipatie, de vermoeidheid van de nek, de druk op de borst en het zware gevoel in het hoofd.

Aan de hand van een literatuuronderzoek is inzicht verkregen in de ziekte van Pfeiffer, vermoeidheidsproblematiek en obstipatie. Daarnaast zijn behandelstrategieën beschreven vanuit regulier en osteopathisch oogpunt. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat osteopathisch handelen positieve effecten heeft op patiënten met tractus-digestivusklachten. Naar het effect van osteopathisch handelen bij patiënten met vermoeidheidsklachten of een pfeifferinfectie is echter nog niet eerder onderzoek gedaan.

De ziekte van Pfeiffer is een infectie waarbij weefselschade kan ontstaan door een immuunproces. Het weefselherstel geschiedt door een regeneratieproces waarbij het lichaam tracht de weefselarchitectuur te herstellen tot de oorspronkelijke vorm en functie. Een verstoring van dit regeneratieproces leidt tot een afwijkende weefselstructuur en daarmee tot een vermindering van de functionaliteit ervan.

In deze casestudie lijken de weefselstructuur en de functie van de lever zo te zijn beïnvloed door een immuunproces dat vermoeidheidsklachten, obstipatie en bijkomende klachten zijn ontwikkeld. Osteopathisch handelen lijkt bij te dragen aan een verbetering van het klachtenpatroon. De sport- en werkactiviteiten zijn hervat en de obstipatie wordt niet meer ervaren. Het oude functioneringsniveau is echter nog niet bereikt. Een continuering van het osteopathisch handelen is dan ook wenselijk.

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Samenvatting	4
Inhoudsopgave	5
1. Inleiding	8
2. Beschrijving casus	10
3. Consulten	11
3.1 Eerste consult	11
3.2 Tweede consult	12
3.3 Derde consult	13
3.4 Samenvatting	14
4 Literatuur	14
4.1 Begrip omschrijving ziekte van Pfeiffer	14
4.1.1 Epidemiologie	15
4.1.2 Klinische verschijnselen	15
4.1.3 Reguliere diagnose	15
4.1.4 Reguliere behandeling	15
4.1.5 Complicaties	15
4.1.6 Preventie	16
4.2 Klinische verschijnselen	16
4.2.1 Vermoeidheidsklachten	16

4.2.2 Obstipatie	17
4.3 Osteopathie en Pfeiffer	20
4.3.1 Filosofie osteopathie	20
4.3.2 Diagnostische principes	20
4.3.2.1 Anamnese	20
4.3.2.2 Rode vlaggen	20
4.3.2.3 Onderzoek	21
4.3.3 Osteopathische behandelprincipes	21
4.3.4 Effectiviteit osteopathische behandelingen	21
4.3.4.1 Osteopathie en het prikkelbaredarmsyndroom	21
4.3.4.2 Osteopathie en obstipatie	22
4.3.4.3 Osteopathie en nekpijn	22
4.3.4.4 Osteopathie en de ziekte van Crohn	22
4.3.4.5 Conclusie	22
4.4 Reactie leverweefsel op pfeifferinfectie	22
4.4.1 Anatomische beeldvorming	22
4.4.1.1 Parenchym	23
4.4.1.2 Kapsel van Glisson	25
4.4.1.3 Peritoneum	26
4.4.1.4 Rol van de lever in de energiehuishouding	27
4.4.2 Regeneratieproces lever	28
4.4.2.1 Parenchym	28
4.4.2.2 Kapsel van Glisson	30
4.4.2.3 Peritoneum	30
4.4.2.4 Conclusie	31

5. Osteopathische verklaring modellen	31
5.1 Mechanisch verklaring model	32
5.2 Membraneus verklaring model	32
5.3 Neurogeen verklaring model	34
5.4 Circulatoir verklaring model	36
5.5 Psychologisch verklaring model	37
5.6 Fysiologisch verklaring model	39
5.7 Embryologisch verklaring model	41
5.8 Verklaring model bijkomende klachten	42
6. Conclusie	44
6.1 Deelvragen	44
6.1.1 Deelvraag 1	44
6.1.2 Deelvraag 2	45
6.1.3 Deelvraag 3	46
6.2 Hoofdvraag	47
7. Kritische Beschouwing	47
8. Literatuurlijst	49
9. Abstract	53

1. Inleiding

De onderliggende casus heeft zich voor gedaan tijdens de cotherapie. Een sportieve 29-jarige man raakte beperkt in zijn leven als gevolg van een pfeifferinfectie. Dit heeft geleid tot de vraag wat een osteopaat kan betekenen bij restklachten na een doorgemaakte infectie.

De ziekte van Pfeiffer is een virale infectie die wordt veroorzaakt door het Epstein-Barr-virus. De officiële benaming is mononucleosis infectiosa. De infectie gaat bijna altijd gepaard met een lichte hepatitis en verloopt meestal zonder klinische tekenen van leverontsteking.⁽¹⁾⁽²⁾ De meeste gevallen komen voor tussen 15- en 25-jarige leeftijd. De helft van de Nederlanders ouder dan 5 jaar heeft een Epstein-Barr-virusinfectie doorgemaakt. In de meeste gevallen gebeurt dit zonder symptomen, maar de volgende klachten kunnen optreden: vermoeidheid, koorts, faryngitis en lymfadenopathie. Andere vaak voorkomende symptomen zijn: splenomegalie, hepatomegalie en leverfunctiestoornissen.⁽²⁾⁽³⁾ De patiënten kunnen door pfeiffer te maken krijgen met langdurige vermoeidheidsklachten, hoewel een relatie met het chronisch vermoeidheidssyndroom nooit is bewezen. Een falend immuunsysteem verhoogt de kans op een ernstig beloop.⁽²⁾

Het klachtenpatroon van de patiënt is in drie osteopathische consulten verminderd, waardoor de kwaliteit van leven is verbeterd. Het osteopathische concept waarin de structuur en de functie van een systeem wederkerig afhankelijk van elkaar zijn, geldt voor alle structuren in het lichaam. De functie van deze structuren is in afhankelijk van beweging. Deze bestaat uit drie parameters:

- mobiliteit: de beweging van een structuur onder invloed van een extrinsiek mechanisme;
- motiliteit: de beweging van een structuur onder invloed van een intrinsiek mechanisme, waarbij de bewegingsrichting afhankelijk is van de fasciale structuren en dus van de embryonale ontwikkeling;
- motriciteit: een automatische beweging die wordt geïnduceerd door het centrale zenuwstelsel en afhankelijk is van de mobiliteit en de motiliteit.⁽³⁷⁾

Uit inhibitietesten is gebleken dat de leverdisfunctie dirigerend was. Deze heeft dan ook centraal gestaan tijdens de behandelingen. Een ontstekings- en regeneratieproces na een pfeifferinfectie kan leiden tot histologische veranderingen in de lever. Deze veranderingen kunnen invloed hebben op de leverfunctionaliteit en daarmee het organisme. In de casestudie wordt ingegaan op deze veranderingen in de structuur en de functie van de lever. Daarnaast wordt een koppeling gemaakt tussen de obstipatie en de functionaliteit van de tractus digestivus. Uit eerdere onderzoeken is namelijk gebleken dat een veranderde motriciteit een oorzakelijke factor van obstipatie is.

De hoofdvraag die gesteld wordt in de casestudie luidt als volgt:

- Wat is het effect van een osteopathische behandelingsserie op de vermoeidheidsklachten en obstipatie van deze casuspatiënt en hoe is dit effect te verklaren?

De hoofdvraag is opgedeeld in drie deelvragen:

- Wat zijn de immunologische reacties van de lever op een pfeifferinfectie en wat zijn de histologische gevolgen voor het leverweefsel?
- Op welke manier kan een congestie van de lever vermoeidheidsklachten veroorzaken?
- Op welke manier kan een congestie van de lever obstipatie veroorzaken?

In hoofdstuk 2 wordt de casus beschreven, waarna de verschillende consulten aan bod komen in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 bevat een uitgebreid literatuuronderzoek naar de ziekte van Pfeiffer. Hierin worden het ziektebeeld, de reguliere diagnose, het regeneratieproces van de lever en de osteopathische diagnose en behandeling beschreven. In hoofdstuk 5 wordt een relatie gelegd tussen de dirigerende disfunctie van de lever en vermoeidheidsklachten en obstipatie. De osteopathische verklaring wordt beschreven aan de hand van verschillende systemen die in werkelijkheid integratief met elkaar samenwerken en een biologische eenheid vormen. Ten slotte wordt in hoofdstuk 6 antwoord gegeven op de hoofdvraag en de deelvragen.

2. Beschrijving casus

Patiëntengegevens

Patiënt: Ruud v. N.
Geslacht: man
Leeftijd: 29
Beroep: hyacintenkweker
Sport: discuswerpen
Medicatie: -

Reden van consultatie

Ruud is in september 2012 geïnfecteerd met een pfeiffervirus. Vervolgens heeft hij vermoeidheidsklachten en obstipatie ontwikkeld. Bijkomende klachten zijn een drukkend gevoel op de borst, een snel vermoeide nek en een zwaar voelend hoofd. Deze klachten zijn gebleven en beperken Ruud in zijn dagelijkse activiteiten. Voor de pfeifferinfectie behoorde hij tot de Nederlandse subtop van discuswerpers. Daarnaast is Ruud mede-eigenaar van een hyacintenkwekerij, die hij met zijn broer leidt. Door de vermoeidheids- en verteringsklachten is Ruud niet meer in staat om zijn sport te beoefenen en is hij beperkt in zijn werkzaamheden. Ruud wil graag zijn vermoeidheidsklachten en obstipatie verminderen zodat hij zijn sport weer kan beoefenen en hij weer volledig kan meewerken in de kwekerij.

De huisarts heeft geen aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van andere ziekten. Ruud is daarom verwezen naar de fysiotherapeut, maar verschillende fysiotherapeuten hebben hem niet verder kunnen helpen. Ook onderzoeken in het ziekenhuis hebben niets opgeleverd. Consulten bij een voedingspecialist hebben wel een positief effect gehad. De vermoeidheidsklachten en de obstipatie zijn hierdoor afgenomen, maar verdere vooruitgang is uitgebleven. Een kennis heeft Ruud daarom de tip gegeven om eens naar een osteopaat te gaan. Voeding heeft blijkbaar een positieve invloed op Ruud en een osteopaat is onder andere gespecialiseerd in de behandeling van het verteringssysteem.

Een kennis heeft Ruud getipt om eens langs de osteopaat te gaan omdat voeding blijkbaar een positieve invloed heeft en de osteopaat onder andere gespecialiseerd is in het behandelen van het verteringssysteem.

Bijkomende klachten

- Druk op het borstbeen
- Nek is snel vermoeid
- Hoofd voelt zwaar

Ziektegeschiedenis

Als peuter en kleuter had Ruud last van licht eczeem bij de ellebogen. De ziektegeschiedenis bevat geen verdere opmerkelijkheden.

3. Consulten

3.1 Eerste consult

Gevonden disfuncties

Pariëtaal	Visceraal	Craniaal
-Cervico-thoracale overgang tot en met de lumbale wervelkolom flexie disfunctie -Sacrum: links-rechts disfunctie -Eerste rib rechts inspiratie hengsel disfunctie -Articulatio coxae links exorotatie disfunctie -Ilium rechts anterior rotatie disfunctie -Sternum dens	-Sigmoid: expiratie disfunctie -Caecum expiratie disfunctie -Mobiliteitsbeperking fasciaal systeem dunne darm in de richting van de sigmoïdale hoek ++, renale hoek +, caecale hoek+ -Mobiliteitsbeperking radix mesenterii -Mobiliteitsbeperking dunne darm lussen met name lussen van het ileum -Lever congestief -Lever inspiratie disfunctie -Mobiële hypertrofische milt -Verminderd mobiliteit omentum minus	-Retractie disfunctie reciproke tensie membraan zowel longitudinaal als transversaal. -Primair respiratoire mechanisme retractie disfunctie

Dirigerende disfuncties

Een verbetering van de intrahepatische mobiliteit heeft een positieve invloed op de mobiliteit van het sigmoïd, het caecum, de dunne darm en de radix mesenterii. Wanneer de mobiliteit van de lever wordt verbeterd in de richting van expiratie, heeft dit een positieve invloed op de mobiliteit van de wervelkolom, het sacrum, de eerste rib, de articulatio coxae links en het ilium.

Behandeling

Het behandeldoel is de levermobiliteit te verbeteren om de functionaliteit van dit orgaan te herstellen. Het uiteindelijke herstel vindt plaats door het zelfregulerend vermogen van het lichaam.

Conclusie

Uit het osteopathisch onderzoek komt naar voren dat de leverdisfuncties dirigerend zijn. Een verminderde mobiliteit heeft invloed op de leverfunctie. Dit kan leiden tot een verstoring van de metabole en vasculaire leverfunctionaliteit. Dit heeft invloed op de vertering en de energiehuishouding van Ruud.

3.2 Tweede consult

Gevonden dysfuncties

Pariëtaal	Visceraal	Craniaal
-Cervico-thoracale overgang tot en met de lumbale wervelkolom flexie disfunctie -Sacrum: links-rechts disfunctie -Eerste rib rechts inspiratie hengsel disfunctie -Articulatio coxae links exorotatie disfunctie -Ilium rechts anterior rotatie disfunctie -Sternum dens	-Sigmoid: expiratie disfunctie -Caecum expiratie disfunctie -Mobiliteitsbeperking fasciaal systeem dunne darm in de richting van de sigmoïdale hoek ++, renale hoek +, caecale hoek+ -Mobiliteitsbeperking radix mesenterii -Mobiliteitsbeperking dunne darm lussen met name lussen van het ileum -Lever congestief -Lever inspiratie disfunctie -Mobiële hypertrofische milt -Verminderd mobiliteit omentum minus	-Retractie disfunctie reciproke tensie membraan zowel longitudinaal als transversaal. -Primair respiratoire mechanisme retractie disfunctie

Effect eerste behandeling

Ruud heeft sinds de eerste behandeling meer energie. Ook heeft hij geen last meer gehad van obstipatie. De viscerale en pariëtale disfuncties zijn verminderd, maar nog wel aanwezig.

Dirigerende disfuncties

De lever is minder congestief vergeleken met de eerste behandeling. De congestie is ten opzichte van de vorige behandeling met circa 30% verbeterd. Voor de mobiliteit van de lever is de verbetering zelfs 40%.

De inhibitietesten laten dezelfde resultaten zien: een verbetering van de intrahepatische mobiliteit leidt tot een verbeterde mobiliteit van het sigmoïd, het caecum, de dunne darm en de radix mesenterii. Een verbetering van de mobiliteit van de lever naar de expiratie leidt tot een verbeterde mobiliteit van de wervelkolom, het sacrum, de eerste rib, de articulatio coxae links en het ilium.

Behandeling

De gegeven behandeling was gericht op de verbetering van de intrahepatische mobiliteit. Hierbij is gebruikgemaakt van de leverpomp en indirecte fasciale technieken.

Conclusie

De vorige behandeling heeft geleid tot een verbetering van de intrahepatische mobiliteit en de levermobiliteit in de richting van expiratie. De klachten van Ruud zijn verminderd, waardoor de behandeling een positief effect lijkt te hebben gehad op zijn zelfregulerend vermogen.

3.3 Derde consult

Gevonden disfuncties

Pariëtaal	Visceraal	Craniaal
-Sacrum: links-rechts disfunctie -Ilium rechts anterior rotatie disfunctie -Sternum dens	-Mobiliteitsbeperking fasciaal systeem dunne darm in de richting van de sigmoïdale hoek +, -Mobiliteitsbeperking radix mesenterii -Mobiliteitsbeperking dunne darm lussen met name lussen van het ileum -Lever congestief -Mobiële hypertrofische milt -Verminderd mobiliteit omentum minus	-Retractie disfunctie reciproke tensie membraan zowel longitudinaal als transversaal. -Primair respiratoire mechanisme retractie disfunctie

Effect tweede behandeling

De nekklachten van Ruud zijn verdwenen en de vermoeidheid is met 80 tot 90% verminderd ten opzichte van de start van het behandeltraject. Wel is een nieuwe klacht ontstaan: Ruud ervaart pijnklachten aan de occiput wanneer hij op zijn rug ligt.

Dirigerende disfuncties

De congestie van de lever is sinds de tweede behandeling met 50% verbeterd. De mobiliteit van de lever is met 60% verbeterd ten opzichte van de eerste behandeling. De congestie van de lever dirigeert de viscerale en craniale disfuncties. De inspiratiedisfunctie van de lever dirigeert de pariëtale disfuncties. Het omentum minus dirigeert de craniale disfuncties.

Behandeling

Het omentum minus wordt genormaliseerd door middel van fasciale technieken. In het begin van de behandeling is gebruikgemaakt van indirecte fasciale technieken. In de loop van de behandeling zijn deze omgezet in directe fasciale technieken. De congestie van de lever is eveneens behandeld met directe en indirecte fasciale technieken. Hiervoor is echter ook de leverpomp gebruikt. Om de levermobiliteit naar de expiratie te verbeteren, is gebruikgemaakt van directe en indirecte mobiliserende technieken.

Conclusie

De behandeling van de leverdisfuncties lijkt een positief effect te hebben op het zelfregulerend vermogen van Ruud. Zijn vermoeidheidsklachten en obstipatie verminderen, maar de levergerichte behandeling leidt niet tot een verbetering van alle disfuncties. De inhibitietesten van het derde consult laten zien dat de mobiliteitsverbetering van het omentum minus een positief effect heeft op de retractedisfuncties van het reciproke tensie membraan en het primair respiratoire mechanisme.

3.4 Samenvatting

Tijdens de drie consulten stonden de volgende osteopathische principes centraal:

- Welke relatie tussen vorm en functie wordt gezien bij deze patiënt?
- Wat is de dirigerende disfunctie bij deze patiënt en wat betekent dit voor zijn/haar evenwicht van economie en comfort?
- Hoe kunnen wij als osteopaat deze patiënt ondersteunen in zijn/haar zelfregulerend vermogen?

De rode draad die loopt door het behandeltraject werd gevormd door een verminderde intrahepatische mobiliteit en het disfunctioneren van de lever in inspiratie. Tijdens het behandelen van een structuur wordt de techniek aangepast op de reactie van het weefsel. Het effect van de techniek wordt continue geëvalueerd en gekozen voor de meest passende techniek. Er is een variatie gebruikt van directe en indirecte technieken. Het resultaat van de behandeling werd beoordeeld door het natesten van de gevonden disfuncties.

Het lichaam van de patiënt reageert op de voorgaande behandeling waardoor een nieuw evenwicht tussen economie en comfort ontstaat. Dit betekent dat de patiënt bij aanvang van het consult een ander lichaamsschema kan vertonen vergeleken met de vorige keer. Mogelijk verklaart dit de occipitale pijnklachten die ontstaan zijn voor de aanvang van het derde consult. Een nieuw evenwicht in het lichaam betekent dat het lichaam een nieuwe manier van functioneren heeft waardoor mogelijk onderliggende disfunctiemechanismen zich openbaren. Een mogelijk voorbeeld hiervan is de vaststelling tijdens het derde consult waarbij het omentum minus dirigeert over de craniale disfuncties.

De vraag hoe wij als osteopaat de patiënt kunnen ondersteunen in het zelfregulerend vermogen geeft wat mij betreft de grootste uitdaging. Dit is mijn inziens de grootste kunst van het therapeutschap. Ontvangen feedback vanuit verschillende invalshoeken door verschillende docenten en studenten is voor mij van grote waarde geweest in de ontwikkeling als therapeut. Het heeft een positieve invloed gehad op mijn vermogen om het functioneren van de persoon te plaatsen in het klachtenbeeld.

4 Literatuur

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de ziekte van Pfeiffer. De gegevens zijn afkomstig uit verschillende bronnen, die zijn verzameld met Google Scholar en Pubmed. Daarnaast is gebruikgemaakt van vakliteratuur, standaarden van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) en informatie van de Rijksoverheid.

4.1 Begrip omschrijving ziekte van Pfeiffer

De ziekte van Pfeiffer is een benaming voor mononucleosis infectiosa, een virale infectie die wordt veroorzaakt door de Epstein-Barr-virus en behoort tot de herpesviridae.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ De infectie gaat bijna altijd gepaard met een lichte hepatitis en verloopt meestal zonder klinische tekenen van leverontsteking.⁽¹⁾⁽²⁾ De besmetting vindt plaats via het lymfoïde weefsel van de orofarynx. Hier worden eerst de epitheelcellen en vervolgens de B-cellen

geïnfecteerd. Dit gebeurt door direct of indirect speekselcontact. De ziekte van Pfeiffer heeft een incubatietijd van 4 dagen tot 8 weken. De besmettelijke periode duurt soms tot 18 maanden na de actieve besmetting.⁽²⁾ Na de acute infectie blijft het virus altijd latent aanwezig in de geïnfecteerde B-cellen.⁽²⁾⁽³⁾

4.1.1 Epidemiologie

In West-Europa doen de meeste gevallen van de ziekte van Pfeiffer zich voor bij mensen tussen de 15 en 25 jaar. De helft van de Nederlandse bevolking ouder dan 5 jaar heeft een Epstein-Barr-virusinfectie doorgemaakt. In de meeste gevallen is deze symptoomloos verlopen. In Nederland is de verspreiding van de ziekte vergelijkbaar met die in andere westerse landen. Ongeveer 15 tot 20% van de gezonde volwassen Nederlanders is drager van het virus.⁽¹⁾⁽²⁾

4.1.2 Klinische verschijnselen

Mogelijke symptomen van een mononucleosis infectiosa zijn: vermoeidheid, koorts, faryngitis en lymfadenopathie, met name in de hals (80-90% van de gevallen).⁽²⁾⁽³⁾⁽⁷⁾ Andere vaak voorkomende symptomen zijn: splenomegalie, hepatomegalie en leverfunctiestoornissen.⁽²⁾⁽³⁾ Patiënten kunnen na het doormaken van de infectie langdurig (>6 maanden) vermoeidheidsklachten ervaren. Een relatie met het chronisch vermoeidheidssyndroom is echter nooit bewezen. Een falende immunologische afweer van de gastheer geeft een verhoogde kans op een ernstig beloop van de ziekte.⁽²⁾

4.1.3 Reguliere diagnose

Een primaire of doorgemaakte Epstein-Barr-virusinfectie wordt gediagnostiseerd aan de hand van serologische criteria. De diagnose is pas na 1 week betrouwbaar.⁽⁷⁾ Van een primaire Epstein-Barr-virusinfectie is sprake wanneer wordt voldaan aan de volgende criteria: meer dan 50% mononucleaire cellen, meer dan 10% atypische lymfocyten, immunoglobuline M tegen het virus capside antigeen aanwezig, hoge of stijgende immunoglobuline G tegen virus capside antigeen en de aanwezigheid van antistoffen tegen Epstein-Barr-virus nucleair antigeen. De aanwezigheid van heterofiele antistoffen is een extra argument voor een primaire infectie, maar dit is geen noodzakelijk criterium om een primaire infectie vast te stellen.⁽²⁾⁽⁷⁾ De criteria voor een doorgemaakte Epstein-Barr-virusinfectie zijn: immunoglobuline M tegen virus capside antigeen afwezig en de aanwezigheid van virus capside antigeen tegen immunoglobuline G en Epstein-Barr-virus nucleair antigeen antistoffen.⁽²⁾⁽⁷⁾

4.1.4 Reguliere behandeling

Meestal is geen behandeling nodig voor de ziekte van Pfeiffer. Deze is over het algemeen ook niet effectief. Een behandeling met specifieke antivirale middelen (Aciclovir) remt namelijk wel de virusproductie, maar heeft geen invloed op het beloop van de ziekte.⁽²⁾ Soms wordt bedrust voorgeschreven in de acute fase.⁽¹⁾ Ook bij complicaties wordt een behandeling voorgeschreven.

4.1.5 Complicaties

De ziekte van Pfeiffer kan leiden tot de volgende zeldzame complicaties: hematologische afwijkingen, myocarditis, een miltruptuur, hepatitis en neurologische complicaties.⁽²⁾ Daarnaast kunnen infarcten ontstaan in vitale organen door een ophoping van getransformeerde B-cellen en B-cellen die het virus produceren. Dit kan in zeer zeldzame gevallen leiden tot de dood.⁽²⁾ Tot slot kan Pfeiffer leiden tot het ontstaan van tumoren, namelijk maligne lymfomen en een nasofarynxcarcinoom.⁽²⁾

4.1.6 Preventie

Tegen de ziekte van Pfeiffer bestaan geen specifieke preventieve interventies.⁽¹⁾ Door het grote aantal symptoomloze dragers is het onmogelijk om contact met het virus te vermijden.

4.2 Klinische verschijnselen

Als gevolg van de Pfeifferinfectie heeft Ruud twee sterk aanwezige klachten ontwikkeld, namelijk vermoeidheid en obstipatie. In 4.2.1 en 4.2.2 wordt inzicht gegeven in deze klinische verschijnselen.

4.2.1 Vermoeidheidsklachten

Vermoeidheid is een veelvoorkomende klacht die doorgaans vanzelf of na extra rust verdwijnt. Vermoeidheid kan ook een symptoom zijn van verschillende ziekten. Wanneer sprake is van ernstige vermoeidheidsklachten die ten minste 6 maanden aanhouden en niet toe te kennen zijn aan een herkenbare ziekte, is sprake van het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Betrouwbare gegevens over het voorkomen van het chronisch vermoeidheidssyndroom zijn schaars als gevolg van verschillende toegepaste definities, gebruikte onderzoeksmethoden en onderzochte populaties. Het aantal patiënten in Nederland met het chronisch vermoeidheidssyndroom wordt geschat op 30.000 tot 40.000. Het aantal nieuwe gevallen per jaar wordt geschat op 2900 tot 9800. Het grootste gedeelte van de patiënten bestaat uit volwassenen. De hoogste prevalentie is zichtbaar in de leeftijdsgroep van 40 tot 50 jaar. Van alle patiënten is ruim driekwart vrouw.⁽²⁶⁾

Het verloop en de prognose van het chronisch vermoeidheidssyndroom zijn lastig in kaart te brengen, aangezien er nooit een onderzoek is uitgevoerd waarvoor een groep patiënten vanaf de diagnose jaarlijks gedurende een aantal jaren is bevraagd. Wel is een aantal longitudinale onderzoeken uitgevoerd met tussenpozen van 1 tot 5 jaar. Hieruit blijkt dat van de patiënten 10% of minder spontaan herstelt tot het oude functioneren.⁽²⁶⁾

De Gezondheidsraad noemt het chronisch vermoeidheidssyndroom een reële, ernstig invaliderende aandoening die beperkingen oplegt aan het persoonlijke, beroepsmatige en sociale functioneren. De aandoening gaat samen met een verminderde kwaliteit van leven. Patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom hebben last van inspanningstolerantie, een vertraagd herstel en een verergering van de klachten na inspanning, slaapproblemen, pijn, concentratie- en geheugenproblemen. Vaak komen ook maag- en darmklachten voor bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom. Vrijwel altijd gaat het chronisch vermoeidheidssyndroom gepaard met een verlies van functioneren en een vermindering van sociaal-maatschappelijke participatie op verschillende gebieden. De percentages voor baanverlies, werkloosheid en arbeidsongeschiktheid liggen hoog onder patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ De meerderheid van hen (77%) heeft na een re-integratie aanpassingen in het werk moeten aanbrengen. Van de patiënten die het werk niet hebben hervat, geeft 33% aan weer te willen werken wanneer wordt voldaan aan bepaalde voorwaarden, zoals kortere of andere werktijden, een lager tempo, de mogelijkheid om het werk zelf in te delen, ander werk of de mogelijkheid tot thuiswerken.⁽³¹⁾

De huidige kennis over de mogelijke oorzaken van het chronisch vermoeidheidssyndroom is gering en vaak tegenstrijdig. Mogelijke etiologische en predisponerende factoren worden gezocht op onder andere immunologisch, neuro-endocrien, viraal, genetisch, cognitief en psychiatrisch gebied. Tot op heden heeft dat echter niet geleid tot een wetenschappelijk onderbouwde theorie.

Recent leek het onderzoek van Lombardi⁽²⁸⁾ echter een mogelijke oorzaak voor het chronisch vermoeidheidssyndroom op te leveren, namelijk het XMRV-virus. Lombardi stelt dat een infectie van het XMRV-virus kon worden aangetoond bij 67% van de onderzochte patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom, terwijl bij de controlegroep een aanwezigheid van 3,7% werd gevonden. Andere cohortstudies konden deze relatie echter niet bevestigen. ⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾

4.2.2 Obstipatie

Obstipatie, oftewel ‘moeite met de stoelgang’ is een veelvoorkomende klacht onder volwassenen in Nederland. Meestal wordt aangegeven dat het gaat om een te harde feces of een te laag frequente defecatie. In Nederland klaagt 10 tot 30% over obstipatie, waarbij vrouwen tweemaal zo vaak klachten hebben als mannen. Bij gezonde mensen varieert de defecatiefrequentie van twee à drie keer per week tot driemaal per dag. Een frequentie van minder dan twee keer per week is afwijkend en komt vrijwel alleen bij vrouwen voor. Per maand ziet de huisarts gemiddeld twee nieuwe patiënten met obstipatie.⁽¹⁾⁽¹³⁾

Tot voor kort ontbrak een eenduidige definitie van obstipatie. Dit kan mogelijk hebben geleid tot over- of onderdiagnostiek en -behandeling. De NHG-Standaard Obstipatie bevat echter een hanteerbare definitie voor obstipatie. Hierdoor ontstaat eenduidigheid over deze ‘symptoomdiagnose’. Volgens de richtlijn is bij volwassenen sprake van obstipatie indien zich ten minste twee van de volgende symptomen voordoen: ⁽¹³⁾

- defecatiefrequentie ≤ 2 per week;
- hard persen tijdens defecatie;
- harde of keutelige defecatie;
- gevoel van incomplete defecatie;
- gevoel van anorectale obstructie of blokkade;
- handelingen met de vingers zijn noodzakelijk om ontlasting te verwijderen⁽¹³⁾

Obstipatie kan verschillende aangeboren oorzaken hebben, zoals de ziekte van Hirschsprung en meningokèle. Verworven oorzaken zijn stenosen, functionele obstructie, pijn in het anusgebied, metabole stoornissen, neurologische stoornissen, psychische stoornissen, spier- en bindweefselstoornissen, geneesmiddelen, een vezeltekort in de voeding, verkeerde defecatiegewoonten, bedlegerigheid en ouderdom. Het is ook mogelijk dat er geen duidelijke oorzaak voor de obstipatie is aan te wijzen. ⁽¹⁾

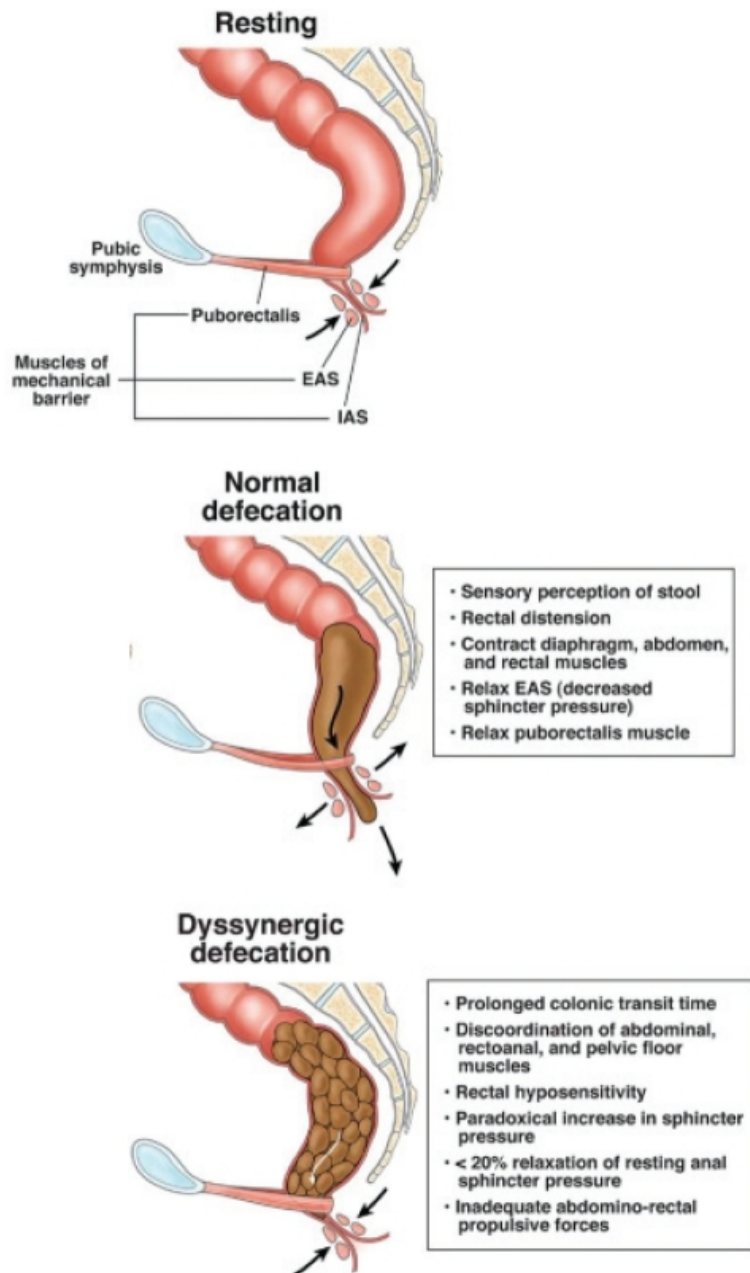
Bij een ‘pellet’-onderzoek slikt een patiënt twintig contrasthoudende korrels door om de passagetijd na te gaan. Hierdoor is het mogelijk om onderscheid te maken tussen een obstipatie door een trage passage (slow-transitobstipatie) en een stoornis in het defecatiemechanisme. Naast een dergelijk onderzoek moeten een decografie en een anorectale manometrie worden uitgevoerd om tot een diagnose te komen.⁽¹⁾ De ziekte van Hirschsprung kan worden uitgesloten door het rectoanal inhibitory reflex te observeren tijdens een anorectale manometrie uitgesloten worden.⁽⁴³⁾

Slow-transitobstipatie is het gevolg van een veranderde colonmotriciteit. De motriciteit van het colon wordt bepaald door hormonale en neuronale processen. Wanneer een voedselbolus de colonwand uitrekt, zorgt een neurohormonaal reflex van het enterisch zenuwstelsel ervoor dat de musculaire wand achter de bolus wordt gecontraheerd. De wand voor de bolus wordt juist geïnhibeerd, waardoor de bolus voortgestuwd wordt door de darm. Het enterisch zenuwstelsel wordt ook wel de 'brain-gut' genoemd.⁽⁴³⁾

Een normaal defecatiemechanisme bestaat uit rectale vulling, het bewustzijn van rectale vulling, het vermogen om ontlasting voort te sturen en het vermogen om de bekkenbodemspieren te ontspannen zie Afbeelding 1. De interne anale sluitspier bestaat uit gladspierweefsel en wordt onbewust aangespannen. De externe anale sluitspier bestaat uit dwarsgestreepte spieren en kan vrijwillig worden aangespannen. De rustspanning van de anale sphincter wordt voor 70% gevormd door de interne anale sluitspier en voor 30% door de externe anale sluitspier. Wanneer het rectum uitzet door vulling met bolus of gas, induceert dit een relaxatiereflex van de interne anale sluitspier. Dit reflex wordt ook wel het rectoanal inhibitory reflex genoemd. Het rectoanal inhibitory reflex wordt volledig geregeld door het enterisch zenuwstelsel en vereist geen externe controle door het perifeer of centraal zenuwstelsel.⁽⁴³⁾

De externe anale sluitspier bestaat uit drie delen. Het bovenste gedeelte wordt gevormd door de musculus levator ani, het middelste gedeelte door de puborectale lus en het onderste gedeelte door de musculus sphincter ani. De puborectale lus is een versterkt gedeelte van de musculus levator ani. Deze lus loopt van het dorsale gedeelte van het os pubis achter het overgangsgedebied van de anus en het rectum langs. Tijdens contractie van de puborectale lus wordt het anorectum naar voren getrokken, waardoor de anorectale hoek ontstaat. Deze is in rust 80 tot 90 graden. Tijdens de defecatie verslapt de puborectale lus, waardoor de hoek toeneemt tot ongeveer 145 graden en defecatie kan plaatsvinden. Wanneer de bekkenbodemspieren en met name de puborectale lus tijdens de defecatie niet verslappen, blijft het anale kanaal afgesloten. Hierdoor ontstaat een uitgangsobstructie.⁽¹⁾ Defecatie vindt plaats wanneer het rectum gevuld is, de persoon gaat zitten, de adem wordt ingehouden, het diafragma, de buik- en de rectale spieren worden samengespannen en de externe anale sluitspier en de musculus puborectalis worden ontspannen.⁽¹⁰⁾ Sensorische perceptie en fysiologische coördinatie zijn dus integrale componenten van de anorectale functie. Afbeelding 1 bevat een weergave van het defecatiemechanisme.⁽⁴³⁾

Dyssynergieën in dit defecatieproces worden veroorzaakt door een hoge tonus van de bekkenbodemspieren, het uitstellen van defecatie door pijn als gevolg van anale fissuren en hemorroïden, brain-gut-disfuncties, een historie van seksueel of fysiek misbruik of een eetstoornis.⁽⁴³⁾ Tijdens reguliere behandelingen wordt uitgelegd wat een normaal defecatiepatroon is en wat obstipatie kenmerkt. Daarnaast wordt geadviseerd over voeding en lichaamsbeweging. Het kan noodzakelijk zijn om toilettraining in te zetten. Voor de verdere inhoud van het reguliere behandelplan en de medicamenteuze behandeling van obstipatie, wordt verwezen naar de NHG-Standaard Obstipatie.⁽¹³⁾



Afbeelding 1:
Defecatiemechanisme⁽⁴³⁾

4.2.3 Conclusie

De huidige kennis over de oorzaken van het chronisch vermoeidheidssyndroom is gering en vaak tegenstrijdig. De oorzaken worden gezocht op immunologisch, neuro-endocrien, viraal, genetisch, cognitief en psychiatrisch gebied. Tot op heden heeft dit geen wetenschappelijk onderbouwde theorieën opgeleverd.

Obstipatie kan worden onderverdeeld in low-transitobstipatie en obstipatie door een verstoord defecatiemechanisme. Low-transitobstipatie wordt veroorzaakt door een verandering in motiliteit. Een verstoord defecatiemechanisme heeft de volgende oorzaken: een hoge tonus van de bekkenbodemspieren, het uitstellen van defecatie door pijn als gevolg van anale fissuren en hemorrhoiden, brain-gut-disfuncties, een historie van seksueel of fysiek misbruik of een eetstoornis.⁽⁴³⁾

4.3 Osteopathie en Pfeiffer

4.3.1 Filosofie osteopathie

Osteopathie is een behandelconcept dat uitgaat van het zelfregulerend vermogen van het lichaam. Het lichaam functioneert als een biologische eenheid en de osteopaat helpt om dit vermogen aan te spreken. Door middel van manuele technieken worden osteopathische disfuncties behandeld die aanleiding geven tot interferentie of obstructie van dit vermogen.⁽³³⁾

De anatomische structuren in het lichaam bezitten een normale spanningstoestand en beweeglijkheid die nodig zijn om optimaal een functie uit te voeren. Een verandering in deze spanningstoestand of beweeglijkheid beïnvloedt de functionaliteit ervan. Deze relatie tussen structuur en functie is een van de basisprincipes van het osteopathisch behandelconcept. Osteopathische disfuncties zijn anatomische structuren die de normale fysiologische grens overschrijden, zonder de anatomische grens over te gaan. Dit uit zich in een veranderde mobiliteit, motiliteit of motriciteit. Een osteopathische disfunctie leidt dus door de mechanische, membraneuze, neurogene, circuloire, psychologische, fysiologische en embryonale relaties mogelijk tot een verstoring van andere processen in de biologische eenheid van het lichaam. Dit leidt tot klachten.⁽⁶⁴⁾

4.3.2 Diagnostische principes

4.3.2.1 Anamnese

Een osteopathische diagnose vormt de basis van het behandelplan. Hiervoor wordt gekeken naar de klacht, het klachtenpatroon, de beïnvloedende factoren en eventuele opmerkelijkheden tijdens de anamnese. De anamnese dient enerzijds om te bepalen of verder regulier onderzoek moet worden uitgevoerd en om een pathologie uit te sluiten. Anderzijds geeft de anamnese richting aan het osteopathisch onderzoek.

4.3.2.2 Rode vlaggen

Rode vlaggen zijn symptomen die een indicatie geven voor verder regulier onderzoek naar een eventuele pathologie. In het geval van vermoeidheidsklachten en obstipatie gaat het om de volgende symptomen:

- onbedoeld en onverklaard gewichtsverlies (meer dan 5% in een maand of meer dan 10% in 6 maanden);
- koortsepisoden;
- bloed bij de ontlasting;
- veranderd defecatiepatroon: dunnere consistentie, obstipatie of afwisselend obstipatie en diarree; of meer frequente ontlasting (driemaal of vaker per dag);
- veranderde intensiteit van de klachten;
- toename van het aantal klachten;
- onverklaarde anemie;

- positieve familieanamnese (eerstegraads) voor inflammatoire darmziekten, coeliakie, colorectaal, ovarium- of endometriumcarcinoom;
- nachtelijke klachten;
- meer dan twee weken diarree;
- algemene malaise;
- veel buikpijn, braken, forse abdominale distensie, afwezige peristaltiek of gootsteengeluiden;
- hypothyreoïdie, diabetes mellitus, zwangerschap, ziekte van Parkinson, multiple sclerose;
- prolaps van vagina of rectum (bekkenbodempathologie).
- ascites. ⁽¹⁾⁽⁶⁵⁾

4.3.2.3 Onderzoek

Tijdens een osteopathisch onderzoek wordt het gehele lichaam onderzocht op disfuncties die lichamelijke processen in de biologische eenheid ontregelen, waardoor klachten ontstaan. Het onderzoek is gericht op het pariëtale, viscerale en craniale systeem. Door middel van sneltesten wordt bepaald naar welke regio's of systemen verder onderzoek noodzakelijk is. Om de anatomische structuren in deze regio's of systemen te beoordelen op disfunctioneren, wordt gebruikgemaakt van de parameters mobiliteit, motiliteit en motriciteit. Disfuncties kunnen leiden tot andere disfuncties. Tussen de regio's en de systemen bestaan namelijk mechanische, membraneuze, neurogene, circulatoire, psychologische, fysiologische en embryonale relaties. Als sprake is van meerdere disfuncties, dient de osteopaat te bepalen welke disfunctie de andere dirigeert. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van inhibitietesten.

4.3.3 Osteopathische behandelprincipes

De osteopaat gebruikt manuele technieken om de mobiliteit, motiliteit en motriciteit van disfunctionele anatomische structuren te normaliseren. Op deze manier kunnen de homeostase en het zelfregulerend vermogen van het lichaam worden hersteld. Ook worden op deze manier voorwaarden gecreëerd om het herstel te handhaven.

4.3.4 Effectiviteit osteopathische behandelingen

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van een osteopathische behandeling bij klachten die overeenkomen met de klachten uit de casus. In het onderstaande worden deze onderzoeken toegelicht.

4.3.4.1 Osteopathie en het prikkelbaredarmsyndroom

Verschillende onderzoeken zijn gedaan naar de effectiviteit van osteopathische behandelingen bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom. In een gerandomiseerde trial is een viscerale behandeling uitgevoerd bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom. Het blijkt dat de volgende klachten zijn afgenomen: diarree, opgeblazen buik, buikpijn en rectale overgevoeligheid.⁽⁵⁷⁾ Uit deze gerandomiseerde sham-controlled pilotstudie blijkt dus dat osteopathie de ernst van prikkelbaredarmsyndroom symptomen vermindert en dat de kwaliteit van leven verbetert door de behandeling.⁽⁶¹⁾ Dit blijkt ook uit onderzoek naar het effect van osteopathie bij patiënten met de ziekte van Crohn. Ook bij hen verminderden de bovenstaande symptomen na drie sessies.⁽⁶²⁾ Ook uit een systematische review wordt duidelijk dat osteopathische behandelingen een gunstig effect kunnen hebben op patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom.⁽⁶³⁾

4.3.4.2 Osteopathie en obstipatie

Een pilotstudie laat zien dat osteopathische behandelingen functionele obstipatie laten verminderen. Er zijn echter gerandomiseerde studies nodig om deze resultaten te bevestigen.⁽⁵⁸⁾

4.3.4.3 Osteopathie en nekpijn

Uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pilotstudie blijkt dat een viscerale mobilisatiesessie van de maag en de lever cervicale pijn vermindert bij patiënten met niet-specifieke nekpijn en functionele dyspepsie. De amplitude van het elektromyografie signaal van de musculus trapezius pars descendens wordt onmiddellijk verhoogd en blijft dit tot 7 dagen na de behandeling.⁽⁵⁹⁾ Ook uit een andere gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie blijkt dat een osteopathische behandeling een veelbelovende therapeutische interventie is voor patiënten met chronische nekpijn.⁽⁷⁴⁾

4.3.4.4 Osteopathie en de ziekte van Crohn

Uit onderzoek blijkt dat een zachte, niet-manipulatieve osteopathische behandeling geschikt is om de algehele fysieke gesteldheid van patiënten met de ziekte van Crohn te verbeteren. Hierdoor verbetert hun kwaliteit van leven. Dit effect is onafhankelijk van de fase van de ziekte.⁽⁶⁰⁾

4.3.4.5 Conclusie

Uit onderzoek blijkt dat osteopathische behandelingen geschikt zijn bij het prikkelbaredarmsyndroom, obstipatie, nekpijn en de ziekte van Crohn. Het aantal studies is echter beperkt en de steekproefgrootte is vaak gering. De resultaten moeten dan ook met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er zijn geen onderzoeken gevonden naar de effectiviteit van osteopathische behandelingen bij de ziekte van Pfeiffer of vermoeidheidsklachten.

4.4 Reactie leverweefsel op pfeifferinfectie

Een virale infectie tast het zelfregulerend vermogen van het lichaam aan. Het lichaam reageert met een inflammatoire respons om zichzelf te beschermen en pathogenen op te ruimen. De laatste fase van de inflammatie is de regeneratie, waarin beschadigd weefsel hersteld wordt.

In deze paragraaf wordt de invloed van een pfeifferinfectie op de structuur van het leverweefsel beschreven.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ De casestudie wordt geschreven vanuit een osteopathisch oogpunt, waardoor de relatie tussen structuur en functie een van de belangrijkste parameters is. Daarom wordt met name ingegaan op de weefselstructuur tijdens en na het regeneratieproces en niet zozeer op de ontstekingsreactie zelf. Paragraaf 4.4.1 dient als anatomische beeldvorming, waarna in 4.4.2 het weefselherstelproces wordt beschreven. De informatie uit deze paragrafen vormt de basis voor de osteopathische verklaringsmodellen uit hoofdstuk 5.

4.4.1 Anatomische beeldvorming

Bij volwassenen weegt de lever ongeveer 1400 gram. Het orgaan is gelegen in de rechterzijde van de bovenbuik, genaamd het rechter-hypochondrium. De lever is craniaal vergroeid met het centrum tendineum van het diafragma abdominalis. Daarnaast is ze gefixeerd aan het diafragma abdominalis door middel van het ligamentum coronarium, de

lig. triangulare sinistra en de lig. triangulare dextra. De lever is gefixeerd aan de buikwand door middel van het lig. falciforme. Dit loopt uit in het lig. teres. Een gedeelte van het lig. coronarium verloopt via de vena cava inferior en hecht zich aan het posterieure gedeelte van het omentum minus. Het omentum minus verbindt de lever vervolgens met duodenum 1, duodenum 2 en het curvatura minor van de gaster. De steun van de lever wordt gevormd door de vena cava inferior, de vena porta, de druk vanuit tractus digestivus (bladen van Glenard) en de intrahepatische druk.⁽¹⁶⁾

De lever ontstaat als een exocriene epitheelklier. De leverknop ontstaat uit het epithelium dat de primitieve darm afluïnt. Het vertrekpunt hierbij is de papil van Vater. Voordat de leverknop ontstaat, stijgt het aantal fibronectines. Deze eiwitten fungeren als een richtingwijzer voor de cellen, waardoor deze de juiste ontwikkelingsrichting aanhouden.⁽³⁵⁾ De cellen in de darmwand beginnen zich explosief te reproduceren en vormen een klompje cellen dat de lamina basalis en het bindweefsel instulpt, zonder dit te perforeren. Aan de buitenzijde van de darm ontstaat hierdoor een knobbel. Dit wordt de leverknop genoemd.⁽³⁵⁾

De leverknop is eigenlijk het zich vormende galsysteem. Tegen de galwegen worden bloedvaten aangelegd. De leverparenchymcellen zijn een hoog gespecialiseerde vorm van de epitheliale cellen die de galwegen aflijnen. De ontstane exocriene ductus blijft in contact met het darmlumen. In de eerste fase trekt de leverknop een gedeelte van de vascularisatie uit de darmwand. Tijdens de ontwikkeling van de lever gaat deze tegen de linker en rechter venae vitellinae aanhangen. Op deze manier ontstaat de vena porta. In een later stadium zorgt het meetrokken van het arteriële pakket uit de truncus coeliacus voor een aansluiting van de arteria hepatica op de sinusoiden. De sinusoiden van de lever zijn continu in verbinding met het portaal systeem.⁽³⁵⁾ Het hepatische divertikel dringt binnen in het septum transversum. De mesodermale cellen van het septum transversum vormen de bloedcellen, de Kupffercellen en het bindweefsel van de lever. De entodermale cellen vormen zich tot de epithele strengen van de hepatocyten.⁽⁷⁶⁾ De aldus ontstane lever is op te delen in drie lagen. Van centraal naar perifeer zijn dit: het parenchym, het kapsel van Glisson en het peritoneum.

4.4.1.1 Parenchym

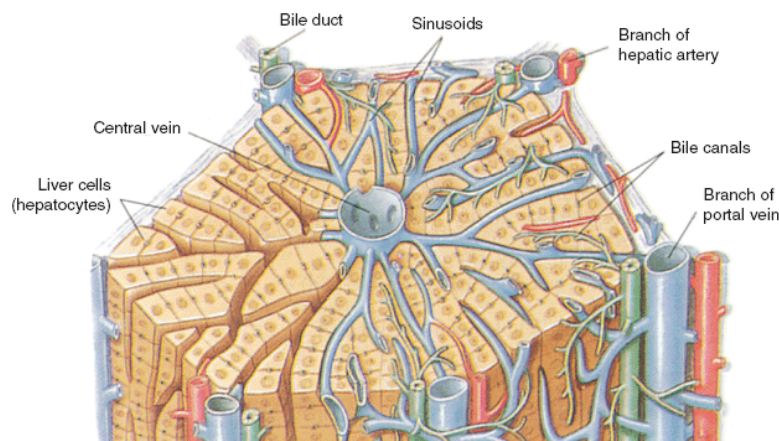
Het leverparenchym bestaat voornamelijk uit hepatocyten. Zij vormen samen 80% van de lever. Hepatocyten zijn verantwoordelijk voor eiwitsynthese, eiwitopslag, opname en secretie van galzouten, koolhydraatmetabolisme, cholesteroldetoxificatie en cholesterolsynthese. De uitwisseling tussen het plasma en de hepatocyten zijn van belang voor de leverfunctie. Een verstoorde uitwisseling beïnvloedt namelijk de functionaliteit van de hepatocyten.

De resterende 20% van het parenchym wordt gevormd door lymfocyten (20%), Kupffercellen (20%), endotheliale cellen (40%) en stellaatcellen (20%). De helft van alle leverlymfocyten wordt gevormd door natural-killercellen die zich bevinden in de sinusoiden van de lever. Dit staat in contrast met de frequentie van natural-killercellen in perifeer bloed, waar ze slechts 5 tot 15% van de lymfocyten uitmaken.⁽⁹⁾

De bloedaanvoer van de lever is afhankelijk van twee bloedvaten, namelijk de vena porta, die 60-70% van de aanvoer verzorgt, en de arteria hepatica, die voor de resterende aanvoer zorgt. De vena porta wordt gevormd door de vena mesenterica superior en de vena lienalis. Hierdoor wordt bloed met veel nutriënten aangevoerd. De arteria hepatica voert zuurstofrijk arterieel bloed aan. Deze ader ontspringt meestal uit de truncus

coeliacus. Soms ontvangt de rechterleverkwab arterieel bloed uit de arteria mesenterica superior. Het grootste gedeelte van het bloed wordt afgevoerd door de lobus caudatus, die via enkele kleine venen rechtstreeks in de vena cava inferior draineert.⁽¹⁾

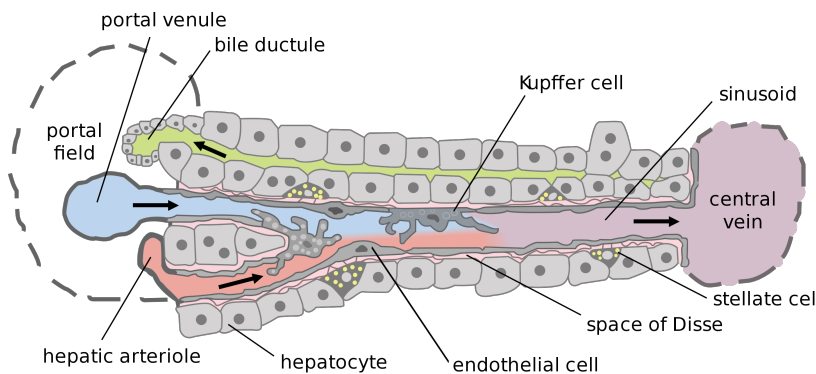
Het leverlobje is de micro-anatomische en functionele eenheid van de lever die wordt gekenmerkt door een drainerende vena centralis aan de ene zijde en een portadriehoekje aan de andere zie Afbeelding 2. Het portadriehoekje wordt gevormd door een tak van de arteria hepatica, een tak van de vena porta, lymfen, parasymphatische zenuwtakken van de n. vagus, sympathische zenuwtakken van de plexus coeliacus en een of twee interlobulaire galwegen. Hepatocytten vormen platen van met de dikte van één cel. Aan weerszijden worden ze begrensd door sinusoiden, waardoor het bloed van het portadriehoekje naar de vena centralis vloeit. Het lobje is op te delen in pericentrale en periportale gebieden. Het periportale weefsel komt in contact met zuurstofrijk bloed en nutriënten en het pericentrale weefsel met zuurstofarm bloed.⁽¹⁾ De pericentrale levercellen zijn hierdoor gevoeliger voor zuurstofarme en toxische invloeden dan de periportale levercellen.⁽¹⁶⁾



Afbeelding 2: Leverlobje⁽⁸⁸⁾

De sinusoiden worden afgegrensd door leversinusoïdale endotheelcellen. De leversinusoïdale endotheelcellen bevatten fenestrae waardoor plasma en kleine partikelen, zoals lipoproteïnen, getransporteerd kunnen worden van de bloedbaan naar de hepatocyt. De ruimte tussen de hepatocyt en de leversinusoïdale endotheelcellen heet de ruimte van Disse zie Afbeelding 3. Deze ruimte is extracellulaire matrix. Hierin bevinden zich de hepatostellaatcellen die worden gekenmerkt door grote vetvacuolen. Deze cellen slaan onder andere vitamine A op. Bij een leverbeschadiging zijn ze in staat om te transformeren tot myofibroblasten. Ze kunnen dan fibrine uitscheiden, waardoor ze kunnen bijdragen aan fibrosevorming.

In de leversinusoïde liggen Kupffercellen. Deze zijn gehecht aan de leversinusoïdale endotheelcellen en behoren tot het mononucleaire fagocytensysteem. De Kupffercellen zijn stervormig. Met hun uitlopers hechten ze zich aan de endotheelwand.⁽¹⁾ Ze zijn in staat om endotoxine uit het bloed op te ruimen en mediators zoals cytokinen, endotheline en prostaglandinen uit te scheiden om ontstekingsprocessen te beïnvloeden.⁽¹⁵⁾



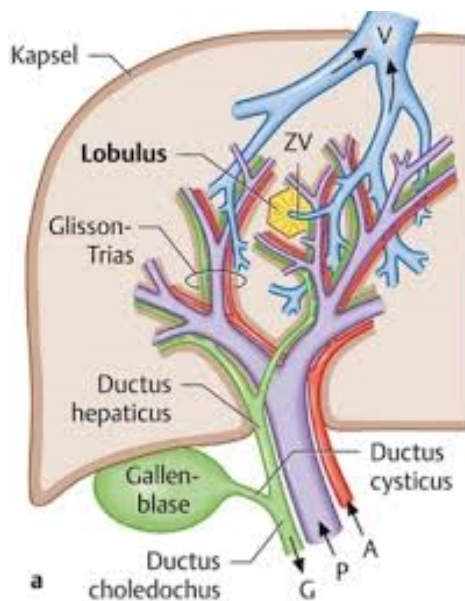
Afbeelding 3 Sinusoid⁽⁸⁵⁾

Tussen de sinusoiden en hepatocyten bevindt zich de extracellulaire matrix. Dit wordt ook de ruimte van Disse genoemd. Kenmerkend voor de ruimte van Disse is de afwezigheid van een basaalmembraan en de aanwezigheid van fibronectine. In mindere mate is sprake van de aanwezigheid van collageen type I. De collageentypen III, IV, V en VI zijn in kleine hoeveelheden aanwezig. In combinatie met de ruime aanwezigheid van fenestrae is deze samenstelling geschikt voor een snelle uitwisseling tussen het plasma en de hepatocyten. Dit maakt de samenstelling essentieel voor de functionaliteit van de hepatocyten.⁽¹⁴⁾

Het galsysteem begint in de galcapillair, die wordt gevormd door het celmembraan van twee aan elkaar grenzende hepatocyten. Aan het einde van een celplaat gaat dit canaliculaire systeem over in een galductulus. Dit is het kleinste galgangetje dat bekleed is met galwegepithel. Vanuit de ductuli vloeit het gal in de interlobulaire galductus die in het portaaldriehoekje ligt. Uiteindelijk komt de gal in de grote intrahepatische galwegen, de rechter en de linker ductulus hepaticus. Extrahepatisch vormen ze de ductus hepaticus communis, die na samenkomst met de ductus cysticus, de ductus choledochus heet. Vanuit de ductus choledochus stroomt de gal door de papil van Vater in het tweede gedeelte van het duodenum.⁽¹⁾ Galsecretie heeft twee belangrijke rollen. De eerste is het oplossen van lipiden in de voedselbrij en het lozen van immunoglobulinen. De tweede is het excreteren van de metabolische eindproducten cholesterol, toxinen en bilirubine. Hieronder vallen de geconjugeerde derivaten van drugs, medicatie, hormonale steroïden, prostaglandinen en vetoplosbare vitaminen.⁽³⁵⁾

4.4.1.2 Kapsel van Glisson

Het parenchym van de lever is omgeven door een elastische en rijk geënerveerde bindweefsel laag: het kapsel van Glisson. Het kapsel van Glisson bedekt de gehele oppervlakte van het parenchym en de lobuli. Het loopt door tot en met de portadriehoekjes. Het kapsel is opgebouwd uit een basaalmembraan. Dit bestaat uit collageen type I, III, V, VI, fibronectine en elastinevezels. Het bedekt de gehele parenchymale oppervlakte, evenals de bloedvaten, lymfevaten, galgangen en de fissuren van het ligamentum venosum en het ligamentum teres hepaticus. De collageenvezels rond de bloedvaten omgrenzen de leverlobuli. Dit is weergegeven in Afbeelding 4. ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾



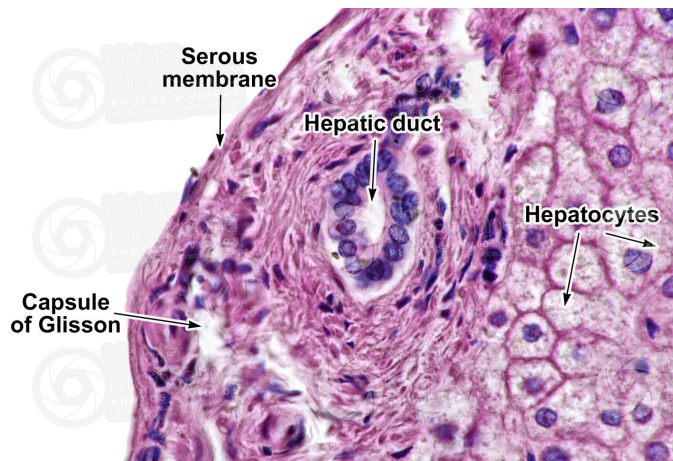
Afbeelding 4: Kapsel van Glisson⁽⁸⁶⁾

4.4.1.3 Peritoneum

De lever is bedekt met het peritoneum. De enige uitzondering is het gedeelte waar de lever vergroeid is met het centrum tendineum van het diafragma abdominalis. Het peritoneum beschermt de lever tegen frictie met de omgeving. Het bestaat uit twee lagen: de viscerale laag, die direct met het kapsel van Glisson is verbonden en de pariëtale laag, die wordt gevormd door epitheliale cellen.⁽¹⁷⁾

Het kapsel van Glisson wordt bedekt door het mesothelium. Deze monolaag bestaat uit squameuze mesotheliale cellen die zich vasthechten aan een dun basaalmembraan dat is bedekt door serosale vloeistof.⁽¹¹⁾ Dit wordt ook wel het viscerale peritoneum genoemd. De vloeistof is een ultrafiltraat van plasma en bevat bloedeiwitten, suikers, resten van inflammatoire cellen en verschillende enzymen. De mesotheliale cellen's synthetiseren en scheiden glijmiddelen uit zoals glycosaminoglycanen om frictie en adhesie tussen de pariëtale en viscerale laag te voorkomen.⁽¹²⁾

Mesotheliale cellen zijn van belang voor de homeostase en het herstel na de schade van de serosa. Ze synthetiseren extracellulaire matrix moleculen, waaronder collageen type I, III en IV, elastine, fibronectine, laminine, proteoglycanen. Daarnaast reguleren ze de extracellulaire matrix omzet door matrixmetalloproteïnasen en weefselremmers van metalloproteïnasen af te scheiden. Mesotheliale cellen zijn van belang voor serosaal herstel na weefsel schade, omdat ze inflammatoire mediators, chemokinen en groeifactoren uitscheiden.⁽¹²⁾



Afbeelding 5: Peritoneum⁽⁸⁹⁾

4.4.1.4 Rol van de lever in de energiehuishouding

Cellen zijn na atomen en biomoleculen de volgende stap in de opbouw van de menselijke anatomie. Een cel is samengesteld uit verschillende biomoleculen en wordt de kleinste levende eenheid genoemd. Een cel kan zich voortplanten, heeft een metabolisme, kan muteren en reageert op externe prikkels. Fylogenetisch gezien zijn eerst de eenvoudige prokaryotische cellen ontstaan. Deze wisten zich te evolueren tot complexe eukaryotische cellen. Verder in de evolutie ontwikkelden deze eencellige organismen zich tot meercellige organismen. In deze meercellige organismen verkregen alle cellen een functie in het geheel, waardoor weefsels en organen ontstonden. De lever is een gespecialiseerde groep cellen die functies uitvoert die van belang zijn voor het gehele organisme.⁽⁷⁷⁾

Het menselijk lichaam gebruikt met name de energiebronnen glucose en triglyceriden. Deze worden uit het voedsel opgenomen en vervolgens verwerkt in de lever. Daarnaast gebruikt skeletspierweefsel proteïnen of aminozuren als energiebron wanneer de glucosebron is uitgeput.⁽⁷⁷⁾ Vetten, eiwitten en koolhydraten worden verwerkt en opgenomen in de tractus digestivus en door de vena porta vervoerd naar de lever. Eenmaal in de lever aangekomen verloopt het bloed inclusief zijn nutriënten door de sinusoiden die een passieve continuïteit vormt met het portaal systeem. De cellen die door de sinusoiden verlopen zijn te groot maar een elastische wand van endotheelcellen maakt dit mogelijk. De endotheelwand vertonen fenestraties waardoor in de ruimte van Disse uitwisseling tussen het plasma en hepatocyten plaats kan vinden. In de hepatocyten vinden fysiologische processen plaats die afhankelijk zijn van de toevoer van nutriënten uit het plasma.⁽¹⁶⁾

De functie van het weefsel bepaalt in welke mate het visceus of permeabel moet zijn. In het geval van de extracellulaire matrix in de ruimte van Disse is een meer permeabele opbouw nodig voor de grote mate van uitwisseling die gevraagd wordt.⁽⁷⁸⁾ De extracellulaire matrix bestaat hier uit mesodermweefsel waar fibrose kan ontstaan door een inflammatieproces. Bij fibrosering verandert de verhouding tussen water, vezels en cellen in de extracellulaire matrix, waardoor de permeabiliteit vermindert en daarmee de mogelijkheid om plasma en de hepatocyten uit te wisselen. Deze verminderde uitwisseling heeft een negatieve invloed op de aminozuurstofwisseling, het proteïnemetabolisme, het vetmetabolisme en het koolhydraatmetabolisme. Deze processen zijn noodzakelijk voor de energiehuishouding van het lichaam.

4.4.2 Regeneratieproces lever

De lever heeft een sterk vermogen tot regeneratie. Dit is ontwikkeld om zoogdieren te beschermen tegen de leverschade die kan ontstaan door giftige planten te eten. Een acute schade van meer dan 50% kan in een relatief korte tijd worden geregenereerd, wat leidt tot een volledig herstel van de weefselarchitectuur en -functie.

De lever is een samengesteld orgaan. Het entodermale weefsel van de voordarm vormt het leverweefsel. Dit entodermale leverweefsel wordt ondersteund door bindweefsel uit het mesodermale weefsel van het septum transversum.⁽⁹⁾

De mesodermale structuren in de lever zijn de extracellulaire matrix (ruimte van Disse) met de hepatostellaatcellen, de bloedvaten met de Kupffercellen, het kapsel van Glisson en het peritoneum. De lever ontstaat als een exocriene klier uit de voordarm waarin deze mesodermale structuren het epitheel en zijn derivaten ondersteunen. Het epitheel en zijn derivaten zijn door de ondersteunende en uitwisselende functie van het mesodermale weefsel direct afhankelijk van de kwaliteit hiervan. Kenmerkend voor mesodermaal weefsel is een sterk regeneratief vermogen door middel van een inflammatoir proces.

Het is echter mogelijk dat de weefselarchitectuur na het regeneratieproces niet in zijn oorspronkelijke staat wordt hersteld. De verandering van de mesodermale weefselarchitectuur beïnvloedt vervolgens de ondersteunende en uitwisselende functies hiervan, waardoor de aanvoer van nutriënten aan de hepatocyten, het venolymfatisch systeem en de neurologische communicatie verstoord kan worden. In de volgende paragrafen komt het weefselherstel van de verschillende leverlagen aan bod.

4.4.2.1 Parenchym

Bij een leverbeschadiging start de lever een mechanisme om de schade te herstellen. Het wondherstellend proces wordt gestart door chemokinen, cytokinen en groeifactoren vrij te geven, zodat de hepatostellaatcellen worden geactiveerd.⁽¹⁷⁾ De hepatostellaatcellen bevinden zich in de ruimte van Disse en fungeren als antigeen-presenterende cellen. Ze hebben immunologische eigenschappen, reageren op Toll-like receptoren, synthetiseren chemokinen en reguleren de sinusoidale bloedstroom, doordat ze een kenmerkende contractiele eigenschap hebben.⁽⁵⁾ De hepatostellaatcellen kunnen worden gezien als de schakel in een complex sinusoidaal milieu dat gereguleerd wordt door een autocriene en paracriene samenwerking.⁽⁸⁾

De embryologische oorsprong van de stellaatcellen is het septum transversum. De stellaatcellen vormen zich namelijk uit cardiaal mesenchym gedurende de invaginatie van de leverknop. Stellaatcellen brengen de mesoderm-transcriptiefactor Foxf1 tot expressie, wat kenmerkend is voor het septum transversum-mesenchym tijdens de ontwikkeling van de lever.⁽¹⁰⁾

Hepatostellaatcellen spelen een sleutelrol bij het herstel van de extracellulaire matrix, doordat ze transdifferentiëren tot myofibroblasten als reactie op inflammatie. Ze fungeren dan als remmer van de weefselmatrix van metalloproteïnasen, ze maken collageen aan en creëren een dicht fibreus weefsel.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Andere functies van hepatostellaatcellen zijn hepatische ontwikkeling, regeneratie, vitamine-A-opslag, xenobiotische responsen, metabolisme intermediëren en immunoregulatie.

Een inflammatoire micro-omgeving activeert de inactieve stellaatcellen, omdat die rijk zijn aan vitamine A. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van de paracriene stimulatie van

naburige celtypen, waaronder de sinusoidaal-endotheliale cellen, de Kupffercellen, de hepatocyten en de bloedplaatjes. Dit leidt ertoe dat de stellaatcellen zich transdifferentiëren tot myofibroblasten.⁽¹⁰⁾ Tijdens de activatie is de transformerende groeifactor beta 1 van belang, evenals de familieleden van de platelet-derived growth factor. De infiltrerende immuuncellen geven cytokinen en chemokinen af die dit proces modificeren.⁽⁹⁾

Hepatocyten zijn een krachtige bron van fibrogene lipidenperoxiden. Zowel de hepatonecrose als de apoptose van hepatocyten geven een fibrogene stimulus. Hepatonecrose met lipideperoxidatie geeft een klassieke inflammatoire en fibrogene stimulus. De apoptotische fragmenten die vrijkomen bij de apoptose van hepatocyten zijn fibrogeen ten opzichte van de stellaatcellen. Zij stimuleren de Kupffercellen.⁽¹⁰⁾

De fijne structuur van de stellaatcellen verandert na de activatie aanzienlijk. Ze verliezen hun karakteristieke druppelvorm en verminderen de vitamine-A-voorraad. Het ruw endoplasmatisch reticulum wordt vergroot, vergezeld door een goed ontwikkeld Golgi-apparaat.⁽¹⁰⁾ De geactiveerde stellaatcellen evolueren in myofibroblastachtige cellen. Dit leidt tot ten minste zeven afzonderlijke veranderingen in het celgedrag: proliferatie, chemotaxis, fibrogenese, contractiliteit, matrixafbraak, retinoïdeverlies en cytokine-afgifte om de extracellulaire matrix te verbeteren.⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾

Wanneer de hepatocyten het wondgebied hebben opgevuld, worden de hepatostellaatcellen schadelijk. Ze werken dan profibrotisch. Het is daarom van belang dat de natural-killer cellen de geactiveerde hepatostellaatcellen in dit stadium verwijderen.⁽⁹⁾ Onder de natural-killer cellen vallen lymfocyten. Deze behoren tot het aangeboren afweersysteem en zijn in staat om geïnfecteerde en misvormde cellen op te ruimen. Ze spelen een belangrijke rol bij de regulatie van fibrosering, doordat ze myofibroblasten kunnen doden die zijn afgeleid van de hepatische stellaatcellen. De natural-killer cellen in de lever moeten strak worden gereguleerd om deze gunstige en pathologische effecten in evenwicht te houden.⁽⁹⁾

De activering van inactieve hepatostellaatcellen verhoogt de natural-killer celstimulatie en vermindert de natural-killer celremming. Een sleutelmechanisme tijdens de natural-killer celstimulatie is dat vroeg geactiveerde hepatostellaatcellen verhoogde hoeveelheden retinezuur produceren. In combinatie met polymorfe glycoproteïnen zorgt dit ervoor dat de natural-killer cellen de geactiveerde hepatostellaatcellen doden. De verminderde natural-killer celremming wordt veroorzaakt door een verminderde regulatie van de major histocompatibility complex, nadat de hepatostellaatcellen zijn geactiveerd.⁽⁹⁾

De interactie tussen de natural-killer cellen en de hepatostellaatcellen wordt daarnaast gereguleerd door andere cellen en processen. Zo kunnen Kupffercellen en dendritische cellen onder bepaalde immunologische omstandigheden de natural-killer celactivatie verbeteren. T-cellen kunnen celactiviteit remmen en daarmee de antifibrotische functie van cellen beperken tijdens een virale hepatitis.⁽⁹⁾

In de ruimte van Disse wordt lymfe gevormd. Hier vindt ook een uitwisseling plaats tussen het plasma van de sinusoiden en de hepatocyten. Fibrose ontstaat in een situatie waarin er geen balans is tussen de extracellulaire matrixvorming door geactiveerde hepatostellaatcellen en de collageenafbraak.⁽⁹⁾ Kenmerkend voor fibrose is een vermindering van de elasticiteit en permeabiliteit van de extracellulaire matrix. Hierdoor is tijdens een palpatie een verminderde intrahepatische mobiliteit te voelen. Een

verminderde elasticiteit en permeabiliteit van de extracellulaire matrix in het parenchym beïnvloeden de uitwisseling tussen het plasma en de hepatocyten, de vorming van lymfe, de vasculaire drukvorming en de galvloeïing en de bloedvloeïing van het portadriehoekje naar de vena centralis.

4.4.2.2 Kapsel van Glisson

In gezond weefsel worden de fibroblasten door de omringende collageenmatrix beschermd tegen stressoren. In het geval van weefselschade scheidt fibroblasten lokale groeifactoren uit, waardoor fibroblasten naar het wondgebied migreren. In het wondgebied stimuleert groeifactor transformerende groeifactor beta1 de fibroblasten om een collageen- en cellulair netwerk aan te leggen dat rijk is aan fibronectine. Bij de sluiting van de wond worden collageenvezels en fibroblasten volgens de spanningslijnen en evenwijdig aan het wondbed geordend. Daarnaast stimuleert mechanische stress de fibroblasten om zich te ontwikkelen tot proto-myofibroblasten. Mechanische krachten en groeifactoren stimuleren de proto-myofibroblasten tot secretie van transformerende groeifactor beta1 en fibronectine.⁽²⁰⁾

De proto-myofibroblasten differentiëren zich tot myofibroblasten. Tijdens deze differentiatie ontwikkelen ze een contractiele eigenschap door α -gladde spieractine te synthetiseren. Tegelijkertijd produceren gedifferentieerde myofibroblasten proteasen en leggen ze collageen en andere extracellulaire matrixcomponenten aan. Dit remodeleringsproces resulteert in een verkorting van de collageenmatrix, waardoor de wond zich sluit.⁽²⁰⁾ Wanneer de myofibroblasten na de wondgenezing niet door apoptose worden verwijderd, ontstaat fibrose in het kapsel van Glisson.⁽²⁰⁾

Kenmerkend voor fibrose is een vermindering van de elasticiteit en de permeabiliteit van de extracellulaire matrix. Deze histologische veranderingen kunnen resulteren in een verminderde beweeglijkheid en permeabiliteit van het kapsel van Glisson. Het kapsel van Glisson is een voortzetting van de ruimte van Disse. Het kapsel van Glisson is echter meer perifeer gelegen, waardoor de palpatie minder op de lever gericht is. Tijdens de palpatie is een verminderde elasticiteit van het kapsel waar te nemen. Een verminderde beweeglijkheid van het kapsel van Glisson kan de mobiliteit van de lobuli en de portadriehoekjes verminderen. Een verminderde mobiliteit van de portadriehoekjes resulteert in een verminderde functionaliteit van de structuren die hierin lopen. Dit leidt tot een verstoring van de sympathische functie van de plexus coeliacus, de parasympathische functie van de nervus vagus en de galvloeïing naar de intrahepatische galwegen. Ook de vloeïing van het bloed uit de takken van de arteria hepatica en de vena porta naar de vena centralis kan verstoord worden.

4.4.2.3 Peritoneum

Chemokinen en inflammatoire mediators trekken immuuncellen naar de plaats van de weefselschade. Daarnaast activeren ze submesotheliale stromale cellen. De mesotheliale en submesotheliale cellen produceren mediators. Deze stimuleren de mesotheliale cellen om kubusvormiger te worden, breken de cel-celjunctions en scheiden de extracellulaire matrix van het basaalmembraan.⁽¹²⁾ Mesotheliale cellen scheiden tissue factor uit om coagulatie en afzetting van de fibrinmatrix te bevorderen. De stromale en ontstekingscellen scheiden factoren uit om de mesothelial-to-(myo)fibroblasten-transitie te bevorderen. De ontwikkelde (myo)fibroblasten migreren in de omringende extracellulaire matrix om samen met de stromale cellen fibrotische foci te vormen.⁽¹²⁾

Mesotheliale cellen controleren de serosale fibrinespiegel na weefselschade. Het uitscheiden van fibrine hoort bij een normaal herstel van de wond. Een verstoring in de regulatie van de fibrinolytische activiteit kan echter leiden tot fibrose en adhesievorming. Oorzaken voor deze verstoringen zijn terugkerende infecties en heftige ontstekingen. Wanneer de opgehoopte fibrine niet wordt verwijderd, wordt het vervangen door granulatieweefsel dat zich ontwikkelt in dichtvezelig weefsel.⁽¹²⁾

Wanneer fibrose optreedt in het peritoneum, worden de beweeglijkheid en de permeabiliteit hiervan verminderd. Tijdens de palpatie is dit waar te nemen, omdat de lever een verminderde mobiliteit heeft ten opzichte van de omgeving. Daarnaast heeft een verminderde beweeglijkheid van het peritoneum invloed op de tractus digestivus en verstoort deze functies die gekoppeld zijn aan de arteriële, veneuze, neurogene en lymfatische systemen en die begeleid worden door het peritoneum. Een verminderde permeabiliteit van het peritoneum verstoort de mogelijkheid tot uitwisseling door de extracellulaire matrix. Dit leidt tot een verstoring van de paracriene functionaliteit.

4.4.2.4 Conclusie

Om de lever optimaal te laten functioneren, werken verschillende systemen samen. Het gaat om hepatocyten, hepatostellaatcellen, Kupffercellen, de extracellulaire matrix, bloedvaten, zenuwen, lymfevaten en galvaten. Een regeneratieproces kan echter fibrose tot gevolg hebben, waardoor de extracellulaire matrix de permeabiliteit in zekere mate verliest. De extracellulaire matrix is verantwoordelijk voor paracriene uitwisseling en staat in relatie met endocriene en neurocristiene uitwisseling door zijn verbinding met de arteriële, veneuze, neurogene en lymfatische systemen. Als de extracellulaire matrix de beweeglijkheid en permeabiliteit verliest door leverfibrose, leidt dit tot een verstoring van de paracriene, endocriene en neurocristiene uitwisseling.

Een vermindering van de permeabiliteit in de ruimte van Disse zou waargenomen kunnen worden door een verminderde intrahepatische mobiliteit en elasticiteit tijdens een palpatie. Dit geldt ook voor een verminderde mobiliteit van het kapsel van Glisson. De permeabiliteit van de ruimte van Disse zou dan waar te nemen zijn aan de hand van de mate van congestie. De mobiliteit van het kapsel van Glisson wordt waarneembaar doordat de toegenomen hoeveelheid elastische vezels een verend gevoel geeft tijdens de reboundtest. Een verminderde beweeglijkheid van het peritoneum is waar te nemen door een verminderde mobiliteit ten opzichte van de omliggende structuren.

5. Osteopathische verklaringsmodellen

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van verschillende verklaringsmodellen een osteopathische visie gegeven op vermoeidheidsklachten en obstipatie, zoals die zich kunnen voordoen na een pfeifferinfectie. Een ontstekings- en regeneratieproces kan leiden tot histologische veranderingen in de lever. Deze veranderingen kunnen invloed hebben op de functionaliteit van het organisme. De verklaringsmodellen worden beschreven aan de hand van mechanische, membraneuze, neurogene, circulatorie, psychologische, fysiologische en embryonale relaties met de lever. Paragraaf 5.1 tot en met 5.7 bevat osteopathische verklaringsmodellen voor vermoeidheidsklachten en obstipatie. Paragraaf 5.8 bevat osteopathische verklaringsmodellen voor de bijklachten.

5.1 Mechanisch verklaringsmodel

Organen maken evenals alle andere weefsels en structuren in het lichaam bewegingen door. Deze bewegingen zijn afhankelijk van de ontwikkeling, de positie, de vorm en de functie van het orgaan. Het osteopathische concept waarin de structuur en de functie van een systeem wederkerig afhankelijk van elkaar zijn, geldt ook voor organen. De functie is in dat geval afhankelijk van beweging. Deze bestaat uit drie parameters die beschreven staan in de inleiding. Voor de lever horen de volgende bewegingen bij deze parameters:

- Mobiliteit: Gerelateerd aan het secundair respiratoire mechanisme, de fixaties en de turgor van de organen in de bladen van Glenard.
Inspiratie: Diafragma daalt en exoroteert de lever beweegt naar caudaal en naar rechts waarbij de costae naar lateraal verplaatsen.
- Motiliteit: Gerelateerd aan het primair respiratoire mechanisme en de embryonale ontwikkeling. Tijdens de externe rotatie zal de lever naar rechts roteren en een migratiebeweging uitvoeren naar rechts en craniaal. Fasciale systeem dirigeert deze beweging.
- Motriciteit: Verbonden met zijn 'bioritmiek', een 24-uursritme:
 - Galvorming: perifeer (ochtend) —> centraal (avond 24.00 uur maximaal).
 - Glycogeen: centraal (ochtend 11.00 uur maximaal) —> perifeer (avond).⁽³⁷⁾

De lever is vergroeid met het centrum tendineum van het diafragma. Deze verbinding wordt versterkt door ligamenten en het peritoneum. Wanneer de levermobiliteit verandert, heeft dit door deze verbinding invloed op de abdominale functies die verbonden zijn met het diafragma. Dit zijn bijvoorbeeld de longen, het hart, de ribben, de vena cava inferior, de aorta, de ductus thoracicus, de oesofagus, de nervus vagus, lumbale 1 tot en met lumbale 3 en de tractus digestivus. ⁽⁸⁴⁾

In de casus is geen verandering gevonden in de functionaliteit van het diafragma. Wel zijn wijzigingen gevonden in het functioneren van de lumbale wervelkolom en de tractus digestivus. Deze lichaamsdelen hebben beide een relatie met het diafragma. Dit maakt het mogelijk dat de levermobiliteit via het diafragma de wervelkolom en de tractus digestivus kan beïnvloeden. De tractus digestivus is van belang voor de opname van nutriënten en voor de defecatie. Een veranderde functionaliteit hiervan kan dus invloed hebben op het ontstaan van vermoeidheidsproblematiek of obstipatie.

5.2 Membraneus verklaringsmodel

Zoals beschreven in hoofdstuk 4 vinden de metabole leverprocessen plaats in het parenchym. Dit wordt omgeven door het kapsel van Glisson, dat op zijn beurt is bedekt met een laag peritoneum die kan worden onderverdeeld in een visceraal en een pariëtaal gedeelte. Het visceraal blad bedekt alle organen in de abdominale holte. Het peritoneum pariëtaal bedekt de diepe oppervlakte van de abdominale holte. Het peritoneum kent verschillende vouwen die zijn op te delen in omenta, mesenteria en ligamenten:⁽¹⁹⁾

- Omenta bestaan uit een tweelagig peritoneaal blad dat de organen in de abdominale holte onderling verbindt en ten minste één vasculaire vertakking begeleidt.
- Ligamenten zijn eveneens tweelagige peritoneale bladen die de organen verbinden. Deze bladen begeleiden echter geen vascularisatie.
- Mesenteria zijn tweelagige peritoneale bladen die de organen in de buikholte verbinden met het peritoneum pariëtale posterior (PPP). Deze bladen bevatten vascularisatie, innervatie en een lymfesysteem.⁽³⁴⁾

Het omentum minus loopt aan de onderkant van de lever. Het hecht zich aan curvatura ventriculi minor, de rechterzijde van de oesofagus, het diafragma abdominis en het duodenum 1. Het omentum minus begeleidt de arteria hepatica, de galbuis, de vena porta, de lymfevaten en de plexus hepaticus. Het loopt door tot in de portadriehoekjes die omgeven zijn door het kapsel van Glisson.⁽³⁴⁾ Een veranderde functionaliteit van het omentum minus en het kapsel van Glisson kan leiden tot een verstoorde uitwisseling vanuit de arteria hepatica, de galbuis, de vena porta, de lymfevaten en de plexus hepaticus. Dit kan de leverfunctie beïnvloeden en mogelijk invloed hebben op het ontstaan van vermoeidheidsproblematiek of obstipatie.

Het peritoneum is één systeem dat doorloopt in de meso's van de tractus digestivus:

- Mesogastricum: heeft een ventraal en een dorsaal gedeelte.
- Mesentericum: de radix mesentericum is de aanhechting van het mesenterium. Het mesentericum loopt van de flexura duodenale jejunum naar de ileo-cecale valvule. De radix zorgt voor de darmmobiliteit en integreert de motiliteit. De radix is een belangrijke weg voor het immuunsysteem, het lymfesysteem, het veneuze systeem en het arteriële systeem. Daarnaast bevat het informatie over de beweeglijkheid (mobiliteit, motiliteit en motriciteit), de immunisatie (lymfocyten), het metabolisme (absorptie) en het zuur-basenevenwicht.⁽³²⁾
- Mesocolon transversum: verbindt het colon transversum met de cauda van de pancreas en het peritoneum pariëtale.
- Mesocolon sigmoïdeum: Het sigmoïd is verbonden met het peritoneum pariëtale posterior door een mesocolon die bestaat uit twee wortels:
 - De primaire wortel begint aan de mediale zijde van het sigmoïd en is verbonden aan de voorzijde van sacrale 3.
 - De secundaire wortel loopt van de mediale zijde via de linker musculus psoas naar de laterale zijde van de interne en externe arteria iliaca.⁽¹⁹⁾

Zo kan een verminderde functionaliteit van het peritoneum de tractus digestivus beïnvloeden. Dit kan leiden tot een slechte opname van nutriënten uit het voedsel. Deze nutriënten zijn nodig voor de metabole functies van de hepatocyten en daarmee voor de energiehuishouding. Daarnaast kan een verstoring in de functionaliteit van het maagdarmkanaal leiden tot een verstoring van het defecatiemechanisme. Dit kan obstipatie teweegbrengen.

Het peritoneum loopt door tot in het bekken. Daar is het door middel van fasciale structuren verbonden met structuren die verantwoordelijk zijn voor de defecatie. Deze structuren zijn:

- Presacrale aponeurose: deze structuur daalt af vanuit het abdomen. In het midden bevinden zich de rectale arteriën. Deze structuur is een voortzetting van de fascia abdominalis en bekleedt de interne oppervlakte van het sacrum. De posterieure zijde

van het rectum is door middel van een fibreuze laag vergroeid met de presacrale aponeurose. Dit wordt de retrorectale fascia genoemd. De retrorectale fascia loopt van het sigmoïd naar beneden tot aan de bodem van de pelvis.⁽¹⁹⁾

- Sacrogenitale membranen: deze structuren staan ook wel bekend als de sacrorectogenitopublicale membranen. Ze beginnen in de sacrale foramina en lopen in sagittale richting tot aan de achterzijde van het os pubis. Aan de laterale zijde lopen ze evenwijdig aan de buitenrand van de viscerae in de pelvis. Aan de mediale zijde zijn de membranen verdubbeld en versterkt. Ze lopen gelijk aan de laterale grens van de viscerae in de pelvis. Aan de mediale zijde van de viscerae zijn ze verdubbeld en verbonden met de plexus hypogastrica.⁽¹⁹⁾

De levermobiliteit kan via het peritoneum de functionaliteit van de presacrale aponeurosis en sacrogenitale membranen beïnvloeden. Deze structuren zijn verbonden met de bekkenbodemspieren, het sigmoïd, de os pubis, de rectale arteriën, het sacrum en de plexus hypogastrica die van belang zijn voor de functionaliteit van het defecatieproces. Verandering van levermobiliteit kan via de presacrale aponeurosis en sacrogenitale membranen het defecatieproces beïnvloeden wat obstipatie teweeg kan brengen.

5.3 Neurogeen verklaringsmodel

De lever is een rijk geïnnerveerd orgaan waar sympathische en parasympathische zenuwen de verschillende functies reguleren. De innervatie van de lever verloopt parasympathisch vanuit de nervus vagus en sympathisch vanuit de plexus hepaticus. Het kapsel van Glisson wordt geïnnerveerd door de nervus phrenicus.⁽¹⁵⁾

- Nervus vagus: dit is de grootste zenuw van het parasympathisch systeem. De zenuw begint in de truncus cerebri en heeft eindtakken in de dikke darm. De nervus vagus begint samen met de nervus accessorius en de nervus glossopharyngeus, maar wordt van de laatste gescheiden door het foramen jugulare. Vanuit het foramen jugulare loopt de nervus vagus door de vagina carotica in de hals, evenals de arteria carotica interna en de vena jugularis interna. In dit gebied worden takken voor de farynx, de larynx en het hart afgegeven. Thoracaal verliest de nervus vagus zijn symmetrische positie en vormen zich takken voor de longen, de oesofagus, de tractus digestivus, het hart en de lever. De eindtakken in de lever lopen door tot in de portadriehoekjes en de ruimte van Disse.⁽⁸³⁾ De nervus vagus kent een somatosensorische, viscerosensorische en branchomotorische component.⁽⁴⁸⁾
- Plexus hepaticus: deze zenuw ontstaat uit de plexus coeliacus die aan de voorzijde van de wervelkolom ligt, ter hoogte van de eerste lumbale wervel en het diafragma abdominalis. De zenuw bevindt zich dan achter de maag. Hier bevindt zich een complex netwerk van viscerosensorische en visceromotorische zenuwen. De plexus hepatica is het grootste onderdeel van de plexus coeliacus en verzorgt samen met delen van de linker nervus vagus en rechter nervus phrenicus de innervatie van de lever. De zenuw loopt door het omentum minus en reikt met zijn eindtakken tot in de portadriehoekjes en de ruimte van Disse.⁽⁴⁸⁾⁽⁸³⁾
- Nervus phrenicus: dit is een motorische en sensibele zenuw die gevormd wordt door de plexus cervicalis. De wortels hiervan zijn afkomstig uit het segment cervicale drie tot en met cervicale vijf. De zenuw loopt langs de musculus scalenus anterieus. Daarna gaat

deze tussen de arteria subclavia en vena subclavia door. In het mediastinum passeert de zenuw het pericardium, waarna deze vertakt eindigt in het diafragma abdominalis. De nervus phrenicus verzorgt de motorische informatie voor het diafragma abdominalis. Daarnaast bevat deze zenuw sensibele informatie uit het pericard, de pleura, de galblaas, het kapsel van Glisson en de pancreas.⁽⁴⁸⁾

De parasymphatische en symphatische zenuwen van de lever lopen van het omentum minus tot in de portadriehoekjes en ruimte van Disse.⁽⁴⁸⁾⁽⁸³⁾ Een verminderde mobiliteit, elasticiteit of permeabiliteit van het parenchym en het kapsel van Glisson kan de uitwisseling in de portadriehoekjes en de ruimte van Disse beïnvloeden. Een verminderde uitwisseling verandert het fysiologische milieu, wat invloed heeft op de afferente informatie uit de parasymphatische en symphatische takken in de portadriehoekjes en de ruimte van Disse. Een verminderde mobiliteit, elasticiteit en permeabiliteit van het peritoneum kan bovendien de uitwisseling met het omentum minus beïnvloeden. Dit kan gevolgen hebben voor de functionaliteit van de plexus hepaticus. De afferente informatie uit de lever is van belang voor de regulatie van de somatische druk, de bloedstroom, de gal, het vetmetabolisme, het glucosemetabolisme, het cardiaans ritme, de fibrosis en de regeneratie.⁽⁴⁷⁾⁽¹⁵⁾ Een verstoring van deze processen kan leiden tot vermoeidheidsklachten.

De brain-gut, ofwel het enterisch zenuwstelsel, coördineert het verloop van het verteringsproces. Het enterisch zenuwstelsel wordt daarin bijgestuurd door het parasymphatische en het symphatische systeem van het centraal zenuwstelsel. Histologische veranderingen in de ruimte van Disse en het kapsel van Glisson kunnen resulteren in een verminderde uitwisseling tussen de portadriehoekjes en de sinusoïden. Dit leidt tot een verandering in het fysiologische milieu, wat invloed heeft op de afferente informatie uit de parasymphatische en symphatische takken in de portadriehoekjes. Deze verandering in afferente informatie resulteert in andere efferente effecten. Dit kan resulteren in obstipatie en in vermoeidheidsklachten door malabsorptie.⁽⁸¹⁾ Daarnaast is de musculaire tonus van het bewegingsapparaat gekoppeld aan het symphatische en parasymphatische zenuwstelsel. Wanneer het centraal zenuwstelsel andere efferente informatie doorgeeft, kan dit de tonus van de bekkenbodemspieren beïnvloeden en daarmee mogelijk het defecatieproces. Een verstoring van het defecatieproces is een mogelijke oorzaak van obstipatie.

Wanneer de levermobiliteit genormaliseerd wordt, leidt dit tot een verbeterde uitwisseling in de portadriehoekjes, de ruimte van Disse en het peritoneum. Dit kan een positieve invloed hebben op het symphatische en parasymphatische zenuwstelsel en daarmee mogelijk op vermoeidheidsklachten en obstipatie.

De nervus vagus is in de hersenstam verbonden met de nucleus ambiguus en de nucleus spinalis nervus trigemini en zorgt voor de branchiomotoriek en de somatosensoriek van de farynx- en larynxspieren. De sensibele innervatie van het kapsel van Glisson wordt verzorgd door de nervus phrenicus. Deze zenuw ontstaat in de plexus cervicalis en verzorgt naast het kapsel van Glisson de sensibiliteit en de motoriek van de nek- en schoudermusculatuur.⁽⁸⁴⁾ Verbetering van de levermobiliteit kan de uitwisseling rond de nervus-vagustakken en de nervus phrenicus positief beïnvloeden. Dit heeft mogelijk een positieve invloed op de nekkklachten die een bijkomende klacht zijn in de casus.⁽⁸²⁾

5.4 Circulatoir verklaringmodel

De bloedaanvoer van de lever is afhankelijk van twee bloedvaten, namelijk de vena porta, die 60-70% van de aanvoer verzorgt, en de arteria hepatica, die voor de resterende aanvoer zorgt. Het parenchym is afhankelijk van de nutriënten die de vena porta aanvoert en van het zuurstofrijke bloed uit de arteria hepatica. Het bloed verlaat de lever via drie venae hepaticae. Het grootste gedeelte van het bloed wordt afgevoerd door de lobus caudatus, die via enkele kleine venen rechtstreeks in de vena cava inferior draineert.⁽¹⁾ Een kwart van het hartminuutvolume loopt door de lever. Driekwart hiervan loopt via de vena porta. Deze afvoer is afhankelijk van veneuze drainage vanuit de maag, het intestinum, de milt en de pancreas. De lever is in staat dit grote volume bloed te verwerken, doordat de weerstand in de lever extreem laag is. Het drukverschil tussen de input van de vena porta en de output van de vena hepatica is maximaal 5mmHg. In andere organen bestaat daarentegen een drukverschil van ongeveer 115 mmHg. Deze lage weerstand is mogelijk doordat het vaatstelsel geleidende bloedvaten heeft. Deze lopen over in de microvasculaire eenheden van de acinus. De vaten lopen slechts langs ongeveer twintig hepatocyten voordat ze uitmonden in de venulen. Het drukverschil wordt in een gezonde lever in stand gehouden door de presinuoïdale portale venulen en de postsinuoïdale hepatische venen.⁽¹⁵⁾

De arteria hepatica heeft een bufferrespons op de portale aanvoer. Dit wordt ook wel de hepatic arterial buffer response genoemd. Als de druk in de vena porta verandert, verandert de druk in de arteria hepatica tegenovergesteld. Deze terugkoppeling wordt geregeld door adenosine. Deze vasodilator wordt continu gesecreteerd in de ruimte van Mall, een klein compartiment waar de portale triade langsloopt. Adenosine wordt weggespoeld door het bloed dat langs de ruimte van Mall loopt. Wanneer de doorbloeding vermindert, resulteert dit in een verhoogd adenosinegehalte. Hierdoor wordt de arteria hepatica gedilateerd.⁽¹⁵⁾

Uit onderzoek naar cirrotische levers blijkt dat na een ontstekings- en regeneratieproces histologische veranderingen optreden in de lever. Zo worden cirrotische levers gekenmerkt door een verhoogde vasculaire weerstand. Deze wordt veroorzaakt door histologische veranderingen in de ruimte van Disse (extracellulaire matrix), het kapsel van Glisson en het peritoneum.⁽²¹⁾ De veranderingen in de ruimte van Disse kan de weerstand in de sinusoiden beïnvloeden. Histologische veranderingen in het kapsel van Glisson beïnvloeden mogelijk de weerstand in de portadriehoekjes en de veranderingen in het peritoneum kunnen de weerstand in het omentum minus verhogen.

Voor de functionaliteit van de lever is een lage vasculaire weerstand nodig. Een verhoging van het drukverschil in de lever kan namelijk leiden tot portale hypertensie.⁽¹⁵⁾ De lever probeert deze verhoogde vasculaire weerstand vervolgens op te vangen met angiogenese, veneuze tromboses, vasculaire vervormingen en de productie van vasodilaterende moleculen zoals nitrietoxide. Deze vasculaire veranderingen blijven niet beperkt tot de lever, maar zijn ook aanwezig in het hart, de longen, de nieren, de hersenen en de huid.⁽²⁴⁾

Een verminderde portale stroming heeft een negatieve invloed op de enterohepatische cyclus. Hierin worden de geconjugeerde galzuren geresorbeerd, waarna ze via de portale circulatie terugkomen in de lever. Hier worden ze door parenchymcellen opgenomen, om vervolgens in de galkanaaltjes weer vrijgemaakt te worden.⁽³⁵⁾ Daarnaast kan een

verminderde portale stroming stuwning in de dunne darm en colon. Dit kan gepaard gaan met bloedingen in de darmwand. Dit leidt tot zwellingen en uitpuiling in het lumen (thumb printing). Ook kan stuwning leiden tot submuceus oedeem. Vaak worden hierbij ook vocht- en eiwitverlies, perforatie en bloedingen gezien. Deze structurele veranderingen kunnen de opname van nutriënten verstoren. Een verstoorde enterohepatische kringloop of een verminderde opname van nutriënten heeft negatieve gevolgen voor de metabole processen in het lichaam. Hierdoor kunnen vermoeidheidsklachten en obstipatie ontstaan.⁽¹⁾

Histologische veranderingen in de ruimte van Disse, het kapsel van Glisson en het peritoneum kunnen de weerstand in de galductuli beïnvloeden. Een niet-optimaal functionerend galsysteem kan resulteren in een verstoring van het lipiden metabolisme, een liposolubeel vitaminedeficiëntie, irritatie van het caecum, een verhoging van het aantal alkalische fosfatases en de destructie van leverparenchymcellen. Dit laatste kan leiden tot een stijging van het aantal transaminasen.⁽³⁵⁾ Daarnaast kan een niet-optimaal functionerend galsysteem ertoe leiden dat de patiënt geel gaat zien. Een verstoord lipidenmetabolisme kan de stoelgang verstoren en leiden tot vermoeidheidsklachten.

De vena lienalis of milt is het centrum van de portocavale anastomose. Dit orgaan kan leiden tot splenomegalie.⁽⁷⁹⁾ Vaak hebben patiënten met splenomegalie een vol gevoel doordat de milt tegen de maag drukt. De milt heeft een belangrijke functie in het afweersysteem. Dit orgaan zorgt er namelijk voor dat abnormale trombocyten, bloedparasieten en bacteriën worden verwijderd. Een verminderde functionaliteit van de milt heeft daardoor nadelige gevolgen voor het afweersysteem. Daarnaast kunnen patiënten met splenomegalie bloedarmoede ontwikkelen als gevolg van hypersplenisme. Het tekort aan rode bloedcellen verstoort het zuurstoftransport, wat kan leiden tot vermoeidheidsklachten.⁽¹⁾

Baroreceptoren monitoren de arteriële bloeddruk. De afferente informatie wordt verwerkt in de hersenstam, waarna het cardiovasculaire systeem wordt beïnvloed met efferente impulsen, waardoor de hartfrequentie wordt aangepast.⁽⁴⁶⁾ In het geval van een verhoogde arteriële druk probeert het lichaam de hartfrequentie laag te houden. Dit kan leiden tot vermoeidheidsklachten.

In de lever vindt naast bloed- en galcirculatie ook circulatie van lymfe plaats. Een kwart tot de helft van de lymfe in de ductus thoracicus is afkomstig uit de lever. Lymfe wordt met name aangemaakt in de ruimte van Disse, waarna deze via de portadriehoekjes naar het kapsel van Glisson loopt, om vervolgens te draineren in de lymfeknopen die zich in het omentum minus bevinden. Histologische veranderingen kunnen leiden tot een vermindering van de mobiliteit, de elasticiteit of de permeabiliteit van de ruimte van Disse, het kapsel van Glisson of het peritoneum. Hierdoor kan de lymfecirculatie verstoord worden, wat een negatief effect heeft op het afweersysteem. Dit kan leiden tot vermoeidheidsklachten.⁽⁸⁴⁾

5.5 Psychologisch verklaringsmodel

Over het algemeen worden functionele gastro-intestinale stoornissen gezien als multifactorieel. Hoewel de oorzaak onduidelijk is, zijn er aanwijzingen dat er een relatie bestaat met psychologische factoren. De prevalentie van stemmings- en angststoornissen bij patiënten met obstipatie is bijvoorbeeld ten minste 50% hoger dan in

controlepopulaties.⁽⁴⁹⁾ Steeds meer bewijs ondersteunt de hypothese dat psychologische processen de sensomotorische functie of symptomatiek beïnvloeden. Verschillende onderzoeken hebben een relatie aangetoond tussen autonome disfuncties in het zenuwstelsel en functionele gastro-intestinale stoornissen.⁽⁵⁰⁾

Patiënten met een depressie of een angststoornis vertonen afwijkingen in de hypofyse-bijnieras. Daarnaast is bij hen een hyperafgifte van de corticotropin-releasefactor zichtbaar in subcorticale hersengebieden. Corticotropin-releasefactor is in staat om zowel centrale als perifere functies in de tractus digestivus te beïnvloeden door het sympathisch zenuwstelsel te activeren. Wanneer gezonde mensen in de periferie worden geïnjecteerd met corticotropin-releasefactor, leidt dit tot rectale overgevoeligheid, een fenomeen dat vooral zichtbaar is bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom.⁽⁵³⁾ Mensen met acute en chronische stress worden geassocieerd met een verhoogde productie en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen en een verlaging van anti-inflammatoire cytokinen. Pro-inflammatoire cytokinen hebben een wisselwerking met het neurotransmittermetabolisme, de neuro-endocriene functie, synaptische plasticiteit en gedrag.⁽⁵⁵⁾

Klachten die overeenkomen met symptomen van depressie zoals vermoeidheid, slapeloosheid, woede en agressie worden ook in verband gebracht met een inflammatoire activering bij gezonde mensen. Een onderzoek naar het prikkelbaredarmsyndroom laat zien dat mensen met deze aandoening een groter aantal mestcellen in de lamina propria van de darm hebben dan de deelnemers aan de controlegroep. Daarnaast is een verband gevonden tussen het aantal mestcellen en de intensiteit van de vermoeidheid en de depressie van patiënten.⁽⁵⁴⁾ Studies met laboratoriumdieren laten zien dat inflammatoire cytokinen ziektegedrag uitlokken dat overeenkomsten vertoont met een ernstige depressie. De dieren vertoonden de volgende symptomen: anhedonie (een onvermogen om plezier te ervaren), anorexia, verminderde slaap en een verminderde locomotorische activiteit.⁽⁵⁶⁾ Deze cytokine-geïnduceerde gedragsveranderingen worden geassocieerd met veranderingen in het metabolisme van serotonine, norepinephrine en dopamine in hersenregio's die ook essentieel zijn voor de regulatie van emoties. Hier worden bijvoorbeeld de psychomotorische functies en beloning gereguleerd. Daarnaast hebben inflammatoire cytokinen een stimulerend effect op hypofyse-bijnierashormonen en corticotropin-releasefactor. Dit effect is zichtbaar in zowel de hypothalamus als in de amygdala, een hersenregio die een belangrijke rol speelt bij angst en bezorgdheid.⁽⁵⁵⁾

Uit twee onderzoeken blijkt een positief effect van parasympathische zenuwstelselinterventies op functionele gastro-intestinale stoornissen. Het eerste onderzoek heeft betrekking op functionele dyspepsie. De deelnemers hebben twee uur ademhalingsoefeningen uitgevoerd met vagale biofeedback. Dit heeft geresulteerd in een verbeterde kwaliteit van leven.⁽⁵¹⁾ In het tweede onderzoek hebben patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom een ontspanningsprogramma inclusief ademhalingsoefeningen uitgevoerd. Dit heeft geresulteerd in een verminderde intensiteit van de symptomen, een vermindering van het medicatiegebruik en een verbeterde kwaliteit van leven.⁽⁵²⁾

In de casus komen geen duidelijke psychische invloeden naar voren. Hypothetisch gezien kan in het geval van stress een verhoogde productie en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen ontstaan. Deze kan klachten als vermoeidheid veroorzaken door een wisselwerking met het neurotransmittermetabolisme, de neuro-endocriene functie, de synaptische plasticiteit en het gedrag. Daarnaast kan de activering van het sympathisch zenuwstelsel de activiteit van het verteringssysteem beïnvloeden door de darmsapsecretie

en de darmcontractie te verminderen. De activering kan ook resulteren in een verhoogde tonus van de bekkenbodemspieren. Dit kan het defecatiemechanisme verstoren. De activering van het sympathisch zenuwstelsel kan door een verhoogde stressfactor langere tijd aanhouden. Dit kan leiden tot een verandering in de activiteit van de tractus digestivus en tot een verhoogde tonus van de bekkenbodemspieren. Hierdoor kunnen obstipatie en vermoeidheidsklachten ontstaan.

5.6 Fysiologisch verklaringsmodel

De architectuur van de lever kan onder andere veranderen door alcoholmisbruik, de herhaalde toediening van hepatotoxische geneesmiddelen, virale hepatitis, cholestatische aandoeningen, erfelijke metabole leverziekten en virusinfecties. Een herhaaldelijke beschadiging van hepatocyten leidt namelijk tot littekenvorming en fibrose. Fibrose wordt gekenmerkt door een overmaat aan extracellulaire matrix. Fibrose kan zich tot cirrose ontwikkelen. De normale leverarchitectuur wordt dan vervangen door ophopingen van hepatocyten die zijn omgeven door fibrotische weefsels. Hierdoor wordt de vascularisatie vernauwd en vermindert de leverfunctie.⁽⁹⁾ Opvallend is dat hepatocyten in cirrotische knobbeltjes worden beschouwd als normaal. Alleen de omvang en de vorm kunnen afwijken. Uit onderzoeken naar cirrotische levers blijkt dat levercirrose voornamelijk wordt gekenmerkt door een verstoorde hepatische circulatie en architectuur en niet zozeer door cellulaire veranderingen.⁽²¹⁾ Een verstoorde hepatische circulatie heeft een negatief effect op de leverfunctionaliteit en wordt veroorzaakt door de volgende histologische veranderingen:

1. Hoewel de ontwikkeling van anastomosen een belangrijke functie heeft in de vermindering van de vasculaire spanning, heeft het ook een nadelig effect. Het bloed met zuurstof en zijn nutriënten loopt hierdoor niet door de sinusoiden, waardoor er geen uitwisseling met de hepatocyten plaatsvindt.⁽²²⁾
2. Het bloed dat wel door de sinusoiden loopt, is beperkt in zijn uitwisseling met de hepatocyten door een verminderd aantal fenestrae in de leversinusoidale endotheelcellen, door dilatatie en een verhoogde afzetting van collageen in de ruimte van Disse en door de getransformeerde fat-storingcellen die zich ontwikkelen tot basaalmembraanachtig materiaal.⁽²¹⁾
3. Histologische veranderingen in het kapsel van Glisson leiden tot een verandering in de mobiliteit, elasticiteit en permeabiliteit. Door de verbinding met de portadriehoekjes kunnen deze veranderingen de uitwisseling in het leverlobje beïnvloeden.⁽¹⁾
4. Histologische veranderingen in het peritoneum kunnen leiden tot veranderingen in de mobiliteit, elasticiteit en permeabiliteit hiervan. Door de verbinding van het peritoneum met het omentum minus beïnvloeden deze veranderingen de aanvoer vanuit de vena porta en de arteria hepatica en daarmee de uitwisseling in het leverlobje.

In het onderstaande worden de leverfuncties beschreven die een relatie hebben met het ontstaan van vermoeidheidsklachten of obstipatie.

De hepatocyten in de lever zijn onder andere verantwoordelijk voor het lipiden-, koolhydraten- en proteïnemetabolisme. Koolhydraten, lipiden en proteïnen zijn de belangrijkste energiebronnen voor het lichaam. Een verstoorde uitwisseling tussen de hepatocyten en het plasma kan dan ook leiden tot vermoeidheidsklachten.⁽¹⁴⁾ Maldigestie van lipiden kan daarnaast leiden tot een verhoogde afvoer van triglyceriden in de lymfe, een verhoogd lipidengehalte in de feces en een verhoogde colonmotriciteit. Dit kan leiden tot obstipatie.

De lever heeft een belangrijke rol in de omzetting van het schildklierhormoon thyroxine in tri-joodthyroxine. Tri-joodthyroxine is potenter dan thyroxine. Een verstoring van deze omzetting heeft dan ook gevolgen voor de fysiologische processen die deze hormonen sturen. Een tekort aan schildklierhormonen leidt tot klinische verschijnselen, zoals extreme vermoeidheid, kouwelijkheid, traagheid in denken en handelen, obstipatie, een droge huid en soms haaruitval.⁽¹⁾

De lever heeft een belangrijke functie in het hormoonmetabolisme van glucocorticoïden, aldosteron, testosteron en oestrogenen. Bij leverstuwung kunnen daardoor de hormoonspiegels stijgen.⁽¹⁶⁾ Aldosteron speelt een belangrijke rol in de handhaving van de bloeddruk. Glucocorticoïden zijn van belang in het glucosemetabolisme. Ze zijn een belangrijke energiebron van het lichaam. Een verstoring van de hormoonspiegels kan dan ook de bloeddruk en het glucosemetabolisme beïnvloeden. Dit kan leiden tot vermoeidheidsklachten.

De lever heeft een depotfunctie om de vitamines A, D, E, B12 en K op te slaan. Deze vitamines hebben de volgende functies:

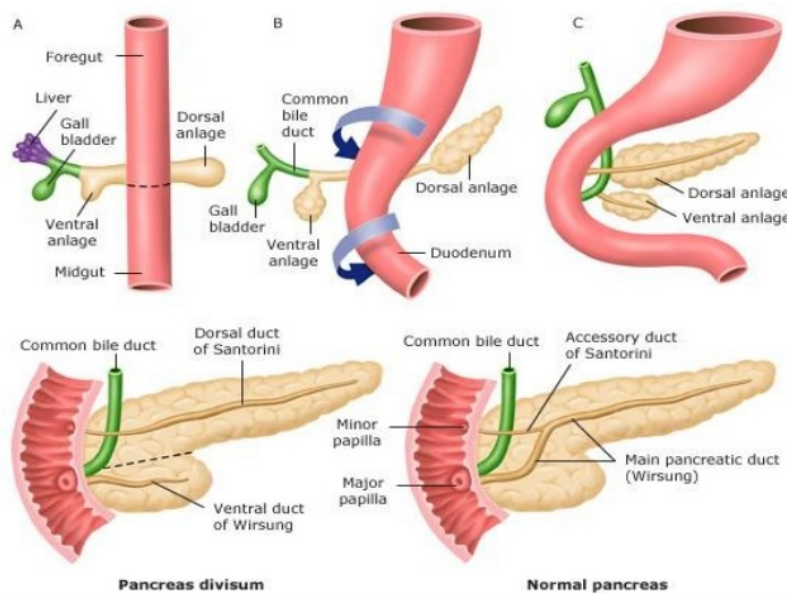
- Vitamine A is van belang voor de opbouw van de mucosa en de huid. Daarnaast is deze vitamine nodig voor de visus.
- Vitamine D is essentieel voor de opname van calcium en magnesium in de darmen. Daarnaast is vitamine D van belang voor de skeletopbouw.
 - Calcium is van belang voor het spier-, bloed- en darmsysteem, de botopbouw en de functie van bloedcellen.
 - Magnesiumionen zijn nodig voor enzymen die en nucleotiden synthetiseren.
- Een vitamine E-deficiëntie uit zich in stoornissen in de hematopoëse en de opbouw van het spier-, vaat- en centrale zenuwstelsel.
- Vitamine B12 is een cofactor in de DNA-synthese, het vetzuur- en aminozuurmetabolisme en de ontwikkeling van rode bloedcellen. Deze vitamine is echter voornamelijk van belang voor het functioneren van het zenuwstelsel door de synthese van het myeline. Een vitamine B12-deficiëntie wordt gekenmerkt door megaloblastaire anemie, myelopathie, vermoeidheid, depressie, hoofdpijn en snel buiten adem raken. De functionaliteit van vitamine B12 is niet alleen afhankelijk van de functionaliteit van de lever, maar ook van de functionaliteit van de maag, de exocriene pancreas, intrinsic factor en de dunne darm.
- Vitamine K is nodig voor de aanmaak van stollingsfactoren.

De processen die verstoord raken door een vitaminedeficiëntie kunnen vermoeidheidsklachten veroorzaken.⁽¹⁾

Het sympathisch zenuwstelsel activeert het lichaam door een verhoogde celademhaling. De mitochondriën in de cel genereren dan meer adenosinetriphosfaat. Het parasympathisch zenuwstelsel doet het tegenovergestelde. Voor de activering van het sympathisch zenuwstelsel is energie nodig in de vorm van adenosinetriphosfaat. Deze wordt gegenereerd uit koolhydraten, lipiden en proteïnen. Een verstoring van het koolhydraten-, lipiden- en proteïnemetabolisme in de lever leidt tot een vermindering van de hoeveelheid adenosinetriphosfaat in het lichaam en daarmee tot een verminderde mogelijkheid om het sympathisch zenuwstelsel te activeren. Een verminderde activering van het sympathisch zenuwstelsel leidt tot een vergrote ruststand van het lichaam, wat mogelijk vermoeidheidsklachten veroorzaakt.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁶⁾

5.7 Embryologisch verklaringsmodel

De maag, lever, galblaas en pancreas ontstaan uit de voordarm. Dit betekent dat al deze organen gebruikmaken van hetzelfde arteriële, veneuze, neurogene en lymfatische systeem. Ze werken als een eenheid samen en verzorgen de voorvertering in de tractus digestivus. Functioneel is dit onder andere terug te zien bij de ductus choledochus. Deze komt samen met de ductus pancreaticus om vervolgens het duodenum 2 binnen te dringen. Hierdoor worden de lever, de galblaas, de pancreas en het duodenum 2 functioneel met elkaar verbonden zie Afbeelding 6. Wanneer dit systeem disfunctioneert, kan dit leiden tot een maldigestie van protiden, lipiden en glucides in de midden- en eindvertering. Hierdoor wordt de energiehuishouding beïnvloed.⁽⁸⁰⁾



Afbeelding 6: Primitieve voordarm ⁽⁸⁷⁾

Naast gevolgen voor de energiehuishouding kan een maldigestie van protiden, lipiden en glucides systemische gevolgen hebben:

- De maldigestie van protiden kan leiden tot de afbraak van niet-verteerde proteïnen in het colon, maar ook tot het ontstaan van toxische afvalstoffen, zoals ammonium en cadaverine. Ammonium is sterk toxisch, met name voor het zenuwstelsel.

- De maldigestie van lipiden kan leiden tot een verhoogde afvoer van triglyceriden in de lymfe, een verhoogd lipidengehalte in de feces en een verhoogde colonmotriciteit.
- De maldigestie van glucides kan leiden tot gasvorming, wanneer onverteerde glucides in het colon in contact komen met anaerobe bacteriën. Een gedeelte hiervan wordt opgenomen en via de longen verwijderd. Een ander gedeelte wordt omgezet in methaangas. De maldigestie van glucides gaat meestal gepaard met krampen. Soms kunnen die tot diarree leiden. ⁽⁸⁰⁾

Doordat de maag, lever, galblaas en pancreas embryologisch nauw met elkaar verbonden zijn, kan het disfunctioneren van de lever gevolgen hebben voor het gehele voorverteringssysteem. De in het bovenstaande beschreven maldigestie van protiden, lipiden of glucides kan de energiehuishouding verstoren en daardoor vermoeidheidsklachten veroorzaken. Daarnaast kan een maldigestie van protiden, lipiden en glucides leiden tot gasvorming en een verhoogd lipidengehalte in de feces. Dit leidt mogelijk tot obstipatie.⁽⁷⁶⁾

5.8 Verklaringsmodel bijkomende klachten

In deze casus is sprake van bijkomende klachten, namelijk het gevoel dat het hoofd zwaar is, een snel vermoeide nek en een gevoel van druk op de borst rond het sternum. De lever heeft een aantal indirecte verbindingen met het sternum en de nek. Wanneer de vorm en de functie van de lever veranderen, kan dit leiden tot klachten in dit gebied.

De lever is vergroeid met het diafragma abdominalis. Door zijn embryologische oorsprong heeft de lever een sterke verbinding met het cervicale gebied. In de embryologische fase ontstaat het diafragma abdominalis uit het septum transversum in het cervicale gebied, waarna het indaalt tot in de buikholte. Hierdoor ontstaan sterke fasciale en neurogene verbindingen met het cervicale gebied. Een van deze verbindingen is de nervus phrenicus, die ontstaat uit de plexus cervicobrachialis. Wanneer histologische veranderingen in het kapsel van Glisson of het diafragma abdominalis plaatsvinden, kan dit door de verbinding met de nervus phrenicus leiden tot referred pain in de nek en de schouders. Daarnaast is het diafragma abdominalis een belangrijke structuur in het fasciale systeem, aangezien het de connectie vormt tussen het thoracale en abdominale systeem. Hierdoor wordt als het ware een continuïteit gevormd tussen de fascia's van de schedelbasis, de nek, de thorax en het abdomen.⁽¹⁹⁾

Craniaal is het diafragma abdominalis verbonden met de pleura en het pericardium. De pleura bestaat uit een linker- en een rechterpleura, die van elkaar gescheiden zijn. Beide delen hebben een sereus membraan. De viscerale laag hiervan bedekt de longen en de pariëtale laag van de thoraxwand.⁽¹⁹⁾ Het pleura viscerale bedekt de gehele oppervlakte van de longen, met uitzondering van het hilum van het mediastinum. Het pleura viscerale dringt door in de long. Het vormt op deze manier de fissurae, waarna het zich splitst om de lobuli te vormen. Het pleura viscerale is ook verbonden met het longparenchym en vormt zo het geraamte van de longen.⁽¹⁹⁾ Het pleura pariëtale bedekt zo goed als de gehele diepe oppervlakte van de thoraxholte. Het bestaat uit drie delen:

- Pleura costalis: anterior strekt dit gedeelte zich uit tot het sternum, waar het posterior afbuigt om het pleura mediastinum te vormen. Inferior vouwt zich terug om het pleura diafragmatica te vormen.

- Pleura diafragmatica: dit gedeelte is dunner dan het pleura costalis. Het is verbonden met de fascia endothoracica en daarmee met de craniale zijde van het diafragma abdominalis. Aan de linkerzijde wordt deze verbinding onderbroken voor de verbinding van het pericard met het diafragma. De verbinding aan de rechterzijde wordt onderbroken voor de vena cava inferior.
- Pleura mediastinale: dit gedeelte bedekt alle mediastinale structuren in antero-posteriore richting, van het sternum tot aan het costovertebrale gedeelte. Pleura mediastinale is op te delen in het mediastinum anterior en mediastinum posterior. Het mediastinum anterior is verbonden met het pericardium, de nervus phrenicus, de thymus, de rechter truncus branchiocephale, de vena cava inferior en superior. Het mediastinum posterior is verbonden met de trachea, de oesofagus, de vena azygos, de rechter nervus vagus, de aorta thoracica descendens, de vena hemiazygos, en de linker ductus thoracicus.
- Pleurale longtop: de pleurale longtoppen hebben een sterke verbinding met de fascia endothoracica die zich significant verdikt om zo het cervicothoracale diafragma te vormen. In dit diafragma vormen zich drie ligamenten: het ligamentum costopleurale, het ligamentum pleurovertebrale en de transversale ligamenten. Deze ligamenten hebben een nauwe verbinding met de zenuwwortels van cervicale acht en thoracale een (plexus brachialis).⁽¹⁹⁾

Het pericardium is een fibreuze zak die het hart bedekt. Het bestaat uit twee verschillende lagen: een interne, sereuze laag, die bestaat uit een visceraal en een pariëtaal blad en een externe fibreuze laag die de pariëtale laag afsluit en zorgt voor de bescherming en immobilisatie van het hart. De fibreuze laag wordt door middel van sterke ligamenten verbonden met het diafragma abdominalis, de voor- en achterkant van de thorax en de nek. Het hart ligt op het diafragma anterieur van het centrum tendineus en de linkerkoepel en is verbonden met het phrenopericardiale ligament. De anterieure zijde is verbonden met de anterieure zijde van de longen, de recessus anterior van de pleura en het sternocostale kraakbeen. De posterieure zijde is verbonden met de organen van het mediastinum posterior, met name oesofagus. Het pericardium heeft uitlopers die als ligamenten fungeren en zich vasthechten aan de omgeving. Deze uitlopers zijn:⁽¹⁹⁾

- Phrenopericardiale ligamenten
 - Het anterieure ligament is vastgehecht aan het diafragma.
 - Het rechterligament is vastgehecht aan de vena cava inferior.
 - Het linkerligament is vastgehecht links van de vena cava inferior.
 - De laatste twee ligamenten liggen strak om de vena cava inferior.
- Sternopericardiale ligamenten
 - Het ligamentum sternopericardiale superius verbindt het manubrium sternum met het pericardium, als een voortzetting van de diepe laag van de middelste cervicale fascia. Het ligament heeft ook een continuerend verloop met de anterieure of viscerale laag van de nek.
 - Het ligamentum sternopericardiale inferior verbindt het onderste gedeelte van het processus xiphoideus met het pericardium.

- Vertebropericardiale ligamenten
 - Door fibreuze banden ontwikkelen zich verdikkingen in de septa saggitalis. De inserties zijn vergroeid met die van de saggitale septa van de buccinator fascia op de prevertebrale fascia vanaf cervicale zes tot thoracale drie.
- Cervicopericardiale ligamenten
 - Deze ligamenten vormen de thyropericardiale lamina van Richet, een uitloper van de viscerale laag van de nek. Deze laag scheidt zich af van de fasciale laag van het thyroïd en vormt een frontale lamina die een compartiment vormt voor de thymus. De laag eindigt in de anterieure zijde van het pericardium.
- Visceropericardiale ligamenten
 - Posterieur van de thoracale gedeelte van de esophagus: deze staan bekend als de ligamentum esophagopericardiale
 - Superior van de tracheal bifurcatie: staan bekend als de ligamentum tracheopericardiale en bronchopericardiale. ⁽¹⁹⁾

Een veranderde levermobiliteit kan via het diafragma abdominalis de continuïteit van het fasciale systeem, de pleura en het pericardium beïnvloeden. De pleura, het pericardium en het fasciale systeem hebben, zoals beschreven, verbindingen met het sternum, thoracale wervelkolom en cervicale wervelkolom. Wanneer histologische veranderingen de elasticiteit of de mobiliteit van de lever verandert, kunnen via deze verbindingen de mobiliteit, motiliteit en motriciteit van het sternum en cervicale wervelkolom worden beïnvloed. Dit kan leiden tot nekklachten, een zwaar hoofd en druk op de borst.

6. Conclusie

6.1 Deelvragen

6.1.1 Deelvraag 1

Wat zijn de immunologische reacties van de lever op een pfeifferinfectie en wat zijn de histologische gevolgen voor het leverweefsel?

Een pfeifferinfectie lokt een immunologische respons van het aangeboren en verworven afweersysteem uit. Deze reactie heeft als doel de pathogenen op te ruimen. De casestudie is geschreven vanuit een osteopathisch oogpunt. De relatie tussen structuur en functie is een van de basisprincipes van de osteopathie. Daarom is ingegaan op de weefselstructuur tijdens en na het regeneratieproces en is niet gefocust op de ontstekingsreactie zelf.

De lever heeft het vermogen om zich bij een acute schade van meer dan 50% in relatief korte tijd te regenereren. Dit leidt tot een herstel van de weefselarchitectuur en de leverfunctie. Wanneer de weefselarchitectuur niet volledig regeneert, heeft dit invloed op de leverfunctionaliteit. Het regeneratieproces van de lever als gevolg van een pfeifferinfectie kan fibrose tot gevolg hebben in het parenchym, het kapsel van Glisson en het peritoneum.

Histologische veranderingen van het kapsel van Glisson kunnen hierdoor invloed hebben op de uitwisseling in de portadriehoekjes met de parasymphatische zenuwen, de sympathische zenuwen, de galgangen, de lymfevaten, de arteria hepatica en de vena

porta. Deze verminderde uitwisseling kan mogelijk de galgangen, de afweer, het zenuwstelsel en het bloedstelsel in het lichaam verstoren.

Bij fibrose in de lever vermindert het aantal fenestrae in de leversinusoïdale endotheelcellen en transformeren fat-storingcellen zich tot basaalmembraanachtig materiaal. Deze histologische veranderingen verstoren de samenstelling in de ruimte van Disse. Hierdoor is geen snelle uitwisseling tussen het plasma en de hepatocyten mogelijk.

Histologische veranderingen in de ruimte van Disse verminderen ook de elasticiteit van de endotheelwand van de sinusoiden, waardoor de vasculaire weerstand in de lever wordt verhoogd. Deze verhoogde vasculaire weerstand is een mogelijke oorzaak voor het ontstaan van levercongestie en kan portale hypertensie tot gevolg hebben. Wanneer langdurig sprake is van een congestieve lever, ontwikkelt het lichaam anastomosen. Het bloed met zuurstof en nutriënten slaat hierdoor de sinusoiden over. Er vindt dan geen uitwisseling plaats met de hepatocyten. Een verminderde uitwisseling tussen het plasma en de hepatocyten verstoort de fysiologische functionaliteit van de lever.

6.1.2 Deelvraag 2

Op welke manier kan een congestie van de lever vermoeidheidsklachten veroorzaken?

Om de intrahepatische druk te verminderen, ontwikkelt de lever anastomosen die het portale bloed direct in de vena hepatica draineren. Het portale bloed slaat hierdoor de sinusoiden over. Dit vermindert de druk, maar leidt er ook toe dat een gedeelte van het portale bloed niet in aanraking komt met de hepatocyten. Dit betekent dat minder nutriënten de hepatocyten bereiken. Het portale bloed dat wel door de sinusoiden loopt en daardoor in contact komt met de hepatocyten, heeft door de histologische veranderingen te maken met extra weerstand. Door de histologische veranderingen zijn de fenestrae in de leversinusoïdale endotheelcellen verminderd, waardoor minder plasma de ruimte van Disse bereikt. In de ruimte van Disse zorgt een verhoogde afzetting van collageen en de ontwikkeling van een basaalmembraanachtig materiaal uit fat-storingcellen bovendien voor extra weerstand. Dit kan leiden tot een verstoring van het koolhydraatmetabolisme, het lipidenmetabolisme, het vitaminedepot, het proteïnemetabolisme en het hormoonmetabolisme van de lever.

Een congestieve lever heeft door de veranderde afgifte van afferente informatie invloed op de efferente effecten van het centraal zenuwstelsel. Een verandering in de efferente informatie uit het centraal zenuwstelsel kan het enterisch zenuwstelsel van de tractus digestivus beïnvloeden en daarmee invloed hebben op de musculaire tonus, de mucus secretie en de vasoconstrictie of vasolidatie. Deze veranderingen in de tractus digestivus kunnen leiden tot een verminderde opname van de nutriënten uit het voedsel die nodig zijn voor de metabole processen van de lever.

Een congestieve lever kan leiden tot portale hypertensie met ischemie in de tractus digestivus en verstoring van de enterohepatische kringloop tot gevolg. Ischemie van de tractus digestivus kan gepaard gaan met bloedingen in de darmwand. Hierdoor ontstaan zwellingen vormen die uitpuilen in het lumen. Deze veranderingen in de tractus digestivus zijn negatief voor de opname van nutriënten uit het voedsel die nodig zijn voor de metabole processen van de lever. Een verstoring van de enterohepatische kringloop beïnvloedt het lipidenmetabolisme.

Een congestie van de lever kan invloed hebben op enterohepatische kringloop, het gebruik van portocavale anastomosen, de galcirculatie, het sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel en de stuwning in de tractus digestivus. Dit kan gevolgen hebben voor de metabole processen in de lever wat kan leiden tot vermoeidheidsklachten

6.1.3 Deelvraag 3

Op welke manier kan een congestie van de lever obstipatie veroorzaken?

Typerend voor een congestieve lever is een verminderde circulatie waardoor minder nutriënten de hepatocyten bereiken. De galstroming en de omzetting van nutriënten in schildklierhormonen kunnen hierdoor verstoord worden. Een van de klinische verschijnselen van een tekort aan schildklierhormoon is obstipatie. Onvoldoende galstroming kan leiden tot een maldigestie van lipiden. Door een verhoogd lipidengehalte in de feces kan de colonmotriciteit worden beïnvloed.

Levercongestie kan portale hypertensie veroorzaken, wat kan resulteren in ischemie in de tractus digestivus een verstoring van de enterohepatische kringloop en het gebruik van portocavale anastomosen. Ischemie in de dunne darm en het colon gaat vaak gepaard met submucosus oedeem en bloedingen in de wand die zwellingen vormen en uitpuilen in het lumen (thumb printing). Het rectum bevat een belangrijke portocavale anastomose. Hierdoor kan de functionaliteit van het rectum beïnvloed worden en kunnen hemorroïden ontstaan. Deze structurele veranderingen kunnen de colonfunctionaliteit beïnvloeden en leiden tot dyssynergieën in het defecatiemechanisme.

De congestie in de lever zorgt voor een veranderde fysiologische intrahepatische situatie. De lever krijgt dan een andere functionaliteit dan een niet-congestieve lever. Het lichaam wil de homeostase bewaken door de efferente informatie te veranderen. Dit kan in de tractus digestivus effect hebben op de musculaire tonus, de mucus secretie en de vasoconstrictie en de vasodilatatie. Daarnaast kan veranderde efferente informatie uit het centraal zenuwstelsel de bekkenbodemspieren tonus beïnvloeden. De tonus van de bekkenbodemspieren is van belang tijdens het defecatieproces.

De lever kan daarnaast via het peritoneum de tractus digestivus functionaliteit beïnvloeden. Een congestieve lever kan de mobiliteit van het peritoneum veranderen. Dit kan de neurogene, arteriële, veneuze en lymfatische systemen van de tractus digestivus verstoren.

Een congestieve lever kan invloed hebben op de galstroming, de omzetting van schildklierhormoon, de stuwning in de tractus digestivus, de enterohepatische kringloop, de portocavale anastomosen rond het rectum, het parasympathisch zenuwstelsel, het sympathisch zenuwstelsel, de bekkenbodemspieren en de peritoneale verbinding. Verstoring hiervan kan van invloed zijn in het ontwikkelen van obstipatie.

6.2 Hoofdvraag

Wat is het effect van een osteopathische behandelingsserie op de vermoeidheidsklachten en obstipatie van deze casuspatiënt en hoe is dit effect te verklaren?

Tijdens het osteopathisch onderzoek zijn inhibitietesten uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de congestieve lever de dirigerende osteopathische disfunctie is. Daarom is een aantal behandelingen uitgevoerd die gericht zijn op deze osteopathische disfunctie. De klachten zijn afgenomen, wat de vraag oproept hoe deze verbetering te verklaren is.

Het doel van de behandeling is de mobiliteit van het intrahepatische bindweefsel te verbeteren. Tijdens de behandeling is gekozen voor de leverpomp en directe en indirecte mobilisatietechnieken. Op deze manier is invloed uitgeoefend op het intrahepatische bindweefsel dat door de pfeifferinfectie histologische veranderingen heeft ondergaan. Specifiek is gewerkt aan de mesodermale structuren, namelijk de ruimte van Disse, het kapsel van Glisson en het peritoneum. De intentie is geweest om de structuur, de glijvlakken en de mobiliteit van het intrahepatische bindweefsel te normaliseren, zodat ook de functionaliteit normaliseert. Met de behandeling zijn dus de voorwaarden gecreëerd die het zelfregulerend vermogen nodig heeft om te werken. De behandeltechnieken hebben impulsen gegeven aan het bindweefsel om de mobiliteit te verbeteren. Een verbetering van de mobiliteit van het bindweefsel heeft geleid tot een verbeterde uitwisseling en daarmee tot een verbeterd functioneren van de lever.

Een verbetering in de intrahepatische circulatie van het bloed, de gal en de lymfe heeft het lichaam aangezet tot zelfregulerend vermogen. Er vindt intrahepatisch waarschijnlijk een verbeterde uitwisseling plaats tussen de nutriënten uit het plasma en de hepatocyten, waardoor de leverfuncties zich kunnen herstellen. Een verbeterde gal- en lymfecirculatie leidt tot een betere vetvertering en afweer. Extrahepatisch leidt een verbeterde intrahepatische circulatie tot een verbeterd functioneren van de enterohepatische kringloop, een verminderd gebruik van portocavale anastomosen rond de milt en het rectum, een verminderde stuwning in de tractus digestivus, een verbeterde tonus van de bekkenbodemspieren en een verbeterde mobiliteit van de peritoneale verbindingen met de tractus digestivus. Daarnaast veranderen de leverfunctie en het intrahepatisch fysiologisch milieu, waardoor andere afferente informatie aan het centraal zenuwstelsel geleverd wordt. Door een aanpassing van de efferente effecten kan een nieuwe homeostase worden gevonden. Een verbetering van deze processen en functies leidt mogelijk tot een vermindering van de vermoeidheidsklachten en de obstipatie.

7. Kritische Beschouwing

Op basis van de effecten van de drie consulten zijn na het eerste consult en tijdens het derde consult de duidelijkste verandering waargenomen. Het eerste consult resulteerde in een duidelijke verbetering van de intrahepatische mobiliteit. Tijdens het derde consult is een nieuw disfunctiemechanisme naar voren gekomen waarbij het omentum minus dirigeert over de craniale disfuncties. De grootste verbetering in energie en obstipatie werd door de patiënt aangegeven bij aanvang van het tweede consult. Vervolgens worden een aantal kritische noten besproken ten aanzien van mijn handelen.

De eerste twee consulten hebben plaatsgevonden in het begin van de co-therapie waardoor een zekere relativiteit van nauwkeurigheid ten aanzien van de diagnostiek op zijn plaats is. De uitvoering van inhibitie testen en behandeltechnieken die nodig zijn voor het vaststellen van de osteopathische disfuncties zijn zorgvuldiger geworden naarmate de co-therapie zich vorderde. Door mijn onervarenheid tijdens de eerste consulten kan dit geleid hebben tot een niet volledige en minder nauwkeurige diagnostiek.

Het bleek bijvoorbeeld lastig de mate van levercongestie te bepalen. Daarnaast was het een uitdaging om de dirigerende disfunctie vast te stellen. In samenspraak met mijn co-therapeut en docenten is het mogelijk geweest om deze onervarenheid aan te vullen. Deze evaluaties, testen en hertesten hebben mijn diagnostisch vermogen doen groeien en eenduidigheid gegeven.

Het is een uitdaging gebleken om niet geleid te worden door een verbetering van het klachtenbeeld. Tot nu toe is het behandeltraject met name gericht geweest op de osteopathische disfuncties van de lever. Hier is voor gekozen omdat deze disfuncties tijdens de inhibitie testen naar voren kwamen als dirigerend. Behandeling van de lever in het eerste consult gaf verbetering in de energie en obstipatie van de patiënt. Een te grote focus op het positieve resultaat zou mijn blik kunnen vertroebelen tijdens een neutraal onderzoek in een vervolgconsult.

Na drie consulten blijkt bijvoorbeeld dat de disfuncties ter hoogte van de dunne darm, radix mesenterium en het omentum minus nog niet helemaal mobiel zijn. Deze structuren zijn belangrijk in de opname van nutriënten en daarmee voor de koolhydraten-, lipiden- en proteïnenmetabolisme en daarmee de energiehuishouding. Daarnaast zijn deze structuren belangrijk voor een gezonde stoelgang en daarmee het ontstaan van obstipatie.

Verbetering in energie en obstipatie als gevolg van behandeling van de leverdisfuncties kan leiden tot verlies van een brede kijk op het probleem. Mogelijk is het disfunctiemechanisme dat tijdens het derde consult naar voren kwam niet het gevolg van een nieuw evenwicht. Mogelijk is dit het resultaat van een vertroebelde door de positieve verandering in het klachtenbeeld. Daarnaast kan het zijn dat door 'open mind' te behouden de disfuncties ter hoogte van de dunne darm, radix mesenterium en het omentum minus een grotere rol hadden gehad in het geheel. De vraag is of een 'open mind' daadwerkelijk tekort schoot tijdens deze patiënt met de ervaring en leerproces die ik had, echter is het belangrijk hier bewust van te zijn.

8. Literatuurlijst

- 1) Van der Meer, P. R. O. F. D. R. J., & Stehouwer, P. R. O. F. D. R. C. D. A. (2005). *Interne Geneeskunde* (13e ed.). Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.
- 2) Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu, richtlijnen ziekte van Pfeiffer, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pfeiffer-ziekte-van>
- 3) Hu, J., Zhao, H., Lou, D., Gao, H., Yang, M., Zhang, X., . . . Li, L. (2018). Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Infectious Diseases*, 18
- 4) Drebber, U., Kasper, H. U., Krupacz, J., Haferkamp, K., Kern, M. A., Steffen, H. M., . . . Dienes, H. P. (2006). The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 44(5), 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.006>
- 5) Published in final edited form as: *J Hepatol*. 2011 February ; 54(2): 357–365. doi:10.1016/j.jhep.2010.10.005. Liver Antigen-Presenting Cells Ian Nicholas Crispe, MB BS PhD.
- 6) Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, et al. (January 2007). "Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses". *Immunity*. 26 (1): 117–29. doi:10.1016/j.immuni.2006.11.011. PMID 17239632.
- 7) NHG-standaard acute keelpijn, <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-keelpijn>
- 8) Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver, Scott L. Friedman, <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007>
- 9) Fasbender, F., Widera, A., Hengstler, J. G., & Watzl, C. (2016). Natural Killer Cells and Liver Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00019>
- 10) Friedman, S. L. (2008). Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiological Reviews*, 88(1), 125–172. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007>
- 11) Li, Y., Wang, J., & Asahina, K. (2013). Mesothelial cells give rise to hepatic stellate cells and myofibroblasts via mesothelial-mesenchymal transition in liver injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(6), 2324–2329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214136110>
- 12) Mutsaers, S. E., Birnie, K., Lansley, S., Herrick, S. E., Lim, C., & Prãle, C. M. (2015). Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00113>
- 13) NHG-standaard M94 obstipatie
- 14) Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993;423(1):1-11, The hepatic extracellular matrix. I. Components and distribution in normal liver, Martinez-Hernandez A, Amenta PS.
- 15) *Hepatic Circulation Physiology and Pathophysiology*, W Wayne Lauth
- 16) Syllabus, Visceraal, Hepar, Rob Muts D.O. D.M. 2011
- 17) *Imaging in cellular and tissue engineering*, Hanry Yu, Nur Aida Abdul Rahim
- 18) Hayashi, S., Murakami, G., Ohtsuka, A., Itoh, M., Nakano, T., & Fukuzawa, Y. (2008). Connective tissue configuration in the human liver hilar region with special reference to the liver capsule and vascular sheath. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 15(6), 640–647. <https://doi.org/10.1007/s00534-008-1336-8>
- 19) Paoletti, S. (2006). *The Fasciae: Anatomy, Dysfunction and Treatment*. Eastland Press.
- 20) Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling, James J. Tomasek, Giulio Gabbiani, Boris Hinz, Christine Chaponnier & Rober A. Brown, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* volume 3, pages 349–363 (2002)
- 21) *Intrahepatic Circulation in Liver Disease** P.-MICHEL HUET, M.D., Ph.D., GILLES POMIER-LAYRARGUES, M.D., JEAN-PIERRE VILLENEUVE, M.D., FRANCE VARIN, Ph.D., and ANDRE VIALLET, M.D.
- 22) Garbuzenko, D. V., Arefyev, N. O., & Belov, D. V. (2016). Mechanisms of adaptation of the hepatic vasculature to the deteriorating conditions of blood circulation in liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 8(16), 665. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i16.665>
- 23) Iwakiri, Y., & Groszmann, R. J. (2007). Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 46(5), 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.006>

- 24) Bosch, J. (2007). Vascular Deterioration in Cirrhosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(Supplement 3), 247–253. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181572357>
- 25) Braet, F., & Wisse, E. (2002). Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comparative Hepatology*, 1(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1476-5926-1-1>
- 26) Richtlijn Diagnose, behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), CBO Utrecht
- 27) Gezondheidsraad (2005). Het chronische-vermoeidheidssyndroom. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatie nr 2005/02.
- 28) Lombardi VC, Ruscetti FW, Gupta J Das, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA (2009). Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science* 334(6053):176..
- 29) Ross SD, Estok RP, Framc D, Stone LR, Ludensky V, Levine CB (2004). Disability and chronic fatigue syndrome. A focus on function. *Arch Int Med* 64:1098-107.
- 30) Taylor RR, Kielhofner GW (2005). Work-related impairment and employment-focused rehabilitation options for individuals with chronic fatigue syndrome: A review. *Journal of Mental Health* 14(3):253-267.
- 31) Blatter BM, van den Berg R, van Putten DJ (2005). Werk, uitval en reïntegratie bij patiënten met ME/CVS. *Tijdschr Bedrijfs Verzekeringsgeneesk* 13:198-204
- 32) Syllabus, visceraal, intestinum, R.K. Muts D.O. D.M., 2011
- 33) General Osteopathic Treatment, College Sutherland Wiesbaden, Berlin,Ulm, Hamburg, Amsterdam, GCOM Schlangenbad, Skript, Erneute Skript GOT 2002 L.Fieuw, JP. Noelmans, P. Van Dun
- 34) Syllabus, Embryologie, Peritoneum, R.K. Muts, 2005
- 35) Syllabus, fysiologie, orgaan- & verteringsfysiologie, Hepar & vesica Fellae, M. Girardin D.O. / J.E. Kolenberg D.O. MRO, 2005
- 36) Sylabi, Fysiologie, ogaan- & verteringsfysiologie, Hormonale controle mechanismen, M. Girardin D.O. / J.E. Kolenberg D.O. MRO 2015
- 37) Syllabus, Visceraal, Concept, R.K. Muts D.O. / D.M., 2011
- 38) Osteopathic Medicine, The liver and the galbladder, Luc Peeters & Grégoire Lason, Osteo 2000 bvba © 2013.
- 39) Pack, G. T., & Islami, A. H. (2012). *Tumors of the Liver*. Berlijn: Springer Berlin Heidelberg.
- 40) Syllabus, visceraal, intestinum, R.K. Muts D.O. / D.M., 2011
- 41) Holtmann, G. J., Ford, A. C., & Talley, N. J. (2016). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(2), 133–146. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30023-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30023-1)
- 42) Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6759. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6759>
- 43) Cn Andrews, M storr. the pathophysiology of chronic constipation. *Can J gastroenterol* 2011;25(suppl B):16B-21B.
- 44) Wyller, V. B., Reme, S. E., & Mollnes, T. E. (2015). Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati – sykdomsmekanismen, diagnostikk og behandling. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 135(23/24), 2172–2175. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.15.1180>
- 45) Yu, H., & Rahim, N. A. A. (2013). *Imaging in Cellular and Tissue Engineering*. Boca Raton: Taylor & Francis.
- 46) Wyller, (2007), The Pathophysiology of chronic fatigue syndrome in adolescents, Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo No. 522
- 47) Mizuno, K., & Ueno, Y. (2016). Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatology Research*, 47(2), 160–165. <https://doi.org/10.1111/hepr.12760>
- 48) Syllabus, Nervi craniales, N. Glossopharyngeus en N. Accessorius, R. Hoste D.O.
- 49) Hosseinzadeh, S. T., Poorsaadati, S., Radkani, B., & Forootan, M. (2011). Psychological disorders in patients with chronic constipation. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 4(3), 159-63.

- 50) Van Oudenhove, L., & Aziz, Q. (2009). Recent insights on central processing and psychological processes in functional gastrointestinal disorders. *Digestive and Liver Disease*, 41(11), 781–787. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.004>
- 51) Hjelland IE, Svebak S, Berstad A, et al. Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:1054–62.
- 52) Van Der Veek P, Van Rood Y, Masclee A. Clinical trial: short- and long-term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:943–52.
- 53) Nozu T, Kudaira M. Corticotropin-releasing factor induces rectal hypersensitivity after repetitive painful rectal distension in healthy humans. *J. Gastroenterol* 2006;41:740–4.
- 54) Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008;57:468–73.
- 55) Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- 56) Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur. J. Pharmacol.* 2004;500:399–411
- 57) Attali, T., Bouchoucha, M., & Benamouzig, R. (2013). Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: Short-term and long-term results of a randomized trial. *Journal of Digestive Diseases*, 14(12), 654–661. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12098>
- 58) Belvaux, A., Bouchoucha, M., & Benamouzig, R. (2017). Osteopathic management of chronic constipation in women patients. Results of a pilot study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 41(5), 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.12.003>
- 59) De Silva, A. C. O., Biasotto-Gonzalez, D. A., Oliveira, F. H. M., Andrade, A. O., De Gomes, C. A. F. P., De Lanza, F. C., . . . Politti, F. (2018). Effect of Osteopathic Visceral Manipulation on Pain, Cervical Range of Motion, and Upper Trapezius Muscle Activity in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain and Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/4929271>
- 60) Espí-López, G. V., Inglés, M., Soliva-Cazabán, I., & Serra-Añó, P. (2018). Effect of the soft-tissue techniques in the quality of life in patients with Crohn’s disease. *Medicine*, 97(51). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013811>
- 61) Florance, B., Frin, G., Dainese, R., Nébot-Vivinus, M., Marine Barjoan, E., Marjoux, S., . . . Piche, T. (2012). Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 24(8), 944–949. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3283543eb7>
- 62) Piche, T., Pishvaie, D., Tirouvaziam, D., Filippi, J., Dainese, R., Tonohouhan, M., . . . Hébuterne, X. (2014). Osteopathy decreases the severity of IBS-like symptoms associated with Crohn’s disease in patients in remission. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(12), 1392–1398. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000219>
- 63) Muller, A., Franke, H., Resch, K., & Fryer, G. (2014). Effectiveness of Osteopathic Manipulative Therapy for Managing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 114(06), 470–479. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2014.098>
- 64) Still, A.T. (D.O.), (1990). *Osteopathy research and Practice*, Kirksville (USA): Andesite press.
- 65) Directie Toegankelijkheid Diëtetiek (DTD), Rode vlag glutensensitiviteit, diëtetisten info netwerk, 7-12-2015
- 66) Steffen I, Tyrrell DL, Stein E, Montalvo L, Lee TH, Zhou Y, Lu K, Switzer WM, Tang S, Jia H, Hockman D, Santer DM, Logan M, Landi A, Law J, Houghton M, Simmons G (2011). No Evidence for XMRV Nucleic Acids, Infectious Virus or Anti-XMRV Antibodies in Canadian Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS One*. 6(11):e27870.
- 67) Tang S, Zhao J, Haleyur Giri Setty MK, Devadas K, Gaddam D, Viswanath R, Wood O, Zhang P, Hewlett IK (2011). Absence of Detectable XMRV and Other MLV-Related Viruses in Healthy Blood Donors in the United States. *PLoS One* 6(11):e27391.

- 68) Stieler K, Schindler S, Schlomm T, Hohn O, Bannert N, Simon R, Minner S, Schindler M, Fischer N. (2011). No detection of XMRV in blood samples and tissue sections from prostate cancer patients in Northern Europe. *PLoS One* 6(10):e25592.
- 69) Hohn O, Bannert N (2011). Origin of XMRV and its demise as a human pathogen associated with chronic fatigue syndrome. *Viruses*. 3(8):1312-9.
- 70) Singh IR (2010). Detecting retroviral sequences in chronic fatigue syndrome. *Viruses*. 2(11): 2404- 8.
- 71) Robinson MJ, Erlwein OW, Kaye S, Weber J, Cingoz O, Patel A, Walker MM, Kim W, Uiprasertkul M, Coffin JM, McClure MO (2010). Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV. *Retrovirology* 7:108.
- 72) Ali MA, Dale JK, Kozak CA, Goldbach-Mansky R, Miller FW, Straus SE, Cohen JI (2011). Xenotropic murine leukemia virus-related virus is not associated with chronic fatigue syndrome in patients from different areas of the us in the 1990s. *Virol J*. 24(8):450.
- 73) Simmons G, Glynn SA, Komaroff AL, Mikovits JA, Tobler LH, Hackett J Jr, Tang N, Switzer WM, Heneine W, Hewlett IK, Zhao J, Lo SC, Alter HJ, Linnen JM, Gao K, Coffin JM, Kearney MF, Russett FW, Pfost MA, Bethel J, Kleinman S, Holmberg JA, Busch MP; Blood XMRV Scientific Re-18 Richtlijn Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) search Working Group (SRWG) (2011). Failure to confirm XMRV/MLVs in the blood of patients with chronic fatigue syndrome: a multi-laboratory study. *Science*. 334(6057):814-7.
- 74) Schwerla, F., Bischoff, A., Nürnberger, A., Genter, P., Guillaume, J., & Resch, K. (2008). Osteopathic Treatment of Patients with Chronic Non-Specific Neck Pain: A Randomised Controlled Trial of Efficacy. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine*, 15(3), 138–145. <https://doi.org/10.1159/000132397>
- 75) Haermeyer C. Pott S., Do osteopathic liver-decongestion techniques influence the flow rate of the hepatic veins measurably?, 2009 October, 01, Thesis/Dissertation, Akademie für Osteopathie (AFO), Deutschland
- 76) Larsen, W. J., Sherman, L. S., Potter, S. S., & Scott, W. J. (2001). *Human Embryology*. Ohio: Churchill Livingstone.
- 77) Syllabus, Fysiologie, Celbiologie, J.E. Kolenberg D.O. MRO / P. van Dun, 2006
- 78) Syllabus, Fysiologie, Histologie, Bindweefsel J.E. Kolenberg D.O. MRO, 2015
- 79) Syllabus, Visceraal, Lien, R.K. Muts D.O. D.M., 2010
- 80) Syllabus, Fysiologie, TGI-intestinum tenue, M. Girardin D.O. / J. Kolenberg D.O. MRO, 2016
- 81) Browning, K. N., & Travagli, R. A. (2014). Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions. *Comprehensive Physiology*, 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>
- 82) Syllabus, Nervi Cranialis, N. Glossopharyngeus, N. Vagus, N. Accessorius, Rik Hoste D.O. 2017
- 83) Bioulac-Sage, P., Lafon, M. E., Saric, J., & Balabaud, C. (1990). Nerves and perisinusoidal cells in human liver. *Journal of Hepatology*, 10(1), 105–112. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90080-B](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90080-B)
- 84) Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2006). *Clinically Oriented Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 85) Frevert, U., Engelmann, S., Zougbedé, S., Stange, J., Ng, B., Matuschewski, K., ... Yee, H. (2005). Intravital Observation of Plasmodium berghei Sporozoite Infection of the Liver. *PLoS Biology*, 3(6), e192. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030192>
- 86) Universität zu Köln, zusammenfassung Leber, Mikroanatomie 03025, <https://www.studocu.com/de/document/universitaet-zu-koeln/mikro-anatomie/zusammenfassungen/zusammenfassung-leber/191659/view>
- 87) Health Life Media Team, Pankreas Divisum, (2019), <https://healthlifemedia.com/healthy/de/pankreas-divisum/>
- 88) Mosby Inc, an affiliate of Elsevier Inc (2011), https://coursewareobjects.elsevier.com/objects/nco_v1/nco_v1/nco_v1/Module17/Lesson01/assets/M17L01S05.html
- 89) <https://www.nature-microscope-photo-video.com/en/photos/animal-histology/comparative-histology-of-vertebrates/other-systems/digestive-system/mammals/mammals/liver/010505c020205090404e-mammal-liver-transverse-section-250x.html>

9. Abstract

This casus study concerns a 29-year-old patient with fatigue and constipation as a result of a Pfeiffer infection. Additional to those complaints are a bloated belly and cramps after eating, neck is quickly tired, pressure on the chest and the head feels heavy. The osteopathic treatment consisted of three consultations. Osteopathic examination showed that the liver congestion in the primary osteopathic dysfunctions. Treatment of the liver resulted in a significant reduction in fatigue, constipation, neck fatigue, chest pressure and heavy feeling in the head.

A literature review provides insight into Pfeiffer's disease, fatigue and constipation. In addition, treatment strategies are discussed from a regular and osteopathic point of view. Several studies support positive effects in patients with digestive tract complaints after osteopathic treatment. No studies have been found on the effect of osteopathic treatment in patients with fatigue after having a Pfeiffer infection.

Pfeiffer's disease is an infection where tissue damage can occur during the immune process. Tissue repair takes place through a regeneration process in which the body attempts to restore the tissue architecture to its original form and function. Disruption of this regeneration process will lead to a different tissue structure and therefore the functionality.

In casus of the patient discussed in this casus study, an Pfeiffer infection by an immune process appears to have effected the tissue structure and function of the liver in such a way that fatigue complaints, constipation, and additional symptoms have developed.

Osteopathic treatment in this casus appears to contribute to the improvement of the pattern of complaints developed after a Pfeiffer infection. Sports and work activities have resumed and constipation is no longer experienced. The old level of functioning has not yet been reached, so the continuation of osteopathic action is advised.