
ONDERZOEK NAAR DE WAARDE VAN OSTEOPATHIE BIJ DE BEHANDELING VAN HET PRIKKELBAARDARMSYNDROOM

Deze thesis is geschreven in het kader van een afstudeerproject ten behoeve van het behalen van de titel osteopaat D.O.

Het opzetten en uitvoeren van een methodologisch verantwoorde osteopathische effectiviteitsstudie, in samenwerking met de reguliere geneeskunde, vereist een behoorlijke investering in tijd en het nodige doorzettingsvermogen. Dit is zeker het geval wanneer het een éénpersoonsonderzoek betreft. Bij deze wil ik dan ook de volgende personen bedanken zonder wiens hulp dit eindwerk in haar huidige vorm niet tot stand zou zijn gekomen.

Mijn promotor R.K. Muts, osteopaat D.O., voor zijn enthousiasme en continue ondersteuning en begeleiding.

R.J.L.F. Loffeld, internist-gastroenteroloog, die niet alleen de aanzet heeft gegeven voor de keuze van het onderwerp, maar ook een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan het ontwerp van het onderzoeksprotocol en onmisbaar is gebleken bij de voortgang van het onderzoek.

L.G.J.B. Engels, maagdarmleverarts en M.J.A.E. Pepels, arts assistente interne geneeskunde, beiden verbonden aan het Maaslandziekenhuis te Sittard. Graag wil ik hun bedanken voor hun inzet en onbevooroordeelde houding ten opzichte van een gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek van reguliere en complementaire geneeskunde.

INHOUDSOPGAVE

1.	INLEIDING	7
2.	MEDISCHE ASPECTEN VAN PDS	12
2.1	BEGRIPSOMSCHRIJVING PDS	13
2.1.1	Inleiding	13
2.1.2	Definitie	13
2.1.3	Klinische kenmerken.....	14
2.1.3.1	Karakteristieke symptomen	14
2.1.3.2	Andere gastroenterologische symptomen	15
2.1.3.3	Buiten maagdkanaal gelegen symptomen.....	15
2.1.4	Classificatie.....	16
2.1.4.1	PDS als geïsoleerde darmaandoening	16
2.1.4.2	Indeling in subgroepen	17
2.1.4.3	Overlapping met andere functionele syndromen	18
2.2	EPIDEMIOLOGIE.....	20
2.3	BELOOP VAN DE AANDOENING	21
2.3.1	Consultatie van de arts	22
2.3.2	Prognose.....	22
2.3.3	Levenskwaliteit	23
2.4	PATHOFYSIOLOGIE.....	24
2.4.1	Motiliteitsstoornis.....	24
2.4.2	Verhoogde viscerale sensibiliteit	25
2.4.3	Voedingsfactoren	26
2.4.4	Psychosociale factoren.....	27
2.4.5	Stoornis in het enterisch zenuwstelsel.....	28
2.4.6	Stoornis in de hersen-darm interactie	30
2.4.7	Andere factoren.....	31
2.4.7.1	Inflammatie	31
2.4.7.2	Medicatie.....	32
2.4.7.3	Leefstijl.....	33
2.4.7.4	Geslacht.....	33
2.4.7.5	Genetische factoren	33
2.5	BIOPSYCHOSOCIAAL MODEL.....	33
2.6	DIAGNOSTIEK.....	35
2.6.1	Manning en/of Rome II criteria.....	35
2.6.2	Afwezigheid van waarschuwingssignalen.....	37
2.6.3	Aanvullend onderzoek	38
2.7	ACTUELE BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN	39
2.7.1	Geruststelling, voorlichting en advies.....	39
2.7.2	Farmacologische behandeling	41
2.7.3	Psychologische interventie.....	41

3.	OSTEOPATHIE EN PDS	43
3.1	INLEIDING	44
3.2	COMPLEMENTAIRE/ALTERNATIEVE THERAPIE PDS.....	44
3.3	OSTEOPATHISCHE PUBLICATIES.....	45
3.4	OSTEOPATHISCH CONCEPT	45
3.4.1	Het lichaam is een eenheid.....	46
3.4.2	Relatie structuur en functie	46
3.4.3	Zelfregulerend mechanisme.....	46
3.4.4	Integratie basis principes.....	47
3.5	HYPOTHESE TAV HET ONTSTAAN VAN PDS	47
3.6	WERKINGSMECHANISME OSTEOPATHIE.....	48
3.6.1	Verklaring vanuit principes osteopathie	48
3.6.2	Fysiologische verklaringen	49
3.6.2.1	Enterisch zenuwstelsel.....	49
3.6.2.2	Hersen-darm-as	50
3.6.2.3	Viscerale hypersensibiliteit	52
3.7	VEILIGHEID.....	52
4.	ONDERZOEKSOPZET	54
4.1	INLEIDING	55
4.2	DOEL VAN HET ONDERZOEK	55
4.3	ONDERZOEKSVRAAGSTELLING	56
4.4	ONDERZOEKSMODEL RCT.....	56
4.4.1	Parallele groepen	56
4.4.2	Randomisatie.....	56
4.4.3	Blinderen	57
4.4.4	Follow up.....	57
4.5	ONDERZOEKSPOPULATIE.....	58
4.5.1	Polikliniek	58
4.5.2	Aantal proefpersonen	59
4.5.3	Subgroepen	59
4.5.4	Inclusie criteria.....	60
4.5.5	Exclusie criteria	60
4.5.6	Diagnose PDS	61
4.5.6.1	Manning criteria.....	61
4.5.6.2	Rome II criteria.....	61
4.6	PLAATS EN TIJD VAN HET ONDERZOEK.....	62

4.7	RANDOMISATIE PROCEDURE	62
4.8	SOORTEN INTERVENTIE.....	63
4.8.1	Standaard behandeling	63
4.8.2	Osteopathie behandeling	64
4.8.2.1	Black box methode.....	64
4.9	PROTOCOL.....	65
4.9.1	Pré-inclusie visite V_{-1}	65
4.9.2	Run-in periode	65
4.9.3	Inclusie visite V_0	66
4.9.3.1	Standaard behandeling	66
4.9.3.2	Osteopathische behandeling	66
4.9.4	Eerste controle visite V_1	67
4.9.5	Tweede controle visite V_2	67
4.9.6	Derde controle visite V_3	68
4.10	UITKOMSTMATEN.....	68
4.10.1	Primaire uitkomstmaten.....	69
4.10.1.1	Symptomen dagboek	69
4.10.1.2	Kwaliteit van leven vragenlijst.....	70
4.10.2	Secundaire uitkomstmaten.....	71
4.10.2.1	PDSAI	71
4.10.2.2	Globale effect beoordeling.....	72
4.11	OVERIGE ONDERZOEKSMATERIALEN	72
4.11.1	Case record form.....	72
4.11.2	Patiënten informatie	73
4.11.3	Informed consent	73
4.11.4	Begeleidend schrijven patiënt.....	74
4.11.5	Vragenlijst PDS	74
4.12	ORGANISATIE VAN HET ONDERZOEK.....	75
4.12.1	Verantwoordelijkheden	75
4.12.2	Dataverzameling	75
4.13	STATISTISCHE ANALYSE.....	75
4.14	ETHISCHE OVERWEGINGEN	76
4.14.1	Relevantie van het onderzoek	76
4.14.2	Ethische dilemma's en risico's.....	76
4.14.3	Medisch ethische toetsingscommissie.....	77
5.	ONDERZOEKSMATERIALEN.....	79
5.1	DAGBOEK ÉÉN	80
5.2	DAGBOEKEN TWEE, DRIE EN VIER.....	85

5.3	KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST	90
5.4	PDSAI.....	97
5.5	GLOBALE EFFECT BEOORDELING	99
5.6	CASE RECORD FORM.....	100
5.7	PATIËNTEN INFORMATIE FORMULIER	101
5.8	TOESTEMMINGSFORMULIER	105
5.9	VRAGENLIJST PDS.....	107
5.10	FLOW-SHEET	112
6.	UITVOERING VAN HET ONDERZOEK	114
6.1	BIJSTELLING VAN DE ONDERZOEKSVRAAG	115
6.2	VERLOOP VAN HET ONDERZOEK	116
6.3	OSTEOPATHIE BEHANDELING	117
7.	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	118
7.1	EVALUATIE	119
7.2	TOETSING VAN HET PROTOCOL	119
7.3	CONCLUSIE.....	121
7.4	AANBEVELINGEN.....	121
BIJLAGEN	125	
A.	DIFFERENTIAALDIAGNOSE PDS	126
B.	FUNCTIONELE MAAGDARMSTOORNISSEN	127
C.	OVERZICHT GENEESMIDDELEN PDS	128
LITERATUUROVERZICHT	132	

1

INLEIDING

Het prikkelbaardarmsyndroom (PDS) is een veel voorkomende, chronische, functionele maagdarmaandoening, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van pijn of ongemak in de buik in samenhang met veranderingen van het defaecatiepatroon in de vorm van obstipatie, diarree of een combinatie van beiden. Het begrip “functioneel” staat hier tegenover “organisch”, hetgeen wil zeggen dat het tot op heden niet mogelijk is gebleken met de beschikbare diagnostische onderzoeks-methoden een structureel substraat te ontdekken dat verantwoordelijk geacht kan worden voor het ontstaan van de aandoening.

De pathofysiologie van PDS is grotendeels nog onbekend. Er is geen biologische parameter voorhanden die gebruikt kan worden als diagnostisch middel. De diagnose PDS wordt dan ook uitsluitend gesteld op basis van de aanwezigheid van een aantal karakteristieke symptomen na exclusie van organische oorzaken voor de klachten.

De klachten van de patiënten zijn vaak zeer uiteenlopend en variëren van buikpijn en andere maagdarmlklachten tot buiten de darm gelegen symptomen zoals moeheid, hoofdpijn, rugpijn en urologische problemen. Ook psychosociale problemen komen veelvuldig bij de PDS patiënt voor. Alhoewel PDS een goedaardige aandoening is, is het beloop gekenmerkt door een negatieve beïnvloeding van de levenskwaliteit van het individu.

Het syndroom vormt een belangrijk medisch en sociaal probleem. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat tot 20% van de populatie last heeft van een PDS. Een belangrijk bestanddeel van de verwijzingen naar internisten en gastro-enterologen bestaat uit deze patiëntengroep. Een goede en adequate behandeling met blijvend effect is echter nog steeds niet voorhanden. Veel medicamenteuze interventies hebben geen beter effect dan placebo. Ook dieetadviezen en psychologische begeleiding hebben onvoldoende resultaat op de lange termijn. Dit syndroom levert hiermee de nodige frustratie op, zowel voor de geplaagde patiënt als voor de hulpeloze arts. Er is nog veel onderzoek nodig om enerzijds deze vervelende aandoening beter te leren begrijpen en anderzijds de behandelingsmogelijkheden te optimaliseren. In deze studie stellen wij ons dan ook de vraag in hoeverre osteopathie hieraan een waardevolle bijdrage kan leveren.

Osteopathie is een manuele geneeswijze welke haar eigen filosofie combineert met de kennis van de moderne medische wetenschap. Zij kan worden gedefinieerd als een manuele diagnostische en therapeutische benadering van stoornissen van gewrichts- en weefselmobiliteit in algemene zin. Ziekte en gezondheid worden eerder op een globale wijze benaderd waarbij groot belang wordt gehecht aan een goede mobiliteit van alle weefsels. Een stoornis of ziekte gaat gepaard met of wordt veroorzaakt door mobiliteitsverlies. Correctie van de verloren gegane beweeglijkheid zal het zelfregulerend vermogen van het menselijk organisme stimuleren.

Zowel vanuit publikaties binnen de beroepsgroep als vanuit ervarings-kennis wordt regelmatig geopperd dat functionele syndromen zoals PDS bij uitstek een indikatiegebied vormen voor osteopathische behandeling. Deze uitspraken zijn tot nu toe gebaseerd op waarnemingen waarvoor elk wetenschappelijk bewijs ontbreekt. Zoals collega Hoste beschrijft in zijn thesis is het, “uit hoofde van de ontwikkeling van de osteopathie als een volwaardige geneeswijze en in functie van de vooruitgang

van kennis binnen de beroepsgroep noodzakelijk dat onderzoek uitgevoerd wordt naar de werkingsmechanismen en de efficiëntie van de osteopathische geneeskunde".⁶⁸ Zoals vaker wordt aangehaald behelst de osteopathische geneeskunde zowel een filosofie, een kunst als een wetenschap. Wil zij het predicaat wetenschap waarmaken dan zullen uitspraken op waarheid moeten worden getoetst en tot een cumulatie van kennis moeten leiden.⁶⁸

Dit eindwerk is bedoeld als een eerste poging tot wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van osteopathie bij de behandeling van het prikkelbaardarmsyndroom. In de moderne medische literatuur worden diverse behandelingsmogelijkheden beschreven waarvan de werkzaamheid op zijn minst twijfelachtig genoemd mag worden. De vraag komt dus naar voren of en welke meerwaarde osteopathie eventueel heeft boven de reeds voorhanden zijnde therapievormen. Voor het beantwoorden van deze vraag wordt men geconfronteerd met een aantal problemen. Ten eerste is de heterogeniteit van de te onderzoeken patiëntengroep zeer groot; er is sprake van een grote variabiliteit aan klachten zowel op lichamelijk als psychosociaal vlak. Ten tweede is er sprake van periodes van remissie en exacerbatie, hetgeen betekent dat patiënten gedurende langere tijd gevolgd moeten worden voor het evalueren van behandelresultaten. Ten derde is nog geen fundamenteel onderzoek verricht naar het vóórkomen van bepaalde osteopathische dysfuncties bij PDS. Op grond van deze overwegingen hebben wij gekozen voor het volgende onderzoeksdesign.

Het onderzoek is opgezet als een pilot studie, een eerste exploratie naar de werkzaamheid van osteopathie, in de vorm van een gerandomiseerd klinisch experiment met parallelle groepen. Hierbij wordt de standaard behandeling die door de maagdarmleverarts bij PDS wordt toegepast, vergeleken met de osteopathische behandeling door de osteopaat. Het protocol voorziet in veertig proefpersonen met de diagnose PDS op basis van de Manning en/of Rome II criteria. Alle patiënten worden geselecteerd uit de polikliniek van de afdeling Gastroenterologie van het Maasland-ziekenhuis te Sittard. Er wordt geen onderscheid gemaakt in eventuele subgroepen van PDS. Op basis van randomisatie worden de patiënten gelijkmatig verdeeld over beide behandelgroepen. Met betrekking tot de osteopathische behandeling is gekozen voor de black box benadering, een methode die geadviseerd wordt door de Commissie Alternatieve Behandelwijzen van de Gezondheidsraad.⁵⁵ Dit betekent dat de behandeling individueel wordt ingesteld, volgens eigen inzichten van de behandelend osteopaat, op geleide van de gevonden osteopathische dysfuncties en zonder een op voorhand vastgelegd behandelprotocol. Evaluatie van de behandelresultaten gebeurt voornamelijk via dagboeklijsten voor het scoren van de symptomen op een 5-punts Likert schaal en via een gevalideerde vragenlijst met betrekking tot de levenskwaliteit van het individu die speciaal is ontwikkeld voor PDS. De follow-up duur is tenminste zes maanden. Tussentijdse controle bezoeken gebeuren op de polikliniek.

De aard van het onderzoek noopte ons in contact te treden met de afdeling Interne Geneeskunde van het Maaslandziekenhuis te Sittard. Na herhaaldelijke gesprekken met de maagdarmleverarts ten aanzien van opzet en doel van ons onderzoek heeft hij zijn medewerking toegezegd. De volgende stap was het verkrijgen van goedkeuring van ons onderzoeks-protocol door de "Medisch Ethische Toetsingscommissie Orbis medisch en zorgconcern". Een positief oordeel van deze METC is uiteindelijk afgegeven op 17 oktober 2002.

Waarom wij specifiek voor dit onderwerp hebben gekozen heeft te maken met onze overtuiging dat ook de osteopathische geneeskunde zich slechts staande kan houden wanneer haar stellingen op waarheid worden getoetst. Het theoretisch denkmodel van dr. Andrew Taylor Still wordt tot op de dag van vandaag door de meeste osteopaten geaccepteerd, zonder enige wetenschappelijke onderbouwing. Uitspraken als “Osteopathy is a science with possibilities as great as the magnitude of the heavens”¹²⁶ klinken weliswaar zeer veelbelovend, maar passen niet meer in een tijd waarin het begrip evidence based medicine hoog in het vaandel staat. Het uitvoeren van een wetenschappelijke effectstudie volgens de normen zoals die gelden binnen de reguliere geneeskunde leek ons dan ook voor de hand te liggen. Uit meerdere gesprekken met een aanverwante internist over de mogelijkheden en onmogelijkheden van de osteopathie is PDS als onderwerpskeuze ter sprake gekomen. Een éénduidige effectieve therapie voor PDS bleek niet voorhanden te zijn. Eveneens constateerden wij dat er nog veel onduidelijkheden waren ten aanzien van het pathofysiologisch mechanisme voor het ontstaan van PDS. Na het lezen van enige medische literatuur over dit onderwerp waren wij van mening dat osteopathische behandeling van dit syndroom zou passen binnen het osteopathisch theoretisch denkmodel en zich zou lenen voor een wetenschappelijke effectstudie.

In deel II van deze thesis wordt, op basis van een uitgebreide literatuurstudie, een beschrijving gegeven van de actuele medische inzichten met betrekking tot PDS. Epidemiologie, pathofysiologie, diagnostiek en therapeutische mogelijkheden passeren de revue en het biopsychosociaal model van ziekte en gezondheid wordt voorgesteld.

In deel III wordt een beschrijving gegeven van de basisprincipes van de osteopathische geneeskunde. Tevens worden enkele hypothesen beschreven ten aanzien van het werkingsmechanisme van osteopathie bij PDS.

Deel IV is gereserveerd ter verantwoording van het onderzoeksdesign. Relevante aspecten worden uitvoerig belicht zoals doel van het onderzoek, onderzoekspopulatie, randomisatie procedure, protocol, uitkomstmaten etc.

In deel V worden de gebruikte onderzoeksmaterialen gepresenteerd.

Deel VI beschrijft de uitvoering van het onderzoek en in deel VII komen conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek aan bod.

2

MEDISCHE ASPECTEN VAN PDS

2.1 BEGRIPSOMSCHRIJVING PDS

2.1.1 INLEIDING

Voor de laatste decennia staan de functionele maagdarmstoornissen en in het bijzonder PDS sterk in de belangstelling van de medische wetenschap. Toch is PDS geen ziekte van de moderne tijd. De eerste omschrijvingen van het klachtenbeeld dateren al van halverwege de negentiende eeuw en in de loop van de tijd zijn verschillende benamingen gebruikt om de aandoening te beschrijven, zoals spastic colon, neurogenic mucous colitis en irritable colon syndrome.¹⁵⁷ Tegenwoordig spreekt men in de Engelstalige literatuur van irritable bowel syndrome en in de Duitstalige van Reizdarmsyndrom. In 1849 beschrijft Cumming PDS als volgt: "The bowels are at one time constipated, at another lax, in the same person. How the disease has two such different symptoms, I do not profess to explain".²⁷ Hierbij kan men aantekenen dat nog steeds geen bevredigend antwoord op deze vraag is gevonden.

De eerste systematische kijk op het syndroom verschijnt in een retrospectieve review gepubliceerd in 1962.²¹ De eerste poging om alle functionele gastrointestinale stoornissen te classificeren wordt gepubliceerd door Thompson in 1979.¹³⁶ En tot op de dag van vandaag vormen de vaak onbegrepen klachten het onderwerp van een groeiend aantal studies en publikaties.

Een groot aantal mensen, wereldwijd, lijdt aan deze aandoening die, ofschoon goedaardig van karakter, een breed scala aan vervelende symptomen met zich meebrengt en dientengevolge een sterk verminderde levenskwaliteit van het individu tot gevolg heeft. Tot 20% van de Amerikaanse bevolking wordt erdoor getroffen met aanzienlijke kosten voor de gemeenschap tot gevolg, in verband met afwezigheid op het werk, bezoek aan de arts, onnodige onderzoeken, verkeerde behandeling en zelfs onnodige chirurgie.^{114,98} De oorzaak is nog steeds onbekend en een specifieke behandeling met een tevredenstellend, blijvend effect is nog niet voorhanden.

2.1.2 DEFINITIE

PDS is een chronische functionele maagdarmaandoening, gekenmerkt door symptomen van pijn of ongemak in de buik die samengaan met veranderingen in het defaecatiepatroon.

De belangrijkste klacht bij PDS is buikpijn of ongemak in de buik zoals bijvoorbeeld krampen, borrelingen of een opgeblazen gevoel. Veelal wordt deze buikpijn minder na defaecatie en gaat het optreden van buikpijn samen met een verandering in frequentie of consistentie van de stoelgang. Er is dan sprake van diarree of obstipatie of een combinatie van beiden. Verder klagen PDS patiënten over een breed spectrum van andere symptomen, zowel abdominaal als extra-abdominaal.^{154,69,117,76}

Al deze symptomen zijn van onbekende aetiologie waardoor PDS getypeerd wordt als een functionele aandoening. Met de huidige onderzoekstechnologieën is het niet mogelijk een structurele, biochemische of microbiologische oorzaak aan te wijzen die verantwoordelijk geacht kan worden voor de aanwezigheid van de klachten.

Bovendien is er geen biologische parameter waarmee de diagnose betrouwbaar gesteld kan worden.

Vooraleer men van PDS wil spreken moeten de klachten chronisch van aard zijn, hetgeen wil zeggen dat ze minimaal drie maanden aanwezig zijn.

2.1.3 KLINISCHE KENMERKEN

De klinische verschijningsvorm van PDS is zeer gevarieerd en wordt gekenmerkt door een grote variabiliteit aan symptomen. Een aantal symptomen is karakteristiek voor PDS en van belang voor het stellen van de diagnose. Bovendien is er vaak sprake van andere klachten waarvan de oorsprong zowel in als buiten het maagdarmstelsel gelegen kan zijn.^{128,153,36,75}

2.1.3.1 KARAKTERISTIEKE SYMPTOMEN

De diagnose PDS kan slechts gesteld worden na uitsluiting van organische oorzaken voor de klachten en bij aanwezigheid van een aantal symptomen die als karakteristiek beschouwd mogen worden voor de aandoening. Deze symptomen worden gedefinieerd in de Manning en Rome criteria en onderscheiden PDS van andere functionele maagdarmstoornissen.

Het gaat om de volgende klinische verschijnselen:

- Buikpijn of ongemak in de buik
- Buikpijn die afneemt bij defaecatie
- Verandering van frequentie van de stoelgang zoals diarree en obstipatie
- Verandering van consistentie van de stoelgang
- Verandering van stoelgangpassage zoals moeizame defaecatie, sterke aandrang of onvolledige lediging bij defaecatie
- Opgeblazen gevoel
- Uitzetting van de buik
- Slijm bij de ontlasting

2.1.3.2 ANDERE GASTROENTEROLOGISCHE SYMPTOMEN

- Zuurbranden
- Pijn in epigastrio
- Borborygmi
- Misselijkheid
- Braken
- Winderigheid
- Boeren
- Postprandiaal volheidsgevoel
- Vroegtijdige verzadiging bij eten
- Verlies van eetlust

2.1.3.3 BUITEN MAAGDARMKANAAL GELEGEN SYMPTOMEN

- Hoofdpijn
- Rugpijn
- Fibromyalgie
- Slaapstoornissen zoals slaapzucht, moeheid, slecht slapen
- Functionele cardiale klachten
- Menstruatieklachten
- Dyspareunie
- Mictieklachten zoals dysurie of sterke aandrang tot urinelozing
- Prostatisme
- Affectieve stoornissen (angsten, depressies)

2.1.4 CLASSIFICATIE

In de literatuur bestaan nog grote verschillen in de benaderingswijze en typering van een syndroom als PDS. Aan de ene kant wordt PDS vaak omschreven als een geïsoleerde darmaandoening met specifieke, afgegrensde klinische kenmerken die soms zelfs nog verder onderverdeeld wordt in subgroepen. Andere opvattingen plaatsen de symptomen die behoren tot PDS eerder binnen een grotere groep van functionele maagdarfstoornissen of zelfs algemene functionele syndromen (zie figuur 1 voor een overzicht van deze classificatie).

2.1.4.1 PDS ALS GEÏSOLEERDE DARMAANDOENING

Binnen deze visie wordt PDS beschouwd als een aparte aandoening binnen een grotere groep van functioneel gastrointestinale aandoeningen (FGIA). Vanaf 1980 zijn de zogenaamde Rome Commissies opgestart als The Multinational Working Teams to Develop Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Deze internationale commissies houden zich bezig met de ontwikkeling van een op symptomen gebaseerd diagnostisch classificatie systeem voor FGIA.³³ De criteria die zijn ontstaan op basis van consensus van experts en gebaseerd zijn op bestaand bewijs worden ook wel de Rome criteria genoemd. De oorspronkelijke Rome I criteria werden herzien en geactualiseerd waardoor momenteel de Rome II criteria ter beschikking staan. De FGIA worden hierin geclassificeerd naar anatomische regio en verder opgedeeld in subgroepen op basis van specifieke klinische kenmerken. In het hieronderstaande overzicht (tabel 1) hebben wij gemakshalve uitsluitend van groep C en D de subgroep indeling weergegeven. Voor een uitgebreide beschrijving zie bijlage B.

Tabel 1

ROME II CLASSIFICATIE FGIA

Henri Hundscheid, 2003

- | |
|--|
| A. Esophageal disorders |
| B. Gastroduodenal disorders |
| C. Bowel disorders |
| 1. irritable bowel syndrome |
| 2. functional abdominal bloating |
| 3. functional constipation |
| 4. functional diarrhea |
| 5. unspecified functional bowel disorder |
| D. Functional abdominal pain |
| 1. functional abdominal pain syndrome |
| 2. unspecified functional abdominal pain |
| E. Biliary disorders |
| F. Anorectal disorders |
| G. Functional pediatric disorders |

In deze indeling volgens de Rome II criteria behoort PDS tot de functionele darmaandoeningen, die worden toegeschreven aan het colon en rectum. Ondanks een sterke overlapping van symptomen wordt iedere aandoening apart beschreven aan de hand van specifieke klinische verschijnselen. Zo wordt PDS, dat gekenmerkt wordt door pijn gerelateerd aan een defaecatie stoornis, duidelijk onderscheiden van bijvoorbeeld functionele diarree met een wekere stoelgang zonder pijn als kenmerk. De klinische waarde van een dergelijke indeling is, dat men een meer betrouwbare diagnose en specifiekere behandeling kan geven. Bovendien kan men op deze manier de selectie van patiënten voor klinisch onderzoek standaardiseren.³³ Vooraleer men de diagnose van een functionele maagdarmstoornis kan stellen moeten de symptomen minstens twaalf weken aanwezig zijn in het afgelopen jaar. De twaalf weken hoeven niet aaneensluitend te zijn en binnen elke week zijn slechts op één van de zeven dagen symptomen vereist. De kwalificatie van twaalf weken is een verandering ten opzichte van de Rome I criteria waarin symptomen slechts aanwezig hoefden te zijn in de afgelopen drie maanden. Voor deze aanpassing binnen de Rome II criteria is gekozen vanwege het op en neer gaande verloop van FGIA.³³

2.1.4.2 INDELING IN SUBGROEPEN

Sommige auteurs pleiten ervoor om PDS te onderscheiden in verschillende subgroepen. Recente onderzoeken hebben namelijk pathofysiologische verschillen aangetoond tussen deze subgroepen.¹¹⁷ Volgens Whitehead is het aannemelijk en in sommige gevallen bewezen dat de verschillende subgroepen verschillend reageren op bestaande therapieën en nieuwe behandelmethodes.¹⁴⁹ Whitehead maakt een onderscheid in de volgende subgroepen:

- ***Vershil in defaecatiepatroon.*** Men onderscheidt het obstipatie type, het diarree type en mensen met een alternerend defaecatiepatroon. Zo zijn de tricyclische antidepressiva eerder werkzaam bij diarree dan bij obstipatie. Dit geldt evenzeer voor de 5HT₃-antagonisten zoals alosetron¹⁰⁴ als voor interpersoonlijke psychotherapie.⁵⁷
- ***Wel of geen postprandiale symptomen.*** Ofschoon het optreden van buikklachten als reactie op eten niet beschouwd wordt als een diagnostisch criterium voor PDS, heeft een bepaald percentage patiënten hier wel last van. Eén studie vermeldt zelfs dat 50% van de patiënten met PDS, pijn heeft na de maaltijd.¹¹⁰ Volgens de ervaring van sommige klinici zijn prokinetische en antimuscarine geneesmiddelen uitsluitend werkzaam bij postprandiale symptomen. Op grond hiervan kan het dus in sommige studies nuttig zijn deze patiënten apart te onderscheiden.

- **Geslachtsverschillen.** PDS komt bij vrouwen vaker voor dan bij mannen. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen mogelijk anders reageren op 5HT₃-antagonisten dan mannen.

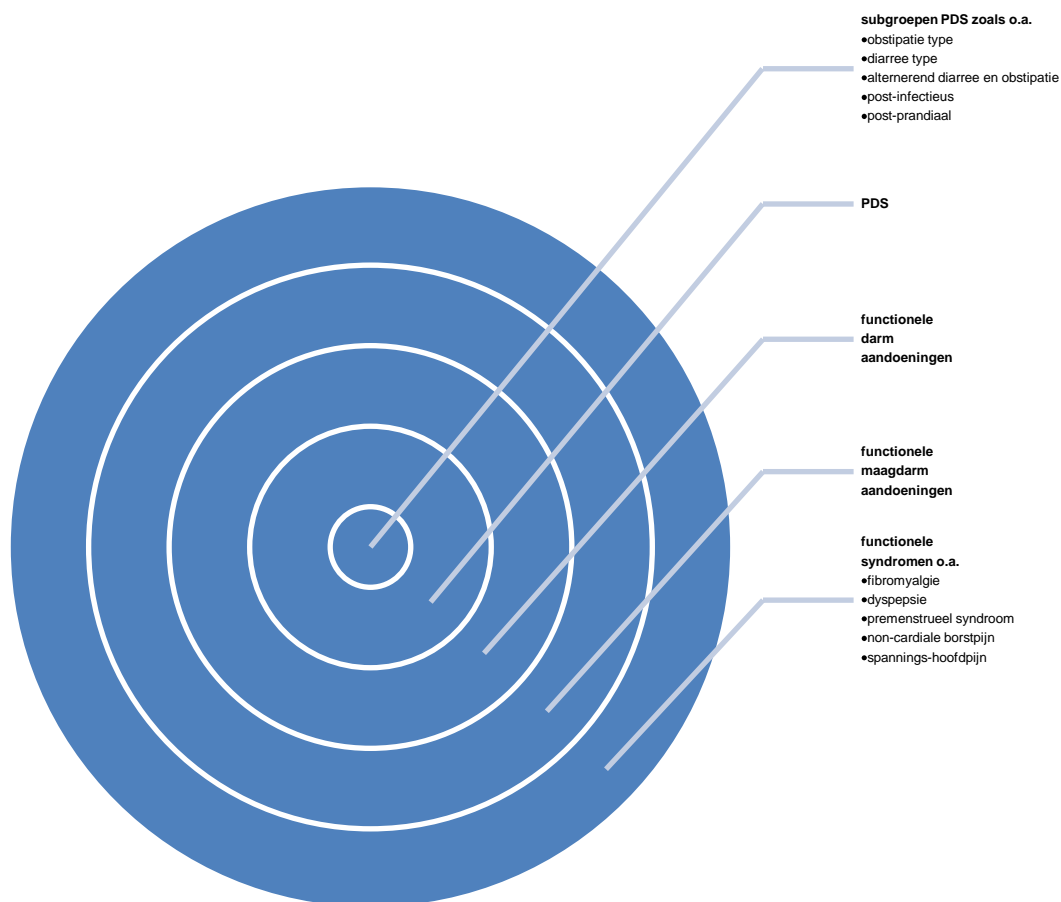
Een dergelijke subclassificatie kan soms nuttig zijn om het effect van de behandeling en daarmee de uitkomst van het onderzoek te verbeteren. Het lijkt namelijk onwaarschijnlijk dat één enkel therapeutisch middel alle aspecten van het syndroom kan behandelen. Het is dan bijvoorbeeld mogelijk de subgroep uit te sluiten die naar alle waarschijnlijkheid geen voordeel bij de therapie zal hebben of men kan juist het verschil in effectiviteit van behandeling onderzoeken tussen de verschillende subgroepen.

2.1.4.3 OVERLAPPING MET ANDERE FUNCTIONELE SYNDROMEN

Behalve verschillen vertonen de diverse FGIA ook sterke overeenkomsten. In alle gevallen ontbreekt een specifieke diagnostische parameter en is er een sterke overlapping van symptomen tussen de verschillende aandoeningen. Zo kunnen bijvoorbeeld bij dezelfde individuele patiënt symptomen voorkomen die zowel typisch zijn voor PDS als functionele dyspepsie en de verschillende symptomen kunnen in de tijd variabel optreden.¹ In dit opzicht is een indeling van de FGIA op basis van symptomatologie en waarschijnlijke situering van de primaire aandoening eerder een weerspiegeling van het slechte begrip van functionele aandoeningen dan dat het een bewijs vormt voor verschillende pathologische processen. Men kan dan concluderen dat de algemene benadering van deze aandoeningen gelijk zou moeten zijn.⁷⁵ Tevens wordt geopperd dat FGIA, en dus ook PDS, misschien wel deel uitmaken van een veel grotere groep functionele somatische aandoeningen. Zo wordt bij 25% tot 50% van alle bezoeken aan de huisarts, geen serieuze medische oorzaak gevonden waarmee het symptoom van de patiënt verklaard kan worden.⁹⁴ Binnen de verschillende specialismen worden vaak vele specifieke functionele syndromen gedefinieerd zoals PDS bij de gastroenteroloog, fibromyalgie bij de rheumatoloog, niet-cardiogene borstpijn bij de cardioloog en spanningshoofdpijn bij de neuroloog.

Volgens sommige opvattingen wegen de overeenkomsten echter zwaarder dan de verschillen en is er eerder sprake van gelijkaardige condities of van varianten van een algemeen functioneel somatisch syndroom. Naar de therapie toe betekent dit dat er gezocht moet worden naar meer algemene strategieën voor deze aandoeningen.¹⁴⁸

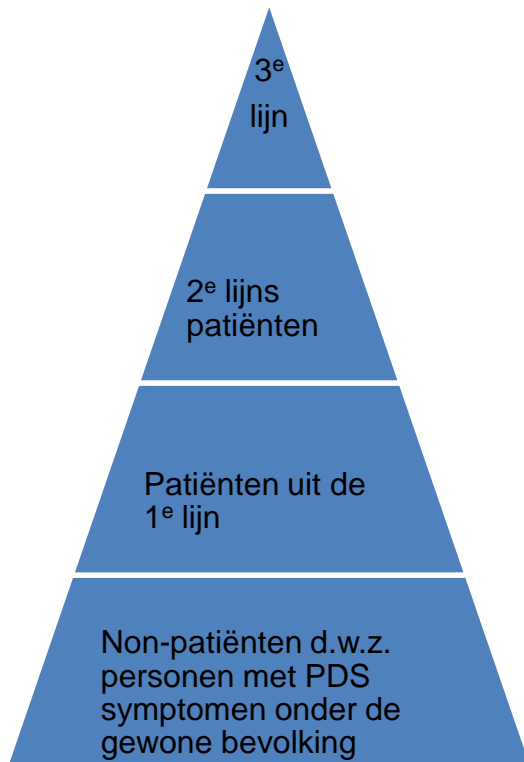
Figuur 1. CLASSIFICATIE PDS



2.2 EPIDEMIOLOGIE

PDS komt wereldwijd veel voor en treft zowel mensen binnen de algemene bevolking die voor hun klachten geen arts raadplegen als ook patiënten die medische hulp nodig hebben binnen de eerste, tweede en zelfs derdelijns gezondheidszorg. Het klinisch beeld van de aandoening kan variëren afhankelijk van de soort setting waarin patiënten zich presenteren.¹⁰⁸

Figuur 2. EPIDEMIOLOGIE EN KLINISCH SPECTRUM VAN PDS



KLINISCHE KENMERKEN

Toenemende mate van:

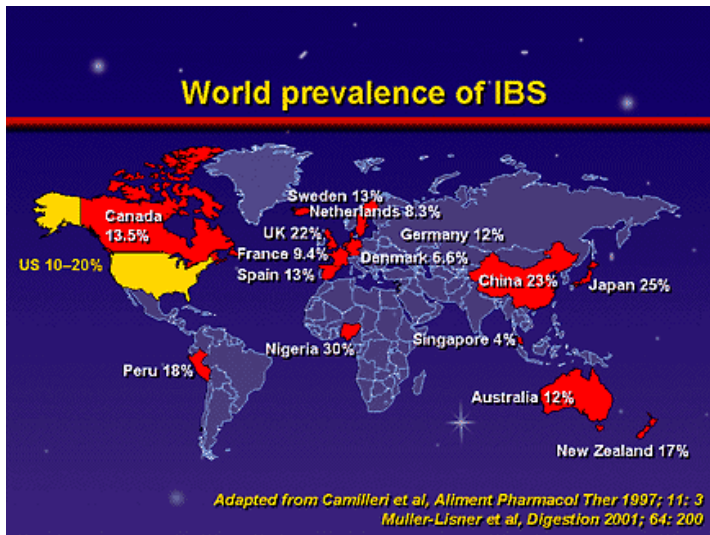
- Intensiteit
- Comorbide factoren
- Angst voor kanker
- Gezondheids-shoppend gedrag
- Psychosociale factoren
- Weinig respons op eenvoudige therapieën

Ongeveer 15-20% van de algemene bevolking van veel westerse landen voldoet aan de diagnostische criteria van PDS.^{77,16} Zowel in de praktijk van de huisarts als van de gastro-enteroloog vormt PDS de meest voorkomende maagdarmaandoening.³¹

De prevalentie waardes variëren echter sterk in verschillende landen, namelijk tussen 3 en 22%¹²⁹ (figuur 3). Zo blijkt PDS meer voor te komen in Japan dan in Nederland, namelijk 25% versus 9%.¹¹⁶ De algemene prevalentie schijnt van jaar tot jaar stabiel te blijven aangezien elk jaar ongeveer evenveel mensen hun symptomen kwijt raken als dat er mensen zijn die symptomen ontwikkelen. Tevens is de prevalentie afhankelijk van de leeftijd. De meeste studies geven aan dat bij een leeftijd boven de 45 jaar de frequentie van het vermelden van PDS symptomen afneemt.^{36,132,80}

De incidentie van PDS is beduidend lager dan de prevalentie. Als mensen die reeds eerder symptomen vertoonden worden uitgesloten, is de ware jaarlijkse incidentie waarschijnlijk 1 tot 2%.¹²⁹

In de meeste studies komt PDS vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en wel ongeveer twee keer zoveel. In India en Sri Lanka echter schijnt de aandoening te overheersen onder mannen.¹²⁹



Figuur 3.

WERELDPREVALENTIE VAN PDS

2.3 BELOOP VAN DE AANDOENING

De meeste mensen hebben in hun leven wel eens klachten ondervonden die lijken op het beeld van PDS. Velen hebben wel een keer een periode gehad van buikpijn, een opgeblazen gevoel of verandering van de stoelgang. Meestal is er dan wel een oorzaak aan te wijzen voor deze klachten zoals bepaalde voeding, stress, omgevingsfactoren, examenvrees. De klachten zijn dan licht van aard, kortdurend en treden slechts sporadisch op. Mensen kunnen zich goed zelf helpen en de levenskwaliteit wordt dan ook weinig beïnvloed. Anders wordt het wanneer de klachten aanhouden of steeds terugkeren, ernstiger van aard zijn en niet of nauwelijks reageren op therapeutische maatregelen. De klachten lijken dan minder gerelateerd te zijn aan externe factoren en vormen een bedreiging voor de kwaliteit van leven van het individu. Toch beschouwt slechts een kleine minderheid deze symptomen als een medische aandoening die hulp van een arts behoeft.

2.3.1 CONSULTATIE VAN DE ARTS

Slechts ongeveer 20% van de mensen die getroffen worden door PDS gaat hiervoor naar de dokter. De meeste van hen worden begeleid of behandeld door de huisarts. In de westerse samenleving bezoeken vrouwen hiervoor eerder hun dokter dan mannen.

In Engeland verwijzen huisartsen slechts een minderheid van de patiënten door naar specialisten en dan gewoonlijk vanwege een onzekere diagnose of een ontevreden patiënt.¹³⁷ Slechts een klein deel komt dus bij de specialist terecht, ofschoon de functionele maagdarmaandoeningen en in het bijzonder PDS, het merendeel vormen van de poliklinische patiëntenpopulatie van gastroenterologen.

Waarom de ene persoon wel en de andere niet naar de dokter gaat blijft nog voor een groot deel onduidelijk. Psychologische factoren spelen hierbij ongetwijfeld een

belangrijke rol. Consulterende patiënten vertonen namelijk eerder een aantal psychologische problemen waaronder angst, depressie en negatieve levensgebeurtenissen vergeleken met niet-consulterende mensen.^{81,150,119} Andere verklarende factoren voor een bezoek aan de arts zijn de ernst van de klachten, invaliditeit en angst bij de patiënt voor een ernstige ziekte²³ en verder een afnemende levenskwaliteit of het algemeen ziektegedrag van de patiënt.

2.3.2 PROGNOSE

Over het beloop van functionele buikklachten in zijn algemeenheid zijn de meeste auteurs niet erg optimistisch. Tenminste de helft en misschien zelfs meer dan 80% van de patiënten blijkt bij follow-up nog klachten te hebben. Bij één prospectief onderzoek werd slechts 9% van de patiënten met een functionele buikklacht geheel klachtenvrij, ondanks het feit dat ruim de helft één of meer behandelingen voor hun klachten ontving.¹³

De prognose voor PDS alleen is niet veel gunstiger. De oorzaak is nog altijd onbekend en er is geen specifieke behandeling met een aanhoudend gunstig effect aanwezig. Uit verschillende onderzoeken blijkt dan ook dat er bij een aanzienlijk deel van de patiënten sprake is van een langdurig beloop over vele jaren.⁷³ Dit betekent dat voor velen genezing van deze chronische aandoening zeer onwaarschijnlijk zal zijn. Een belangrijk deel van de patiënten waarvan, over een periode van twaalf maanden, de PDS klachten wel verdwijnen, krijgt er andere functionele symptomen voor terug zoals functionele dyspepsie.¹ Factoren die de prognose kunnen verslechteren zijn de aanwezigheid van duidelijke psychologische symptomen, een langere ziektegeschiedenis en voorafgaande abdominale chirurgie.⁷⁵

Slechts een minderheid heeft continu, gedurende vele jaren, klachten. Meestal wisselen klachtenvrije periodes of periodes van relatieve inactiviteit zich af met fases van actieve symptomen.

Als eenmaal de diagnose PDS is gesteld, is het optreden van nieuwe belangrijke diagnoses extreem laag. Dit betekent dat er een uitstekende kans is op het verschoond blijven van serieuze ziektes.⁷⁵ De levensverwachting van mensen met PDS is dan ook gelijk aan die van de gewone bevolking.

2.3.3 LEVENSKWALITEIT

Het zijn niet alleen de symptomen die de patiënt parten spelen; door de aard van de klachten zoals braken, opgeblazen gevoel, sterke aandrang tot defaecatie, incontinentie, diarree, winderigheid en borrelingen, wordt het individu veelal sterk beperkt in zijn sociale activiteiten met als gevolg een substantiële vermindering van de kwaliteit van leven.

Meer dan 40% van de patiënten geeft aan, als gevolg van hun symptomen, bepaalde activiteiten te vermijden waaronder werk, reizen, op bezoek gaan, seksuele activiteiten, bezigheden in huis, vrijetijdsbesteding en het eten van bepaalde voedingsmiddelen.²⁴

Wanneer deze mensen tevens angst en problemen met hun slaap ondervinden, geconfronteerd worden met talrijke doktersbezoeken en herhaalde onderzoeken en mogelijk onnodige chirurgische ingrepen uitgevoerd worden, kan in de ergste gevallen de ziekte hun leven gaan beheersen. Juist deze reductie in de kwaliteit van leven bepaalt voor de patiënten, nog meer dan hun individuele symptomen, de ernst van hun functionele darmaandoening.⁶⁰

2.4 PATHOFYSIOLOGIE

De discussie over mogelijke oorzaken en mechanismen voor het ontstaan van PDS gaat onverminderd voort. Ondanks nieuwe en groeiende kennis met betrekking tot dit onderwerp is er nog steeds geen uniek fysiologisch mechanisme geïdentificeerd waarmee dit syndroom verklaard kan worden. Met het ontbreken van een dergelijke pathofysiologische parameter is in feite de werkelijke oorzaak van PDS tot op de dag van vandaag nog steeds onbekend. Een aantal zaken spelen hierbij een rol.

Klachten die lijken op PDS komen zeer veel voor onder de normale bevolking en de grote meerderheid gaat hiervoor niet naar de dokter. Men zou dus het optreden van deze vervelende klachten kunnen beschouwen als een normale fysiologische situatie die slechts bij een kleine minderheid, onder invloed van bepaalde factoren, leidt tot excessieve reacties en het zoeken van medische hulp. Bovendien is de verschijningsvorm zo uiteenlopend en is er zo'n sterke overlapping van symptomen met andere aandoeningen dat het misschien wel niet verwonderlijk is dat er geen afzonderlijk pathofysiologisch substraat gevonden kan worden. Een meer algemene benadering waarin meerdere, elkaar beïnvloedende factoren een rol spelen bij het ontstaan van PDS lijkt dan meer op zijn plaats te zijn.

Hieronder volgt een beschrijving van de verschillende aetiologische factoren die in meerdere of mindere mate van belang worden geacht voor het ontstaan van het ziektebeeld PDS.

2.4.1 MOTILITEITSSTOORNIS

Vanaf de jaren vijftig tot begin jaren tachtig werd veel aandacht besteed aan afwijkende darmmotiliteit als basis voor PDS. Dit heeft geleid tot vele onderzoeken op het gebied van myoelectrische activiteit, intraluminale drukverhoudingen, tijdsduur van de darmassage en gewicht van de faeces in een poging specifieke motiliteitspatronen te ontdekken die als "marker" zouden kunnen gelden voor PDS. Behalve het colon zijn ook andere delen van de tractus gastrointestinalis (TGI) onderzocht zoals de slokdarm, maag, dunne darm en sfincter van Oddi.

Wat betreft de darmassage hebben verschillende studies een versnelde passage aangetoond bij patiënten met overwegend diarree en een vertraagde passage bij obstipatie patiënten. Dit gegeven is echter niet specifiek voor PDS.¹⁵⁴ Studies naar afwijkende myoelectrische activiteit van het colon hebben geen harde bewijzen opgeleverd. Er is wel bewijs dat abnormale motorische reacties bij PDS uitgelokt

kunnen worden door bepaalde stimuli, zoals het nuttigen van een maaltijd, ballon distensie of psychologische stress.⁴⁴ Zo hebben zowel myoelectrische als manometrische studies consequent melding gemaakt van een overdreven reactie op eten bij PDS. De normaal optredende post-prandiale massale contracties houden bij PDS vaak verschillende uren aan in tegenstelling tot 30-60 minuten bij gezonde personen.¹²³

Over het algemeen worden de resultaten van veel studies niet bevestigd of zelfs weerlegd door andere onderzoeken. De onderzochte motorische afwijkingen blijken bovendien in veel gevallen ook voor te komen bij gezonde proefpersonen. Voor een pathofysiologisch concept dat uitgaat van een primaire motorische stoornis van de darm ontbreekt dus vooralsnog de nodige bewijskracht. Dit heeft geleid tot de suggestie dat PDS patiënten misschien wel abnormaal gevoelig zijn voor normale fysiologische gebeurtenissen zoals bijvoorbeeld contracties van de darm.

2.4.2 VERHOOGDE VISCERALE SENSIBILITEIT

Voor het concept van een viscerale hyperalgesie is redelijk wat bewijs voorhanden. Patiënten met PDS hebben een verlaagde pijndrempel bij ballon distensie van de darm, hetgeen betekent dat zij, vergeleken met gezonde vrijwilligers, reeds bij lagere volumes van uitrekking, pijn en ongemak aangeven. Dit werd voor het eerst door Ritchie beschreven voor het rectum van PDS patiënten¹¹³ en later door anderen bevestigd.¹⁵² Niet alleen rectum en colon maar ook meer proximale regio's van de TGI, zoals dunne darm en slokdarm kunnen bij sommige patiënten abnormaal gevoelig zijn voor uitrekking, alhoewel zeker niet alle PDS patiënten een toegenomen sensorische perceptie vertonen. In een recent onderzoek onder PDS patiënten van het diarree type is gebleken dat over de gehele lengte van de darm (oesofagus, duodenum, jejunum, ileum, colon en rectum), de gemiddelde sensorische ongemakdrempel lager is dan van gezonde proefpersonen. Bovendien bleek dat 90% van de proefpersonen een toegenomen gevoeligheid had op tenminste één plaats van de TGI.⁷⁰

Het feit dat PDS patiënten normale of zelfs verhoogde pijndrempels hebben voor somatische prikkels zoals extreme koude of transcutane elektrische stimulatie^{152,141,22} geeft aan dat de overgevoeligheid relatief specifiek is voor de viscera. Read noemt PDS dan ook "asthma van de darm". Volgens hem is er namelijk sprake van een overgevoeligheid voor een overdreven reactie van de darm op chemische en mechanische stimuli.¹¹¹

Zo is het intestinale gasvolume van patiënten die klagen over excessieve gasvorming niet noodzakelijkerwijs verhoogd. En treedt diarree vaak pas op bij een overmatige chymus flow van ileum naar colon met als gevolg massale contracties van het proximale colon.¹²³

Veel klinische kenmerken kunnen dus worden verklaard vanuit de gedachte van een viscerale hyperalgesie. Hiermee is echter nog niets gezegd over de oorzaak van deze hyperalgesie die zowel perifeer in de darm (darmbeschadiging, infectie, inflammatie) maar ook in centrale, psychische of fysiologische gebeurtenissen gelegen kan zijn (genetische factoren, geslachtsverschillen, stress, emoties en slaapstoornissen).

2.4.3 VOEDINGSFACTOREN

Over de rol van voeding voor het ontstaan van PDS zijn verschillende hypothesen opgeworpen die echter veelal niet bekrachtigd worden door overtuigend bewijs. Eén van de hypothesen gaat uit van een te **gering vezelgehalte** van onze moderne westerse voeding als belangrijke aetiologische factor. Echter, PDS werd reeds beschreven vóór de introductie van onze vezelarme voeding. Bovendien blijkt er, uit een vergelijkend onderzoek tussen poliklinische patiënten met PDS en mensen zonder PDS, geen verschil te zijn in het vezelgehalte van de voeding van beide groepen.¹⁰⁵ De laatste jaren geven diverse onderzoeken ook aan dat, door het toevoegen van extra vezels aan de voeding, bij veel patiënten met PDS de klachten juist toenemen in plaats van afnemen, behalve wanneer de klacht voornamelijk obstipatie is.^{121,49} Het lijkt dus onwaarschijnlijk dat vezel deficiëntie een belangrijke oorzaak is voor PDS.

In bepaalde gevallen is er mogelijk sprake van **voedsel intolerantie**, wanneer patiënten hun klachten relateren aan het eten van bepaalde voedingsmiddelen, op grond waarvan sommigen hun voedingspatroon hebben aangepast. Sommige studies vermelden een specifieke voedsel onverdraagzaamheid bij 33-66% van de PDS patiënten.^{102,78} In het Verenigd Koninkrijk wordt vooral een intolerantie beschreven voor tarwe, gevolgd door zuivelproducten en vooral kaas, yoghurt en melk, koffie, aardappelen, graan, uien, rundvlees, haver en witte wijn.¹⁰² Een causale relatie tussen inname van bepaalde voedingsmiddelen en PDS symptomen is echter niet aangetoond. Zo hebben uitsluitingsdiëten geen beter effect dan placebo⁹⁵ en reageren zelfs patiënten met positieve huidtest reacties op specifieke voedingsmiddelen niet met een belangrijke verbetering wanneer zij deze middelen uit hun voeding weglaten.¹⁵⁸ Ook een koolhydraat intolerantie is onwaarschijnlijk als oorzakelijke factor omdat de prevalentie van koolhydraat malabsorptie gelijk is tussen PDS patiënten en asymptomatische controle personen en behandeling van PDS met lactase geen verbetering van de symptomen heeft aangetoond.⁹⁰ Men zou kunnen stellen dat voedsel intolerantie eerder het gevolg is van PDS in plaats van de oorzaak. Wanneer PDS klachten verbeteren kan men de specifieke voedingsmiddelen vaak beter verdragen. Het nuttigen van een maaltijd stimuleert de darm nu eenmaal tot grotere activiteit, waardoor mensen met aanleg voor PDS symptomen kunnen ontwikkelen. Vooral het eten van grote maaltijden of grote hoeveelheden van een specifiek middel kan dan een uitlokkende factor zijn.⁶³

2.4.4 PSYCHOSOCIALE FACTOREN

Het lijkt geen twijfel dat de psychosociale status van het individu invloed kan uitoefenen op de functie van het maagdarmkanaal. Voorbeelden van het kind dat buikpijn krijgt wanneer het naar school moet en het optreden van krampen of diarree kort voor een examen of sollicitatiegesprek, spreken voor zich. Bij een onderzoek onder gezonde proefpersonen maakte 70% melding van stress-gerelateerde

veranderingen in de darmfunctie en 50% gaf zelfs aan buikpijn te hebben onder invloed van stress.⁴⁰

Ook PDS patiënten brengen het optreden of verergeren van hun klachten vaak in verband met hun levensomstandigheden, welke dan ook het onderwerp vormen van talrijke studies.

- Eén studie wijst uit dat meer dan 50% van de patiënten het begin van de klachten toewijst aan een stressvolle gebeurtenis zoals problemen met werkgelegenheid, sterfte in de familie, chirurgisch ingrijpen of stress in het huwelijk en een overeenkomstige proportie vermeldt het gelijktijdig aanwezig zijn van sociale problemen samenhangend met werk, geld, huisvesting en persoonlijke relaties.²⁴ Bij tweederde van de patiënten gaat duidelijk een psychiatrische aandoening of negatief voorval vooraf aan het begin van de darmstoornis⁴⁸, terwijl negatieve levensgebeurtenissen vóór het optreden van PDS significant méér voorkomen dan bij organische maagdarmziektes.²⁵
- Vergeleken met patiënten met een organische darmstoornis hebben mensen met PDS meer psychiatrische aandoeningen en scoren zij op psychologische vragenlijsten hoger met betrekking tot angst, depressie en somatisatie.¹¹²
- Tot 50% van de vrouwen die vanwege maagdarmklachten worden doorverwezen geeft een voorgeschiedenis aan van lichamelijk of seksueel misbruik^{35,37,131} Een onderzoek naar misbruik onder PDS patiënten spreekt van een percentage van 20-30% en dit is beduidend hoger dan bij de gewone bevolking of bij patiënten met organische ziektes.^{28,130}

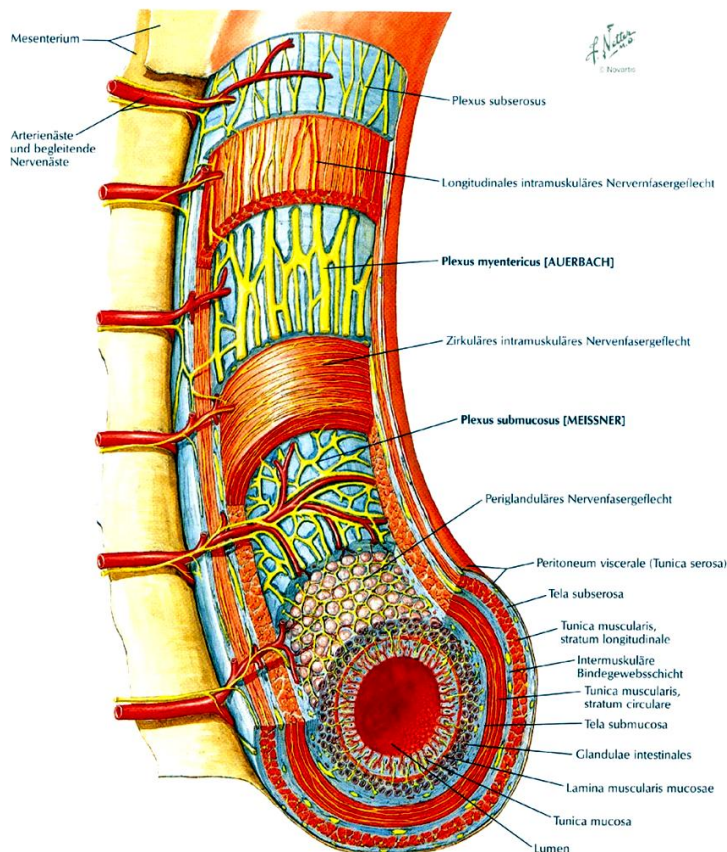
Ofschoon bovenstaande gegevens pleiten voor een sterke samenhang tussen psychopathologie en PDS betekent dit geenszins een causaal verband. De meningen lopen dan ook uiteen over de vraag of de psychische structuur van een persoon in staat is een chronisch syndroom als PDS te veroorzaken en in stand te houden. Opvallend hierbij is dat PDS patiënten die geen arts opzoeken psychologisch gelijk zijn aan personen zonder darmklachten.^{115,39,150,83} Terwijl de meeste gevallen die door de huisarts behandeld worden geen belangrijke psychologische stoornissen hebben, vertonen poliklinische patiënten een hogere incidentie van psychologische symptomen en psychiatrische ziekte, waarbij de meest afwijkende stoornissen gezien worden binnen academische afdelingen.⁸⁵ Bovendien zijn de bij PDS voorkomende psychopathologische kenmerken specifiek en komen zij in vergelijkbare mate ook voor bij andere somatische of functionele stoornissen.⁶⁹ Dit heeft geleid tot de opvatting dat psychosociale factoren niet aetiologisch zijn in lineaire of biomedische zin, doch eerder invloed uitoefenen op de ernst van de symptomen, het ziektegedrag van de patiënt en de klinische uitkomst en daardoor mede bepalend zijn voor medicijn gebruik, aantal doktersbezoeken, de dagelijkse functionele toestand en de kwaliteit van leven.³²

2.4.5 STOORNIS IN HET ENTERISCH ZENUWSTELSEL

De laatste jaren wordt veel onderzoek verricht naar de structuur en functie van het enterisch zenuwstelsel (EZZ) en de connecties hiervan met het centraal zenuwstelsel (CZZ). Dit heeft zelfs geleid tot het ontstaan van een nieuwe subspecialiteit, namelijk die van de neurogastroenterologie.

Het EZS wordt gevormd door een diffuus netwerk van zenuw plexussen in de darmwand, dat evenveel neuronen bevat als het ruggemerg en met dezelfde neurotransmitters als in het CZS. Het is een neurologisch controle systeem dat functioneel en structureel lijkt op het CZS, doch de capaciteit heeft om autonoom te functioneren zonder tussenkomst van het CZS. Om deze redenen wordt het EZS ook wel hersenen van de darm¹¹¹ of enterische kleine hersenen genoemd.¹⁵⁶ Continu wordt sensorische informatie vanuit osmo-, thermo-, mechano- en chemoreceptoren via interneuronen doorgegeven aan motoneuronen waardoor uiteindelijk een gecoördineerde activiteit plaatsvindt van de effector organen van de TGI, zijnde musculatuur, epitheel en bloedvaten. Deze lokale integrerende circuits verlopen onafhankelijk van de input van het CZS. Het EZS vormt hiermee een soort “microprocessor”, dicht in de buurt van het effector orgaan en kan, naast het sympathische en parasympathische deel, worden beschouwd als een derde onderdeel van het autonome zenuwstelsel.¹⁵⁶

Figuur 4. HET ENTERISCH ZENUWSTELSEL ^{NETTER}



De enterische neuronen vormen twee anatomisch verschillende, maar onderling verbonden plexussen. Dit zijn de plexus myentericus (van Auerbach) die gelegen is tussen de binnenste circulaire en buitenste longitudinale gladde spierlagen met als functie het coördineren van de darmperistaltiek en de plexus submucosa (van

Meissner) in de submuceuze darmlaag die dient voor het reguleren van ionen en water transport via het darmepitheel.¹⁵⁵

Storingen in dit systeem kunnen uiteindelijk mogelijk verantwoordelijk zijn voor het optreden van PDS klachten. In dit verband gaat de laatste tijd veel aandacht uit naar 5-hydroxytryptamine (5-HT) ofwel serotonine. Meer dan 95% van de hoeveelheid serotonine in het lichaam bevindt zich in de darm waar het een belangrijke neurotransmitter vormt binnen het EZS.⁵⁴ Van de verschillende typen 5-HT receptoren in de TGI schijnen 5-HT₃ en 5-HT₄ receptoren een rol te spelen met betrekking tot motiliteit en viscerale pijn.³ Van de 5-HT₃ receptor antagonisten zoals alosetron en 5-HT₄ receptor agonisten wordt vermeld dat zij een therapeutische werking kunnen hebben bij functionele darmstoornissen waaronder ook PDS.

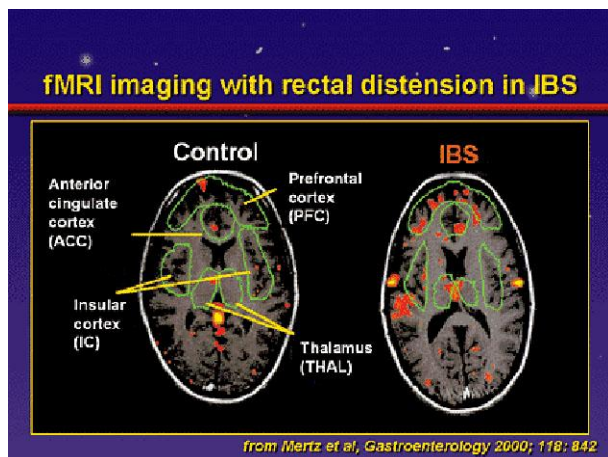
2.4.6 STOORNIS IN DE HERSEN-DARM INTERACTIE

Ofschoon de darmen voor een groot deel in staat zijn zelfstandig te functioneren via hun eigen schakelcentrale, namelijk het enterisch zenuwstelsel, vindt er toch een continue interactie plaats tussen CZS en EZS. Hersenen en darmen beïnvloeden elkaar wederzijds via in 2 richtingen verlopende parallelle circuits. Men spreekt in dit verband ook wel van de hersen-darm as (brain-gut axis)^{4,93}, waarbij een normale maagdarm functie verklaard wordt vanuit de integratie van intestinale motorische, sensorische, autonome en CZS activiteit en een dysregulatie van dit systeem maagdarm symptomen tot gevolg kan hebben.^{92,17} De verbinding binnen deze hersen-darm as wordt tot stand gebracht door de Nervus Vagus die voor 90% uit afferente neuronen bestaat die sensorische informatie vanuit receptoren in de TGI naar hogere centra transporteren en voor de resterende 10% een efferente zenuw is. Langs deze weg staan centrale pijnwaarneming, stemming en gedrag onder invloed van viscerale afferentie en omgekeerd beïnvloedt de psychosociale toestand van een persoon de sensibiliteit, motiliteit en secretie van het maagdarmkanaal. Deze theorie omhelst zowel psychologische als lichamelijke factoren, respecteert de ondeelbaarheid van lichaam en geest en past perfect in het biopsychosociaal ziektemodel dat hedentendage door veel deskundigen naar voren wordt gebracht.⁶³

In dit verband is recentelijk een vermeldenswaardig onderzoek verricht naar de hersenfunctie als reactie op viscerale stimuli. Door middel van PET onderzoek (positron emission tomography) werd de regionale hersenactiviteit onderzocht bij normale personen en mensen met PDS na uitrekking van het rectum. Normale personen vertoonden activatie van de anterior cingulate cortex (ACC) en PDS patiënten niet. In de plaats daarvan werd bij PDS patiënten, zelfs al bij anticipatie op uitrekking, de linker prefrontale cortex geactiveerd en dit gebeurt niet bij controle personen zonder PDS.¹¹⁸ (figuur 5).

Het gegeven dat de hersenen van PDS patiënten anders reageren op viscerale pijn kan wijzen op een vorm van cerebraal dysfunctioneren m.a.w. een hyperalgesie van centrale oorsprong en geeft de belangrijkheid weer van de complexe interacties binnen de hersen-darm as.

Figuur 5. HERSENACTIVITEIT NA UITREKKING VAN HET RECTUM



2.4.7 ANDERE FACTOREN

Naast de hierboven beschreven pathofysiologische mechanismen zijn er een aantal andere factoren die in verband gebracht kunnen worden met het ontstaan, verergeren of voortduren van PDS symptomen. Door verschillende auteurs wordt aan deze aspecten een meer of minder belangrijke rol toegekend.

2.4.7.1 INFLAMMATIE

De laatste jaren wordt de aandacht gevestigd op de mogelijke rol van inflammatie van de intestinale mucosa als pathofysiologische verklaring voor het ontstaan van PDS, hetgeen door verschillende onderzoeken wordt ondersteund. Vanwege het feit dat de darmmucosa met zijn florierend immuunsysteem als "fysiologisch ontstoken" kan worden beschouwd, kan een laaggradige inflammatie alleen worden geëvalueerd via kwantitatief onderzoek. Hieruit blijkt dat patiënten met PDS een meetbare significante verhoging vertonen van lamina propria immuuncellen in de mucosa van het colon, vergeleken met gezonde proefpersonen en dat deze laaggradige inflammatie meer in het rechter dan in het linker colon voorkomt. Kwantitatief onderzoek heeft ook verhoogde aantallen mastcellen aan het licht gebracht in ileum en colon.⁶

Verschiedende mechanismen kunnen bijdragen aan het ontstaan van inflammatie van de darmmucosa zoals een doorgemaakte infectieuze enteritis¹²⁴, genetische factoren²⁰, niet-gediagnostiseerde voedsel allergie¹²⁰ en veranderingen in de intestinale microflora.⁵ Vooral een voorafgaande gastroenteritis wordt door patiënten frequent geassocieerd met het ontstaan van hun PDS symptomen, hetgeen door meerdere studies wordt bevestigd.^{21,10,96,58,103,59,52} Factoren die een verhoogd risico kunnen vormen voor het ontstaan van een dergelijke post-infectieuze PDS zijn een langere duur van de aanvankelijke ziekte, vrouwelijk geslacht,¹⁰³ psychologische

stoornissen vóór de ziekte⁵⁹ en het gebruik van antibiotica tijdens de acute bacteriële gastroenteritis.⁷

Op welke manier inflammatoire componenten de sensorimotorische functie van de TGI kunnen beïnvloeden moet nog grondig worden onderzocht. In ieder geval is het zo dat immunocyten in de dichte nabijheid liggen van enterische zenuwuiteinden waardoor een functionele wisselwerking tussen neurale en immunologische elementen van de darmmucosa waarschijnlijk is.¹²⁵

2.4.7.2 MEDICATIE

Vanwege het feit dat bepaalde medicijnen mogelijk de darmfunctie kunnen verstoren is het belangrijk in de anamnese na te vragen welke medicatie gebruikt wordt en of deze gestart is vóór het optreden van de klachten. Zo kan diarree en/of ongemak in de buik veroorzaakt worden door angiotensine inhibitoren, β blokkers, antibiotica, chemotherapeutische middelen, protonpompinhibitoren of NSAID's terwijl obstipatie in verband kan staan met het gebruik van opiaat analgetica, calciumkanaalblokkers of antidepressiva met anticholinergische werking.⁷⁵

2.4.7.3 LEEFSTIJL

Ofschoon geen gevalideerd onderzoek hiernaar is verricht, lijkt het waarschijnlijk dat de leefstijl van een individu (werkritme, ontspanning, hygiëne) invloed kan hebben op het functioneren van het maagdarmstelsel.

2.4.7.4 GESLACHT

De verhoogde prevalentie van PDS onder vrouwen duidt op het eventueel belang van geslachtsspecifieke kenmerken voor het ontstaan van PDS. Mogelijk is de TGI van vrouwen visceraal meer gevoelig dan van mannen. Uit een aantal studies blijkt reeds dat gezonde vrouwelijke personen verhoogd gevoelig zijn voor uitrekking van het rectum vergeleken met mannen.⁷⁰ Tevens wordt gesproken over geslachtsverschillen in de darmpassagetijd,⁸⁴ de invloed van de menstruatie op de symptomatologie¹⁵¹ en een ander ziektegedrag van vrouwen met betrekking tot het zoeken van medische hulp.⁶⁹

2.4.7.5 GENETISCHE FACTOREN

Op PDS gelijkende symptomen blijken meer voor te komen bij eerste graads bloedverwanten van PDS patiënten⁸⁷ en uit een studie onder 500 tweelingen in Australië komt naar voren dat in ieder geval bij een deel van de tweelingen die beiden PDS hebben de oorzaak eerder gezocht moet worden in genetische dan omgevingsfactoren.⁹⁹ Met deze gegevens lijkt een genetische component voor PDS niet te kunnen worden uitgesloten.

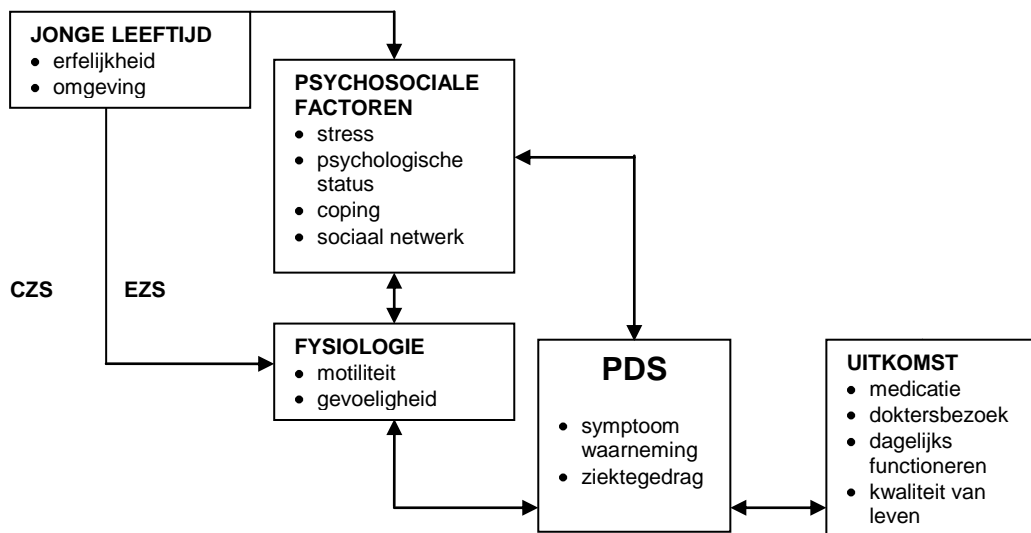
2.5 BIOPSYCHOSOCIAAL MODEL

Op basis van voorgaande waarnemingen kan men concluderen dat het onmogelijk is één enkele aetiologische factor aan te wijzen die het ontstaan van PDS kan verklaren. In deze context is het wellicht verstandiger om de pathogenese van PDS te benaderen vanuit een multifactorieel conceptueel model, waarin tal van elementen een rol spelen en elkaar onderling kunnen beïnvloeden.⁹⁰ Hiervoor leent zich het biopsychosociaal ziektemodel uitstekend.^{33,53,31} Lange tijd heeft men in de westerse medische wetenschap uitsluitend het zogenaamde biomedisch model gehanteerd dat gebaseerd is op het reductionisme en dualisme. Hierbij poogt men alle klinische toestanden te reduceren tot één enkele aetiologie en kan ziekte slechts bestaan bij aanwezigheid van biologische oorzaken.⁵³ Dit denkbeeld is te beperkt om een aandoening als PDS goed te begrijpen en strookt ook niet met de realiteit van de klinische praktijk waar wel degelijk PDS voorkomt zonder objectief aantoonbare oorzaak.

Een biopsychosociaal verklaringsmodel voor PDS is weergegeven in onderstaand figuur. Hierin is duidelijk te zien dat een samenspel van factoren verantwoordelijk is voor het ziektegedrag van de patiënt en hoe hij zijn symptomen ervaart en uiteindelijk ook de gezondheidsuitkomst zal bepalen. Zowel factoren op jonge leeftijd als psychosociale en fysiologische aspecten spelen een rol.^{41,34} De belangrijkheid van de individuele factoren voor het ontstaan van de aandoening kan van persoon tot persoon verschillen.

Figuur 6.

EEN CONCEPTUEEL MODEL VOOR PDS



2.6 DIAGNOSTIEK

- **Symptomatologie**
- **Alarmsignalen**
- **Uitsluitingsdiagnostiek**

PDS is een functionele darmaandoening van onbekende oorsprong. Er is geen structurele, biochemische of fysiologische parameter bekend die de ziekte kan verklaren en waarmee een betrouwbare diagnose gesteld kan worden. De laatste jaren is echter de mogelijkheid tot het positief identificeren van PDS sterk verbeterd door het bereiken van consensus over een voor PDS karakteristiek symptomencomplex, gebaseerd op de Manning en/of Rome II criteria, die hedentendage gelden als de klinische gouden standaard.

De diagnose PDS kan gesteld worden bij aanwezigheid van deze symptomen, het ontbreken van waarschuwingssignalen die doen denken aan organische ziekte en na uitsluiting van andere aandoeningen met eenzelfde klinische presentatie.

Juist bij PDS patiënten is het van belang zo snel mogelijk tot een betrouwbare diagnose te komen om de patiënt gerust te stellen in zijn vaak niet aflatende angst voor ernstige ziektes zoals bijvoorbeeld kanker en om de vaak onnodige betrokkenheid van andere specialisten te voorkomen. Dergelijke consulten worden vaak in de hand gewerkt door de pluriforme verschijningsvorm van PDS waar zowel typische darmsymptomen als ook buiten het colon gelegen en zelfs niet-gastroenterologische klachten naast elkaar kunnen voorkomen. Wanneer deze symptomengroep niet goed herkend en uitgelegd wordt staat de patiënt mogelijk bloot aan onnodige verwijzing naar andere specialisten zoals bijvoorbeeld gynaecoloog of uroloog en loopt hij zelfs het risico om onnodige chirurgische ingrepen te ondergaan zoals hysterectomie en cholecystectomie.

2.6.1 MANNING EN/OF ROME II CRITERIA

Vanwege het ontbreken van een biologisch substraat moet men de diagnose PDS baseren op de aanwezigheid van een aantal sleutelsymptomen die beschreven staan in zowel de Manning als ook de Rome II criteria. Het is belangrijk erop te wijzen dat geen van deze symptomen op zich specifiek zijn voor PDS, maar dat het eerder gaat om de duur en combinatie van meerdere symptomen die de aandoening karakteriseren.

De Manning criteria⁸⁹ zijn als eerste tot stand gekomen naar aanleiding van een Brits onderzoek waaruit bleek dat zes symptomen meer voorkomen bij PDS dan bij

organische maagdarmsziekten. Hoe méér van de zes symptomen aanwezig zijn, hoe groter de waarschijnlijkheid op de diagnose PDS is en dit geldt vooral voor jongere patiënten en vrouwen.^{135,134}

Tabel 2

MANNING CRITERIA

1. Buikpijn die vermindert bij defaecatie
2. Wekere ontlasting bij optreden van pijn
3. Frequentere stoelgang bij optreden van pijn
4. Opgezette buik
5. Slijm bij de ontlasting
6. Gevoel van onvolledige rectale lediging

In de internationale literatuur worden tevens vaak de Rome criteria gebruikt die, gebaseerd op de Manning en de latere Kruis^{BD11} criteria, in 1992 zijn vastgesteld¹³⁸ (Rome I criteria) en in 1998 zijn herzien tot de Rome II criteria.¹³⁹ Ze vertegenwoordigen een consensus standpunt van een internationale werkgroep van experts en zijn waarschijnlijk de meest redelijke benadering voor klinische diagnostiek en onderzoeksdoeleinden. Een validiteitsstudie van de Rome criteria toonde, na uitsluiting van patiënten met waarschuwingssignalen, een sensitiviteit aan van 63%, een specificiteit van 100% en, nog belangrijker, een positief voorspellende waarde van 100% en een negatief voorspellende waarde van 76%.¹⁴³ Terwijl de Manning criteria uitgaan van een wekere en frequentere stoelgang ten tijde van pijn, laten de Rome II criteria ook ruimte voor een obstipatie type verandering in de zin van minder frequente en hardere ontlasting.

Tabel 3

**ROME II
DIAGNOSTISCHE
CRITERIA**

Gedurende tenminste twaalf weken, die niet aaneengesloten hoeven te zijn, in de voorafgaande twaalf maanden een ongemak of pijn in de buik met twee van de drie kenmerken:

1. verminderend bij defaecatie; **en/of**
2. aanvang verbonden met een verandering in stoelgang frequentie; **en/of**
3. aanvang verbonden met een verandering in vorm van de ontlasting

De volgende symptomen ondersteunen cumulatief de diagnose PDS:

- abnormale frequentie van stoelgang (meer dan drie maal per dag of minder dan drie maal per week)
- abnormale vorm van de ontlasting (klonterig/hard of week/waterig)
- abnormale passage van ontlasting (persen, aandrang of gevoel van onvolledige lediging)
- slijm bij de ontlasting
- opgezette buik of opgeblazen gevoel in de buik

2.6.2 AFWEZIGHEID VAN WAARSCHUWINGS-SIGNALLEN

Na het identificeren van de voor PDS positieve symptomen op basis van Manning en/of Rome II criteria is een uitgebreide anamnese en gericht lichamelijk onderzoek, uitgevoerd door de huisarts, in veel gevallen al voldoende om organische stoornissen uit te sluiten. De huisarts is op de hoogte van de psychologische, familiale en sociale omstandigheden die mogelijk een rol kunnen spelen en kan de patiënt op langere termijn volgen. In de anamnese dient ook navraag te worden gedaan naar ongewone voedingspatronen en medicatiegebruik voorafgaand aan het ontstaan van de klachten. Hierbij dient vooral de aandacht uit te gaan naar de inname van voedingsvezels, suikers, koffie, thee en melk evenals het gebruik van bepaalde medicamenten die darmstoornissen kunnen veroorzaken met diarree of obstipatie tot gevolg.

Aanwezigheid van de volgende alarmtekens doet eerder denken aan een organische oorzaak dan aan PDS:

- Rectaal bloedverlies
- Nachtelijke symptomen
- Koorts
- Onverklaarbaar gewichtsverlies
- Anaemie
- Palpabele massa's
- Darmkanker in de familie anamnese

Bij een patiënt jonger dan 45 jaar met typische symptomen die reeds langer bestaan in een fluctuerend patroon, een normaal lichamelijk onderzoek en afwezigheid van "rode vlaggen" is de diagnose PDS zeer waarschijnlijk en hoeft geen verdere screening plaats te vinden.

2.6.3 AANVULLEND ONDERZOEK

Aanvullende screening in de polikliniek wordt aanbevolen bij de aanwezigheid van bepaalde achtergrondinformatie³⁰: korte duur of toenemende ernst van symptomen, demografische kenmerken (aanvang bij een oudere patiënt), familie anamnese (colon kanker of IBD) en geen begeleidende psychosociale moeilijkheden of symptoom gedrag (zoals het steeds opzoeken van medische hulp). Afhankelijk van de individuele klinische kenmerken kunnen de volgende onderzoeken noodzakelijk zijn:

- Bloed analyse
- Bezinkingssnelheid van de erythrocyten

- Electrolyten-, nierfunctie- en levertests
- Flexibele sigmoidoscopie voor het uitsluiten van colitis ulcerosa of rectum kanker.
- Coloscopie of coloninloophoto voor het uitsluiten van colon kanker.
- Schildklierfuncties
- Onderzoek van de ontlasting op ova en parasieten
- Totale darmpassagetijd voor het evalueren van obstructieve tekens of faecale retentie eventueel aangevuld met andere anorectale testen.
- Lactose tolerantie test
- Galzuur absorptie tests
- Computertomografie

Voor een gedetailleerde beschrijving van de differentiaaldiagnostiek bij PDS verwijzen wij naar bijlage A.

2.7 ACTUELE BEHANDELINGS-MOGELIJKHEDEN

Er is tot nog toe geen specifieke behandeling voor PDS bekend. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de enorme verscheidenheid aan symptomatologie, de sterke overlapping met andere syndromen en het ontbreken van een specifieke pathofysiologische parameter. De oorzaak van PDS is waarschijnlijk multifactorieel en van persoon tot persoon verschillend. Het lijkt dus op zijn minst onwaarschijnlijk dat één enkele therapie of medicament op betrouwbare wijze alle aspecten van het syndroom kan behandelen. Het gevolg is dat therapeutische maatregelen vaak louter symptomatisch zijn, gericht tegen de op de voorgrond staande symptomen. Vooral Drossman propageert hierbij een differentiatie van de therapie op basis van de ernst van de aandoening (mild, matig, ernstig).^{42,31} Grofweg steunt de actuele behandelstrategie, waarin niet alleen sprake is van behandeling, maar zeker ook van begeleiding van de patiënt, op de volgende drie pijlers:

- **GERUSTSTELLING, VOORLICHTING EN ADVIES**
- **FARMACOLOGISCHE BEHANDELING**
- **PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIE**

2.7.1 GERUSTSTELLING, VOORLICHTING EN ADVIES

Dit vormt de basis van het huidige beleid bij PDS; het opbouwen van een therapeutische relatie waarin de arts de patiënt serieus neemt, actief naar hem luistert en zorgdraagt voor een correcte voorlichting. Een goede diagnostische en prognostische informatieverstrekking geeft reeds een reductie van symptomen.⁷²

Patiënten die het gevoel hebben dat ze geen goede uitleg hebben gekregen zoeken frequenter medische hulp.¹⁰⁶

Allereerst is het belangrijk dat er een positieve diagnose gesteld wordt. De patiënt dient ervan te worden doordrongen dat hij behept is met een weliswaar uiterst vervelende maar in principe onschuldige ziekte. Hiermee kan de patiënt **gerust worden gesteld** in zijn niet zelden voorkomende angst voor een ernstige ziekte en kan worden verhinderd dat de patiënt steeds weer opnieuw voor allerlei symptomen die te maken hebben met zijn ziekte verschillende artsen bezoekt.

Dit betekent wel dat er een grondige **voorlichting** moet plaatsvinden over de aard van de ziekte, de mogelijke oorzaken en de symptomen die erbij kunnen horen. Dat de klachten vaak chronisch zijn of in ieder geval frequent zullen terugkeren; dat hij dus niet voor elk recidief opnieuw hulp hoeft te zoeken en dat het hebben van PDS geen verhoogd risico betekent voor het ontwikkelen van complicaties in de toekomst.

Bovendien is het belangrijk samen met de patiënt te bekijken of bepaalde aspecten van zijn leefstijl, voedingsgewoonten en stressfactoren in zijn leven mogelijk een rol spelen bij het ontstaan of aanhouden van zijn klachten. Van dieet- en leefstijlmaatregelen is de effectiviteit weliswaar onvoldoende aangetoond, maar deze **adviezen** worden toch in de praktijk veel aangewend.

Verhoogde inname van voedingsvezels (advies 20-30 gr/dag) kan succesvol worden toegepast bij patiënten met obstipatie,^{18,147} ofschoon zij als groep niet minder vezels consumeren dan controle personen.⁷⁴ Vezels versnellen de totale darmassage waardoor obstipatie verlicht wordt. De werking van verhoogde vezelinname op andere PDS symptomen is controversieel, niet beter dan placebo en veroorzaakt in sommige gevallen zelfs verergering van klachten.¹⁵

Bepaalde voedingsbestanddelen kunnen bij sommige individuen de symptomen verergeren: vet eten, cafeïne, melkproducten, alcohol en kunstmatige zoetstoffen. De laatste bevatten sorbitol, fructose en mannitol (terug te vinden in suikervrije kauwgum, frisdranken en sommige conserveermiddelen) en hebben een laxerende werking.¹³⁷ Mensen met diarree die veel lactose tot zich nemen (> 280 ml/dag) zijn eventueel gebaat bij exclusie van lactose.⁷⁵

De leefstijl van de patiënt dient belicht te worden in het kader van voldoende lichaamsbeweging, voldoende vochtinname en tijd voor ontspanning.

Veel medicamenten beïnvloeden de darmfunctie en het gebruik ervan moet misschien heroverwogen of gestaakt worden.

De psychosociale toestand van de patiënt moet in kaart worden gebracht om te kijken in hoeverre stressvolle gebeurtenissen of eventueel aanwezige depressies of andere psychische stoornissen een stempel op zijn leven drukken. Wellicht dat in sommige gevallen deze gebeurtenissen een verborgen agenda vormen, dus de werkelijke reden voor het doktersbezoek.

Naast uitleg over de relatie tussen stress en zijn klachten (hersenen-darm as) moet de patiënt begeleiding krijgen om zijn problemen het hoofd te bieden, eventueel via professionele hulp.

2.7.2 FARMACOLOGISCHE BEHANDELING

De waarde van farmacologische interventie voor het behandelen van PDS staat geenszins vast. Er zijn veel medicamenten op de markt gebracht waarvan het moeilijk blijkt om de werkzaamheid ondubbelzinnig via klinisch onderzoek vast te stellen. In 1988 verscheen de eerste meta-analyse naar de effectiviteit van geneesmiddelen bij de behandeling van PDS.⁸² Geen enkel onderzoek voldeed aan alle methodologische criteria die de auteur hanteerde. In- en uitsluitcriteria waren vaak onvoldoende beschreven. Van een dubbelblinde opzet was in de meeste gevallen geen sprake, evenmin als van een correct uitgevoerde randomisatieprocedure. De conclusie was dan ook dat van geen enkel geneesmiddel de effectiviteit voldoende vaststond.⁸² Ook latere meta-analysen komen veelal tot de conclusie dat de meeste onderzoeken methodologisch forse gebreken vertonen, waardoor het doen van uitspraken over de effectiviteit van de diverse middelen een hachelijke onderneming blijft.⁶⁵ Terwijl sommige therapieën wel effectief zijn in de bestrijding van specifieke symptomen, kan van geen enkel middel een algehele symptoomverbetering aangetoond worden.^{46,2} Een ander probleem dat zich voordoet bij effectonderzoek van geneesmiddelen, is het zeer hoge percentage patiënten met een gunstig effect bij gebruik van placebo (tot 70%).²⁹ Ook bij behandelingen van PDS worden substantiële placebo reacties gemeld.⁶³ Desalniettemin worden bepaalde medicamenten ingezet als symptoombestrijders in de strijd tegen onaanvaardbaar hinderlijke klachten die de levenskwaliteit van het individu sterk verminderen. Voor een overzicht van de in Nederland voorgeschreven middelen bij PDS verwijzen wij naar de bijlage C.

2.7.3 PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIE

Psychologische behandeling kan worden overwogen bij matige tot ernstige klachten, wanneer patiënten niet reageren op medische behandelingen of wanneer duidelijk is dat stress of psychologische factoren de maagdarmklachten verergeren. Ondanks het feit dat een aantal studies naar het effect van deze behandelingen goede resultaten geeft, is er ook nog reden tot twijfel. Dit komt vanwege de methodologische beperkingen van deze studies op het gebied van blinding en placebo behandeling.³⁴ In een systematische review van de literatuur concluderen Talley et al¹³³ dan ook dat de effectiviteit van psychologische behandeling bij PDS niet vaststaat.

De symptomen die over het algemeen gunstig reageren zijn buikpijn, diarree en psychologische nood en deze voordelen houden aan of nemen zelfs toe met de tijd.⁵⁷ Op de lange termijn kan er een netto reductie optreden van bezoeken aan de kliniek en medische kosten.²⁶ Momenteel zijn er nog geen studies bekend die aangeven dat de ene psychologische interventie superieur is boven de andere.³⁴

De volgende behandelingen kunnen eventueel in aanmerking komen:

- Relaxatie therapie
- Biofeedback
- Hypnotherapie
- Cognitieve gedragstherapie
- Psychotherapie

3

OSTEOPATHIE EN PDS

3.1 INLEIDING

In zijn algemeenheid kan men stellen dat de huidige therapieën voor PDS matig succesvol zijn. Ze zijn vooral gericht op de verlichting van dominante symptomen, de effectiviteit is veelal niet bewezen en medicamenteuze interventie heeft nogal eens aanzienlijke bijwerkingen. Onderzoek naar andere behandelwijzen lijkt dus

noodzakelijk en ook gerechtvaardigd te zijn. Nieuwe behandelingsmogelijkheden dienen zich dan niet zozeer te richten op verlichting van symptomen maar op behandeling van het syndroom.¹⁵ De vraag rijst dan ook in hoeverre osteopathie een plaats zou kunnen innemen als “alternatieve” behandelstrategie en welke rationale er is voor toepassing van osteopathische onderzoeks- en behandelprincipes.

Binnen de reguliere geneeskunde erkent men steeds meer dat de causaliteit van PDS waarschijnlijk multifactorieel is en dat men het ontstaan van deze aandoening moet bezien in een biopsychosociaal kader.

Juist de osteopathie beroept zich op een holistische benaderingswijze waarin geen symptomen bestreden worden maar geprobeerd wordt de oorzaak van een klacht te achterhalen. De klacht wordt slechts gezien als een effect waarvoor een oorzaak moet bestaan. De aanwezigheid van ziekte (ziek-zijn) zonder medisch objectiveerbare parameter, maakt dat PDS, als functionele aandoening, uitstekend benaderd kan worden via het osteopathisch denkmodel. Immers, de grote verdienste van de osteopathie is juist dat zij niet uitsluitend aandacht heeft voor het gebied waar de klachten optreden, maar meer het individu in totaliteit benadert in een poging die obstructies weg te nemen die het natuurlijk herstel binnenin de patiënt in de weg staan.

3.2 COMPLEMENTAIRE / ALTERNATIEVE THERAPIËN BIJ PDS

Uit verschillende publicaties kan men opmaken dat vaker van complementaire of alternatieve therapieën gebruik gemaakt wordt bij PDS dan bij organische aandoeningen.³⁴ Echter, de effectiviteit van deze alternatieve behandelingen is niet door middel van gecontroleerde trials aangetoond.¹² Een uitzondering hierop vormt een onderzoek met chinese kruiden medicijnen die een betere werking vertonen dan placebo en waar de opgetreden voordelen zelfs aanhouden tot na de eigenlijke behandelperiode.⁹

3.3 OSTEOPATHISCHE PUBLICATIES

Tot nu toe zijn in de osteopathische literatuur twee onderzoeken op het gebied van PDS terug te vinden.

In één studie wordt een protocol beschreven voor het onderzoeken van de effectiviteit van een osteopathische behandeling bij PDS. Hierbij is niet gekozen voor een individuele, maar voor een gestandaardiseerde therapie en wordt een groep die osteopathisch behandeld wordt vergeleken met een shamgroep.⁴³ Of dit onderzoek reeds is uitgevoerd in de vorm van een klinisch wetenschappelijk experiment en met welke resultaten is ons onbekend.

In Engeland is een experimenteel onderzoek uitgevoerd onder veertig poliklinische PDS patiënten die via randomisatie worden verdeeld in een osteopathische en allopathische behandelgroep. Doel van het onderzoek is om de effectiviteit van beide behandelvormen met elkaar te vergelijken. De osteopathische behandeling werd pragmatisch uitgevoerd, afhankelijk van de individuele bevindingen uit het osteopathisch onderzoek. Als resultaat is naar voren gekomen dat osteopathie effectief is voor de behandeling van PDS zowel op de korte als lange termijn.

Bovendien blijkt dat osteopathie significant effectiever is dan de reguliere behandeling.¹⁴

3.4 OSTEOPATHISCH CONCEPT

De osteopathische geneeskunde werd door zijn grondlegger dr. Andrew Taylor Still (1828-1917) in 1874 voor het eerst in de openbaarheid gebracht. Sindsdien heeft deze behandelmethode zich op vele terreinen verder ontwikkeld. Hedentendage kan men de osteopathie omschrijven als een manuele diagnostische en therapeutische benadering van kwalitatieve en kwantitatieve bewegingsverliezen van de weefsels in het lichaam. Het optreden van klachten en/of ziekte wordt veroorzaakt door, gaat gepaard met of wordt in stand gehouden door deze mobiliteitsveranderingen. Dit vormt daadwerkelijk het fundament van de osteopathie: leven is bewegen ófwel alles wat leeft beweegt, stroomt, vloeit (Panta Rhei). Voor Becker R.E. was bewegen een manifestatie van leven en een toestand van gezondheid werd door hem beschreven als de aanwezigheid van een volledig vrije beweging binnen een wezen op alle niveaus.⁸

Binnen dit concept van een vrije beweeglijkheid van alle lichaamsstructuren onderscheidt men een aantal elementen die tot op de dag van vandaag gelden als basisprincipes van de osteopathische geneeskunde.

3.4.1 HET LICHAAM IS EEN EENHEID

Hiermee wordt de holistische visie van de osteopathische geneeskunde bedoeld. Deze komt enerzijds tot uitdrukking in het belang dat gehecht wordt aan de interactie tussen lichaam en geest en de relatie van de mens tot zijn omgeving. Anderzijds betekent het dat het menselijk lichaam niet functioneert als een verzameling van aparte onderdelen maar als een geïntegreerde eenheid. Alle lichaamsstructuren werken harmonieus met elkaar samen en beïnvloeden elkaar wederzijds ten dienste van het totale organisme. Dit betekent dat stoornissen van afzonderlijke structuren ook elders klachten of symptomen kunnen veroorzaken. Een bijzondere betekenis hierin hebben de fasciën. Zij omhullen en verbinden alle weefsels en dienen als een grondsubstantie voor de arteriële, veneuze, lymfatische en neurologische verzorging. Aan geen enkele individuele structuur, noch aan de psyche wordt een belangrijkere rol toebedeeld. Alles is even belangrijk waarbij voorop staat dat men niet een ziekte, maar een zieke mens behandelt.

3.4.2 RELATIE STRUCTUUR EN FUNCTIE

Continu heeft dr. Still de nadruk gelegd op de interrelatie tussen functie (fysiologie) en structuur (anatomie in relatie tot de embryologische ontwikkeling). De functie creëert de structuur en andersom dirigeert de structuur ook de functie. Elke anatomische structuur dient een normale spanningstoestand en beweeglijkheid te bezitten om een optimale functie te kunnen waarborgen. Zo kunnen bijvoorbeeld abnormale structurele veranderingen de lokale doorbloeding van weefsels

verminderen waardoor mogelijk de functie verslechtert. Evengoed kan een verminderde functie oorzaak zijn van weefselveranderingen op het gebied van trofiek, spanning en mobiliteit.

3.4.3 ZELFREGULEREND MECHANISME

Het menselijk lichaam beschikt over auto-regulerende krachten waardoor het in staat is zichzelf te genezen. De arts mag dan wel de fractuur ingipsen of opereren, de wond desinfecteren en hechten of de infectie bestrijden met antibiotica; als de eigen regenererende vermogens van het lichaam niet zouden werken, zou een echte genezing niet optreden. Talrijke homeostatische regelmechanismen zijn dan ook constant operatief om de gezondheid in stand te houden en het lichaam in staat te stellen te compenseren op schadelijke invloeden. Wond- en fractuurgenezing, neurologische en hormonale reflexmechanismen voor het besturen van lichaamsfuncties, uitscheiding van giftige stoffen, aangeboren en verworven immuniteit zijn slechts enkele voorbeelden hiervan. De afweerkracht van het lichaam staat echter onder invloed van een hoop factoren zoals de intensiteit van de schadelijke invloeden, psyche, genetische factoren, leefstijl, voeding, trauma's en ziektes. De opgave van een osteopaat zal zijn deze negatieve invloeden zoveel mogelijk op te heffen waardoor het lichaam weer in staat zal zijn zichzelf te helpen. Het is niet de osteopaat die geneest; hij stimuleert alleen de inherente capaciteit van het lichaam zichzelf te helpen.

3.4.4 INTEGRATIE BASIS PRINCIPES

Een rationele osteopathische behandeling baseert zich op de hierboven beschreven principes.

3.5 HYPOTHESE T.A.V. HET ONTSTAAN VAN PDS

Voorwaarde voor een optimale gezondheidstoestand is het bereiken van homeostase, dat wil zeggen dat zowel lichaam, ziel en geest als ook de verschillende lichaamsstructuren harmonieus en in evenwicht met elkaar samenwerken. Deze samenwerking vindt plaats op fasciaal, biomechanisch, neurologisch, circulatoir en hormonaal vlak en wordt gewaarborgd door een vrije beweeglijkheid van de verschillende weefsels.

Vanaf de geboorte tot aan de dood staat de mens echter bloot aan allerlei omgevingsinvloeden zowel op fysisch, hygiënisch als psychisch vlak. De functionele afdrücken die hierdoor worden achtergelaten zijn vooralsnog reversibel vanwege het groot compenserend en zelfregulerend vermogen. Is de intensiteit, duur en frequentie van de stresserende factoren echter te hoog, dan zullen

bewegingsbeperkingen in de weefsels gaan optreden die te diagnostiseren zijn als osteopathische dysfuncties. Op mesodermaal niveau zal de arteriële, veneuze, lymfatische en neurologische verzorging van het betreffende weefsel in het gedrang komen waardoor functiestoornissen kunnen optreden die uiteindelijk tot klachten zullen leiden. De toestand van het bindweefsel is dus bepalend voor het ontstaan van ziekte. Dit werd reeds door Bechamp erkend in zijn uitspraak: "Ce n'est pas le microbe, c'est le terrain"¹⁰⁷.

Ook voor het ontstaan van een aandoening als PDS hanteren wij het biopsychosociaal model òfwel gaan wij uit van een holistische visie. Niet één maar meerdere, individueel verschillende elementen kunnen leiden tot deze stoornis. Welke van deze elementen op de voorgrond staan is afhankelijk van het individu. Wellicht dat bij de ene persoon een vroeger doorgemaakte gastroenteritis heeft geleid tot een visceraal dysfunctioneren met aanhoudende klachten tot gevolg terwijl bij een andere persoon juist psychische processen of de gevolgen van een trauma de boventoon voeren. Uitgangspunt is verder dat de aandoening begeleid, veroorzaakt of in stand gehouden wordt door een aantal osteopathische dysfuncties hetzij op pariëtaal, visceraal of craniaal vlak. De kunst bestaat eruit via klinisch redeneren en op basis van onderzoeksbevindingen de primaire probleemzones uit te filteren.

3.6 WERKINGSMECHANISME OSTEOPATHIE

Deze thesis is slechts bedoeld om de effectiviteit van osteopathie bij PDS vast te stellen en niet om de mechanismen hoe deze effecten tot stand zijn gekomen te verklaren. Toch is het interessant, in het kader van verdergaand onderzoek en ten behoeve van discussie binnen de beroepsgroep, reeds in dit stadium een aantal stellingen te plegen die aanduiden langs welke wegen de osteopathische interventie mogelijk zou kunnen aangrijpen.

3.6.1 VERKLARING VANUIT PRINCIPES DER OSTEOPATHIE

Ofschoon de basisprincipes van de osteopathische geneeskunde nog steeds geldig zijn en veelvuldig binnen de beroepsgroep worden geciteerd, is er weinig fundamenteel onderzoek verricht naar de waarheid en bruikbaarheid van deze grondbeginselen, waardoor de wetenschappelijke evidentie ervan niet bepaald groot te noemen is. Toch vormen ze momenteel de enige houvast om de effecten van osteopathische behandeling van PDS te verklaren.

Wij gaan tot nu toe ervan uit dat PDS wordt gekenmerkt door een aantal individueel verschillende osteopathische dysfuncties op pariëtaal, visceraal of craniaal vlak. De oorzaak van deze dysfuncties is tot op heden nog onduidelijk. Behandeling van de gevonden bewegingsverliezen zal de functie van diverse weefsels optimaliseren en een aantal gezondheidsonderhoudende elementen activeren. Door het wegnemen van zoveel mogelijk belastende factoren zal het natuurlijk vermogen tot herstel worden gestimuleerd en uiteindelijk leiden tot een vermindering van klachten.

3.6.2 FYSIOLOGISCHE VERKLARINGEN

Om de dialoog tussen osteopathische en reguliere geneeskunde te verbeteren en om elkaars taal beter te begrijpen is het op de lange termijn zinvoller om ook fysiologische verschijnselen ten gevolge van osteopathisch ingrijpen in kaart te brengen. Hieronder presenteren wij een aantal hypothesen die een fysiologische verklaring geven voor het effect van osteopathie bij PDS. Uiteraard dient naar de waarheid van deze stellingen nog uitgebreid fundamenteel onderzoek plaats te vinden.

3.6.2.1 ENTERISCH ZENUWSTELSEL

Het enterisch zenuwstelsel wordt genoemd als belangrijke patho-fysiologische factor voor het ontstaan van PDS. De bij PDS beschreven motiliteitsstoornissen en viscerale hyperalgesie zouden aan een dysfunctioneren van dit systeem ten grondslag kunnen liggen. Allerlei oorzaken zoals infecties, inflammaties, traumata, operatieve ingrepen en voedingshygiëne kunnen via sensibele zenuwprickeling maar ook door verandering van lokale vasculaire en lymfatische processen invloed uitoefenen op het functioneren van dit grotendeels autonoom deel van het zenuwstelsel, hetgeen zijn weerslag zal hebben op de functie van de afzonderlijke organen in de zin van contractiliteit, secretie en bloeddorstrooming. Dit heeft een kwalitatief of kwantitatief bewegings-verlies van het betrokken orgaan tot gevolg hetgeen te diagnostiseren is als een osteopathische disfunctie. In deze speelt het peritoneum, dat staat voor structuur, een belangrijke rol tegenover de intraperitoneale organen die staan voor functie.¹⁰⁰ Het peritoneum is een orgaansysteem dat met zijn peritoneale vloeistof tussen de pariëtale en viscerale bladen de mogelijkheid van het verschuiven van de organen ten opzichte van elkaar waarborgt. Bovendien is het peritoneum als weefsel van mesodermale oorsprong bepalend voor de verzorging van de organen (voedingsstoffen, drainage, prikkelverwerking).

Wanneer osteopathische technieken uitgevoerd worden aan het abdomen zullen deze altijd ook het peritoneum en dus de omgeving van het orgaan beïnvloeden. Het bereiken van een grotere bewegingsvrijheid zal veranderingen teweeg brengen in de arteriële, veneuze en lymfatische uitwisseling en de prikkelbaarheid van het EZS normaliseren. Hiermee zal een dynamische homeostase binnen dit systeem herwonnen kunnen worden.

3.6.2.2 HERSEN-DARM-AS

Ook in de reguliere wereld wordt in toenemende mate erkend dat er sprake is van een wederzijdse beïnvloeding tussen hersenen en darmen. Hersen-darm interacties spelen een belangrijke rol in het moduleren van de darmfunctie zowel in ziekte als gezondheid³⁴ en maagdarmsymptomen kunnen het gevolg zijn van een dysregulatie van dit systeem. Het lijkt waarschijnlijk dat osteopathie door middel van de

verschillende behandelmodaliteiten in staat is in te grijpen op meerdere niveaus van deze hersen-darm-as.

Wanneer **viscerale dysfuncties** op de voorgrond staan zal behandeling hiervan, zoals hierboven besproken, niet alleen perifere reacties teweeg brengen; vanuit het EZS zal tevens een beïnvloeding plaatsvinden van viscerale afferente informatie via prevertebrale ganglia en parasymptisch en orthosymptisch systeem richting CZS. Door een veranderde input op hersenniveau kan een viscerale behandeling hierdoor wellicht in staat zijn, naast lokale reacties op het niveau van de darmen, tevens de centrale pijnperceptie, stemming en gedrag te veranderen.

Ofschoon wij overtuigd zijn dat behandeling op **craniosacraal gebied** een aantal belangrijke implicaties inhoudt bij de behandeling van PDS, zou het in wetenschappelijke zin een hachelijke onderneming zijn om hier in detail op in te gaan. Wij zullen ons dan ook beperken tot een aantal algemene uitspraken.

Ten eerste kan men empirisch vaststellen dat van een craniosacrale behandeling dikwijls een diepgaand somato-emotioneel relaxerend effect uitgaat. Deze werking kan van belang zijn vanwege de bij PDS vaak voorkomende depressies en angststoornissen.

Ten tweede wordt in de osteopathische literatuur veelvuldig de belangrijkheid vermeld van een ongehinderd functioneren van de nervus vagus. Op meerdere anatomische niveaus in het lichaam kan deze zenuw in zijn verloop gestoord worden zoals in de halsfasciën, bovenste thorax opening, mediastinum, abdominaal diafragma, ter hoogte van de truncus coeliacus en overal in het verdere verloop van het maagdarm-systeem. Uiteraard dienen al deze doorgangplaatsen nauwkeurig onderzocht te worden. Met betrekking tot het cranium echter is de zenuw gelegen in de bodem van de vierde ventrikel en treedt hij uit doorheen het foramen jugulare. De vagus is het centrum van de vitale functies van het lichaam en elk ernstig trauma aan het occiput, occiput-atlas gewricht of in de occiput-mastoid regio kan een verstrekkende vagale dysfunctie teweeg brengen.⁵⁰ Een dergelijke dysfunctie kan zich onder andere uiten op cardiaal, pulmonair of gastrointestinaal gebied. Het foramen jugulare wordt gevormd door de relatie tussen het occiput en os temporale. Dysfuncties van deze botstukken kunnen grootte en vorm van het foramen jugulare veranderen, eventueel resulterend in een entrapment neuropathie.¹²⁷ Ook in het reeds eerder vermelde Duitse protocol voor een studie naar de werkzaamheid van osteopathie bij PDS wordt de Sutura occipito- mastoidea genoemd als één van de vier zones die bij PDS het meest in dysfunctie zijn.⁴³

Ten derde kan elke craniële behandeling via beïnvloeding van de osseus-membraneus-fluïdieke structuren altijd ook veranderingen teweeg brengen in de fysiologie van het CZS. De functie van het CZS op het gebied van de maagdarmfunctie bestaat uit het moduleren van motiliteit, secretie, immuunfunctie en vascularisatie.⁹¹ Tevens vertaalt het limbisch systeem emotionele veranderingen via het autonome zenuwstelsel naar de darmen. Verder is het CZS essentieel voor de perceptie van gebeurtenissen die plaatsvinden in het maagdarmstelsel.

Binnen het craniële concept speelt de fluctuatie van de liquor cerebrospinalis een belangrijke rol. De hersenvloeistof wordt als "highest-known element" beschouwd als de fundamentele eenheid voor het functioneren van het mechanisme.⁵¹

In dit opzicht is een medisch onderzoek naar de relatie tussen stress en PDS zeer zeker het vermelden waard. Bij dertien vrouwen met PDS en diarree en 12 gezonde controle personen werd de liquor cerebrospinalis geëvalueerd op de concentratie

aan potentiële stress mediators. Patiënten met angst, depressie en fibromyalgie werden uitgesloten van deelname. De onderzoekers stelden vast dat 54%, 23% en 62% van de PDS patiënten verhoogde waarden in de hersenvloeistof hadden van respectievelijk corticotropin-releasing factor (CRF), norepinephrine en substance P. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onduidelijk.⁴⁷

Naar de fysiologische effecten van craniële behandeling kunnen deze gegevens echter belangrijke implicaties hebben.

3.6.2.3 VISCERALE HYPERSENSIBILITEIT

De Tractus gastrointestinalis heeft een tweeledige sensorische innervatie bestaande uit het vagaal/sacraal ofwel parasympathisch systeem en de spinale afferenten ofwel het sympathisch zenuwstelsel. Het parasympathisch systeem wordt geacht niet-schadelijke prikkels te geleiden waaronder lokale reflexen zoals de gastrocolische reflex, terwijl de spinale afferenten verantwoordelijk geacht worden voor het doorgeven van schadelijke prikkels.

De zenuwuiteinden van spinale nociceptoren zijn gelokaliseerd in de muscularis en serosa van de darm en worden vooral geactiveerd bij stimuli van hoge intensiteit zoals pijn bijvoorbeeld ten gevolge van uitrekking van de darm. Vagale zenuwuiteinden daarentegen zijn vooral in de mucosa en submucosa gelegen waar ze geprikkeld worden door stimuli van lage intensiteit zoals contact met voedingsstoffen.⁹⁷

De spinale afferenten eindigen in de achterhoorn van het ruggemerg en worden gezien als de eerste tak binnen de hersen-darm as die hypersensibiliteit en pijn bij PDS kan voortbrengen. Daartegenover is ook het ruggemerg een mogelijke kandidaat voor dysfunctie bij PDS. Te denken valt aan mogelijke overgevoeligheid of een verlaagde prikkel drempel van de spinale afferenten.⁹⁷

Voor het verkrijgen van een zo optimaal mogelijke fysiologie ter hoogte van deze afferenten kan men het eventueel belang verklaren van het opsporen en corrigeren van osteopathische werveldysfuncties.

3.7 VEILIGHEID

Rest nog de vraag of de osteopaat in staat is, op redelijk betrouwbare wijze, de "diagnose" PDS te stellen teneinde de patiënt op een veilige manier te kunnen benaderen. Enige voorzichtigheid is namelijk geboden bij deze functionele buikklachten met een toch redelijk uitgebreide differentiaaldiagnose.

Wij zijn van mening dat de osteopaat in ieder geval op de hoogte moet zijn van de Manning en/of Rome criteria als gouden standaard voor de diagnose. Voldoen de klachten van de patiënt aan deze criteria en zijn er geen alarm signalen aanwezig zoals rectaal bloedverlies, nachtelijke symptomen, koorts en onverklaarbaar gewichtsverlies, dan kan de osteopaat met redelijke zekerheid de diagnose PDS aannemen. Uiteraard dient hij ook rekening te houden met de ontstaanswijze en het verloop van de klachten en met de psychosociale achtergrond van de patiënt. In het verloop van de behandelingen dient hij steeds de mogelijkheid van alternatieve oorzaken voor de klachten in de gaten te houden en bij gereede twijfel de patiënt door te verwijzen naar de huisarts voor nader onderzoek.

Wanneer de osteopaat geen enkele kennis heeft van de karakteristieken van deze aandoening, dan lijkt het de beste optie om eerst door te verwijzen naar de huisarts. Ook hier geldt: liever een aantal keren voor niks doorsturen dan één keer te laat!

4

ONDERZOEKSOPZET

4.1 INLEIDING

Over het algemeen kan men stellen dat ook binnen de reguliere medische wetenschap klinische trials bij PDS nog steeds een punt van discussie vormen. Men wordt namelijk geconfronteerd met een aantal problemen waardoor een juiste beoordeling van de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van

PDS bemoeilijkt wordt.¹¹ Niet alleen heeft men te maken met een multipale presentatie van de aandoening en een hoge placebo reactie^{82,122}, tot voor kort leden veel klinische trials bij functionele maagdarmaandoeningen ook aan behoorlijke zwakte met betrekking tot onderzoeksdesign, uitvoering en data analyse.¹⁴⁴ Als belangrijke methodologische problemen worden onder andere genoemd het ontbreken van gevalideerde uitkomstmaten,¹⁴⁴ als ook een precieze, oncontroversiële definitie van de te bestuderen patiënten populatie.^{62,11} Uiteraard beseffen wij dat onze studie naar het effect van osteopathische interventie bij PDS te maken kan krijgen met dezelfde methodologische tekortkomingen als hierboven beschreven. Daarom hebben wij op voorhand zoveel als mogelijk rekening gehouden met een aantal aanbevelingen en richtlijnen die gelden als basale architectuur voor interventie studies bij PDS en waar nodig zullen wij hiernaar verwijzen.

4.2 DOEL VAN HET ONDERZOEK

Binnen de osteopathische beroepsgroep hoort men nogal eens de uitspraak dat functionele aandoeningen, waaronder PDS, een indikatie bij uitstek zouden vormen voor osteopathische behandeling. Dergelijke opvattingen, ontstaan vanuit de basisfilosofie van de osteopathie en bekrachtigd vanuit de empirie, dienen op hun waarheid getoetst te worden.

Derhalve is dit onderzoek opgezet met als doel de effectiviteit van osteopathische behandeling van PDS te evalueren en tevens om na te gaan of osteopathie een meerwaarde heeft boven de reguliere behandeling van dit syndroom. Uiteindelijk zal hiermee een conclusie kunnen worden getrokken of osteopathie, naast de reeds voorhanden zijnde therapieën, een plaats verdient als mogelijke therapie keuze.

4.3 ONDERZOEKSVRAAGSTELLING

In ons onderzoek gaan wij uit van de volgende stelling die als nul-hypothese op waarheid getoetst zal worden:

OSTEOPATHISCHE BEHANDELING VAN PDS IS NIET EFFECTIEVER DAN DE STANDAARD BEHANDELING.

4.4 ONDERZOEKSMODEL RCT

In de osteopathische literatuur is nog weinig bekend over het werkelijk effect van osteopathie op het klachtenpatroon behorend bij PDS. Deze studie is dan ook op te

vatten als een **pilot studie**, een eerste exploratie naar de mogelijke waarde van osteopathie bij de behandeling van PDS.

Het onderzoek is opgezet als een **randomized controlled trial (RCT) met parallele groepen**. Een RCT geldt hedentendage als het krachtigste instrument om de effectiviteit van therapie aan te tonen.^{64,145} De follow up periode is zes maanden.

4.4.1 PARALELLE GROEPEN

Door middel van een klinisch experimenteel onderzoek wordt de effectiviteit van twee behandelvormen met elkaar vergeleken, namelijk enerzijds de huidige standaardbehandeling zoals deze gegeven wordt door de maagdarmleverarts en anderzijds de osteopathische behandeling door de osteopaat.

4.4.2 RANDOMISATIE

De deelnemers aan dit onderzoek kunnen niet zelf meebeslissen in welke behandelgroep, standaard of osteopathie behandeling, zij worden ingedeeld. Toewijzing aan één van beide groepen gebeurt op basis van toeval ofwel aselect, hetgeen het kenmerk is van randomisatie. Randomisatie geldt als een krachtig instrument om in experimenteel onderzoek de verschillende behandelgroepen vergelijkbaar te maken.¹⁴⁶ Zeker bij een syndroom als PDS met een zo uiteenlopende verschijnings-vorm als ook pathofysiologisch verklaringsmodel lijkt dit van enorm belang. Vele factoren kunnen van invloed zijn op het natuurlijk beloop van de aandoening en op de resultaten van de behandeling, bijvoorbeeld de ernst of duur van de klachten, de leeftijd, type defaecatie, aanwezigheid van psychologische problematiek of een maagdarminfectie in de voorgeschiedenis. Randomiseren geeft ons dan de hoogste waarschijnlijkheid dat al deze variabelen gelijk verdeeld worden over beide groepen.

4.4.3 BLINDEREN

Blindere is een belangrijk werktuig om de effectiviteit van een behandeling zo objectief en dus zo eerlijk mogelijk te evalueren. In de meest ideale situatie kan er worden geblindeerd op vier verschillende niveaus, namelijk zodanig dat zowel de patiënt, de behandelaar, de effectbeoordelaar als de persoon die de data analyse uitvoert niet weet wie welke therapie ontvangen heeft. Vanwege de aard van ons onderzoek is het niet mogelijk gebleken een blinding toe te passen op het niveau van de patiënt en de behandelaar. Uiteraard weet de patiënt welke therapie hij ontvangt en geeft de behandelend maagdarmleverarts of osteopaat slechts zijn eigen behandeling. Vanwege het feit dat in ons onderzoek de patiënt zelf het effect van de behandeling evalueert en dus als effectbeoordelaar aangemerkt kan worden is ook

op dit niveau geen blinding mogelijk. Wel wordt in ons onderzoek de data analyse geblindeerd uitgevoerd door een onafhankelijke externe persoon aan wie elke informatie wordt onthouden waaruit hij de indeling in behandel-groepen kan afleiden.

4.4.4 FOLLOW UP

Ondanks dat het een pilot studie betreft hebben wij voorzien in een follow up van zes maanden na randomisatie omdat wij tevens geïnteresseerd zijn in een lange termijn effect, ook nadat de behandeling reeds gestaakt is. Het is namelijk bekend dat PDS een aandoening is met een typisch fluctuerend patroon waar periodes van ernstige en minder ernstige intensiteit zich afwisselen. Hierdoor kan men alleen een reëel beeld krijgen van het werkelijk effect van de behandeling, wanneer de patiënten gedurende langere tijd worden gevolgd. Over het algemeen wordt hiervoor een minimum behandelduur aanbevolen van acht tot twaalf weken.¹⁴⁴ Een langere behandelduur heeft bovendien als voordeel dat het hoge placebo effect, waarvan bij PDS trials vaak sprake is, enigszins wordt afgevlakt.^{144,122} Er zijn aanwijzingen dat deze placebo reacties bij aanvang van een studie eerst toenemen, met een maximum rond zes tot acht weken, om daarna af te nemen en geheel te verdwijnen rond zes maanden. De conclusie is, dat een onderzoek langer dan drie maanden moet duren om een zo laag mogelijk placebo effect te verkrijgen.¹²²

In deze zes maanden vinden drie controle bezoeken op de polikliniek plaats voor patiënten die zijn gerandomiseerd voor de standaard behandeling en wel op één, drie en zes maanden na randomisatie. De patiënten die osteopathisch behandeld worden bezoeken de polikliniek twee keer, namelijk op drie en zes maanden na randomisatie. Ter ontlasting van deze patiënten groep wordt hun eerste controle bezoek uitgevoerd door de osteopaat ten tijde van de tweede osteopathie behandeling.

4.5 ONDERZOEKSPOPULATIE

4.5.1 POLIKLINIEK

Alle patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zijn **tweede lijns patiënten** die gerecruteerd zijn uit de polikliniek gastroenterologie van het Maastricht Ziekenhuis te Sittard. Hiervoor is gekozen om drie redenen. Ten eerste wordt een zekere mate van homogeniteit gecreëerd van de te onderzoeken groep door het uitsluiten van PDS patiënten uit andere settings. Immers, uit de literatuur blijkt herhaaldelijk dat patiënten met functionele maagdarmklachten die geen medische hulp zoeken of hiervoor hun huisarts om hulp vragen mogelijk andere kenmerken bezitten dan diegenen die worden doorverwezen naar de (poli)kliniek.⁷⁶ Zo concludeert van der Horst et al dat er sprake is van belangrijke demografische en symptomatische verschillen tussen PDS patiënten uit de eerste en tweede lijn.⁶⁶ Ten tweede kan de

diagnose PDS pas definitief en met zekerheid gesteld worden na exclusie van andere onderliggende oorzaken. Deze differentiaaldiagnostiek kan slechts gemaakt worden door middel van poliklinisch onderzoek. Ten derde is door middel van deze uitsluitingsdiagnostiek de veiligheid van de proefpersonen optimaal gegarandeerd.

4.5.2 AANTAL PROEFPERSONEN

Het onderzoek wordt uitgevoerd onder **veertig proefpersonen**. Deze groepsgrootte lijkt voldoende voor de uitvoering van een pilot studie; bovendien is dit aantal het maximaal haalbare vanwege de uitgebreidheid van het onderzoek, de beperkte tijdslimiet en het feit dat het een éénpersoonsonderzoek betreft. De veertig patiënten met de diagnose PDS zullen via randomisatie gelijkelijk verdeeld worden over een experimentele en een controle groep. De experimentele groep bestaat uit twintig patiënten en zal osteopathisch behandeld worden; de controle groep bestaat eveneens uit twintig patiënten en zal de standaardbehandeling verkrijgen.

4.5.3 SUBGROEPEN

In de literatuur komt men voldoende redenen tegen om PDS patiënten verder onder te verdelen op basis van bepaalde karakteristieken.⁷⁹ Men zou bijvoorbeeld subgroepen kunnen onderscheiden met betrekking tot het op de voorgrond tredende defaecatiepatroon of een indeling maken op grond van de duur en ernst van de aandoening, psychologische kenmerken of de ontstaanswijze van de klachten zoals postprandiale en postinfectieuze PDS. In theorie kunnen deze subgroepen verschillend reageren op de diverse behandelmodaliteiten en vooral bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen wordt veelal geadviseerd hiermee rekening te houden. Ieder geneesmiddel heeft specifieke werkingen en bijwerkingen en de vraag werpt zich dan ook op of patiënten niet gestratificeerd zouden moeten worden op basis van hun dominante symptomen.^{79,122}

In ons onderzoek hanteren wij een dergelijke subgroep indeling niet. De osteopathische voorkennis is te gering om te veronderstellen dat bepaalde osteopathische interventies bij bepaalde subtypes meer of minder effect sorteren. Wij gaan op dit moment dan ook uit van een globale, holistische benadering van een homogene groep patiënten met een aantal centrale kenmerken. Hiermee volgen wij ook de richtlijn van Veldhuyzen van Zanten et al om een breed spectrum van patiënten in te sluiten zoals gedefinieerd door de Rome criteria en **geen onderscheid te maken in subcategorieën**. Dit zou namelijk de generaliseerbaarheid van het onderzoek niet ten goede komen en bovendien bestaat er in de tijd een aanzienlijke instabiliteit in de subgroepen.¹⁴⁴

4.5.4 INCLUSIE CRITERIA

Patiënten mogen uitsluitend in het onderzoek worden opgenomen wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- patiënten moeten exact voldoen aan de criteria voor een PDS volgens Manning en/of Rome II
- diagnostisch onderzoek heeft geen andere afwijkingen opgeleverd die de klachten van de patiënt kunnen verklaren
- patiënt heeft schriftelijk toegestemd voor deelname aan het onderzoek
- leeftijd tussen 18 en 75 jaar
- het begrip en uitdrukkingsvermogen van de patiënt in de nederlandse taal is, zowel mondeling als schriftelijk, van een behoorlijk niveau
- buikpijn of onbehagen in de buik is minstens 3 dagen per week aanwezig

4.5.5 EXCLUSIE CRITERIA

Bij één of meer van de volgende criteria mag de patiënt niet deelnemen:

- leeftijd onder de 18 jaar of boven de 75 jaar
- zwangerschap of borstvoeding
- aanwezigheid van een organische aandoening die verantwoordelijk geacht kan worden voor de PDS symptomen
- aanwezigheid van een gediagnostiseerde psychiatrische stoornis
- aanwezigheid van een kwaadaardige ziekte
- patiënten die al eerder hebben deelgenomen aan dit onderzoek
- wanneer het onwaarschijnlijk is dat de patiënt zich zal houden aan het protocol
- dagelijkse inname van meer dan 10 eenheden alcohol
- een verleden van chirurgische ingrepen aan de tractus gastrointestinalis. Appendectomie, herniotomie, haemorrhoidectomie en hysterectomie zijn geen exclusie criteria.

4.5.6 DIAGNOSE PDS

De diagnose PDS wordt gesteld door de maagdarmlieverarts op basis van de symptomatologie en na uitsluiting van organische aandoeningen die verantwoordelijk geacht kunnen worden voor de klachten. Diagnostisch onderzoek heeft dus geen histologische, biochemische en/of structurele afwijkingen opgeleverd.

Alle patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zijn geselecteerd op grond van de internationale diagnostische consensuscriteria volgens Manning en/of Rome II.

4.5.6.1 MANNING CRITERIA

1. abdominale pijn die vermindert bij defaecatie
2. slappere stoelgang bij optreden van pijn
3. frequentere stoelgang bij optreden van pijn
4. opgezette buik

5. slijm bij de ontlasting
6. gevoel van incomplete lediging na defaecatie

4.5.6.2 ROME II CRITERIA

Gedurende tenminste twaalf weken, die niet aaneengesloten hoeven te zijn, in de voorafgaande twaalf maanden een ongemak of pijn in de buik met twee van de drie kenmerken:

1. verminderend bij defaecatie; **en/of**
2. aanvang verbonden met een verandering in stoelgang frequentie; **en/of**
3. aanvang verbonden met een verandering in consistentie van de faeces

De volgende symptomen ondersteunen cumulatief de diagnose PDS:

- abnormale frequentie van stoelgang (meer dan drie maal per dag of minder dan drie maal per week)
- abnormale vorm van de ontlasting (klonterig/hard of week/waterig)
- abnormale passage van ontlasting (persen, aandrang of gevoel van onvolledige lediging)
- slijm bij de ontlasting
- opgezette buik of opgeblazen gevoel in de buik

4.6 PLAATS EN TIJD VAN HET ONDERZOEK

Het onderzoek vindt plaats op 2 locaties, namelijk enerzijds het Maaslandziekenhuis, afdeling gastroenterologie te Sittard en anderzijds de praktijk voor osteopathie van de onderzoeker te Schinveld. Onder verantwoordelijkheid van de aan het onderzoek deelnemende maagdarmleverarts vindt in het Maaslandziekenhuis recrutering en diagnosestelling van de proefpersonen plaats. Bovendien draagt de maagdarmleverarts zorg voor het invullen van de case record form, de randomisatie procedure, uitvoering van de standaard behandeling en de follow up van de proefpersonen. De voor osteopathie gerandomiseerde patiënten worden behandeld door de osteopaat-onderzoeker in zijn praktijk voor osteopathie te Schinveld.

Na randomisatie duurt het onderzoek voor elke patiënt een half jaar. De tijdsduur van het totale onderzoek is afhankelijk van de snelheid van instroom van patiënten. Naar schatting zal de studie, inclusief analyse van alle gegevens, ongeveer vijftien maanden in beslag nemen.

4.7 RANDOMISATIE PROCEDURE

De onderzoeker heeft veertig kaarten genomen en deze verdeeld in twintig kaarten met de vermelding “standaard behandeling” en twintig met “osteopathie behandeling”. Deze kaarten zijn flink door elkaar geschud en in veertig ondoorzichtige enveloppen gestopt die zorgvuldig zijn dichtgeplakt. Ook deze enveloppen zijn weer veelvuldig door elkaar geschud waarna ze zijn genummerd van

één tot en met veertig en op een stapel gelegd. Deze stapel enveloppen is overhandigd aan de maagdarmlieverarts die bij elke ingesloten patiënt een envelop trekt. Het nummer van de envelop correspondeert met de volgorde van binnenkomst. De eerste patiënt krijgt envelop nummer één, de tweede patiënt envelop nummer twee enzovoorts. Zo de volgorde van binnenkomst van patiënten reeds toevallig verloopt, kunnen osteopaat en maagdarmlieverarts beiden geen weet hebben van de inhoud van de envelop. Op deze wijze vindt verdeling van de proefpersonen over beide behandelgroepen volledig volgens “loting” en dus op basis van toeval plaats.

4.8 SOORTEN INTERVENTIE

4.8.1 STANDAARD BEHANDELING

De voor reguliere behandeling gerandomiseerde patiënt wordt volgens de momenteel geldende standaard behandeld door de maag-darm-leverartsen van het Maaslandziekenhuis te Sittard. Er zijn drie controle bezoeken op de polikliniek gepland, telkens één, drie en zes maanden na randomisatie, voor het evalueren en eventueel bijstellen van de ingestelde behandeling.

De keuze van de therapie zal afhankelijk zijn van het type patiënt en van de ernst en frequentie van de symptomen. In ieder geval kunnen de volgende maatregelen genomen worden:

- **Uitleg en geruststelling** naar de patiënt toe.
- **Adviezen** met betrekking tot leefstijl en voeding. De patiënt dient te zorgen voor voldoende vochtinname en lichaamsbeweging. Verder wordt de patiënt aangeraden voldoende vezelrijke voeding tot zich te nemen.
- **Medicamenteuze therapie.**
Indien **obstipatie** als dominant symptoom optreedt en conservatieve maatregelen geen baat hebben, kunnen synthetische vezels aan de voeding worden toegevoegd. Niet zelden zal hierbij gekozen worden voor psyllium vezels (metamucil), die een volume-vergroterende en dus laxerende werking hebben.
Als **diarree** op de voorgrond treedt en een onaanvaardbaar hinderlijke situatie voor de patiënt oplevert, is loperamide het middel van keuze.
Bij voornamelijk **pijn en krampen** kunnen spasmolytica voorgeschreven worden. Hierbij komt vooral het middel mebeverine in aanmerking.
In geval van **zeer ernstige pijnverschijnselen**, niet tot onvoldoende reagerend op bovenstaande maatregelen, wordt een poging gewaagd met een antidepressivum, zoals bijvoorbeeld amitriptyline.

4.8.2 OSTEOPATHIE BEHANDELING

4.8.2.1 BLACK BOX METHODE

De osteopathische interventie wordt uitgevoerd door de osteopaat-onderzoeker vanuit de praktijk voor osteopathie te Schinveld. Elke patiënt krijgt vijf osteopathie behandelingen met een frequentie van één keer per twee á drie weken.

De therapie bestaat uit een totale, individuele osteopathische behandeling op basis van de zogenaamde “black box” methode. Er zijn geen relevante gegevens bekend uit fundamenteel osteopathisch onderzoek die een aanwijzing geven welke osteopathische dysfuncties van belang zouden zijn voor het ontstaan van PDS. Bovendien wordt de aandoening gekenmerkt door een zeer gevarieerd klachtenpatroon. Zo komen obstipatie en diarree beiden voor. Maar ook bijvoorbeeld rugklachten en hoofdpijn zijn in de literatuur beschreven. Op dit moment zijn er geen aanwijzingen dat aan een dergelijk gevarieerd klachtenpatroon een en hetzelfde mechanisme ten grondslag zou liggen. In dit stadium uitgaan van een standaard interventie zou het onderzoek te kort kunnen doen, doordat mogelijk een aantal zaken over het hoofd worden gezien. Om deze redenen is gekozen voor een black box benadering welke ook geadviseerd wordt door de Commissie Alternatieve Behandelwijzen. Volgens dit advies kan een behandelaar zijn patiënt behandelen volgens zijn eigen inzichten, maar wel overeenkomstig hetgeen aanvaard is binnen de desbetreffende beroepsgroep. In eerste instantie worden alleen de resultaten van de behandeling in de beschouwingen betrokken, zonder dat men zich verdiept in de mechanismen die deze resultaten teweeg hebben gebracht.⁵⁵ In de praktijk betekent dit dat de osteopathische behandeling van persoon tot persoon kan verschillen, afhankelijk van de individueel gevonden osteopathische dysfuncties. De kunst bestaat uit het opsporen en normaliseren van dysfuncties die in het individuele geval verantwoordelijk geacht kunnen worden voor het ontstaan van de PDS klachten. Er is dus op voorhand geen voorkeur voor bepaalde pariëtale, viscerale of craniële invalshoeken of specifieke behandeltechnieken.

De behandelend osteopaat houdt echter een nauwkeurige rapportage bij van alle relevante patiënt gegevens met betrekking tot anamnese, onderzoek en behandeling.

4.9 PROTOCOL

De voortgang van het hele onderzoek kan in de volgende fasen worden onderverdeeld.

4.9.1 PRÉ-INCLUSIE VISITE V₁

De potentiële proefpersoon bezoekt de polikliniek van de maagdarm-leverarts. Wanneer op grond van de anamnese en lichamelijk onderzoek de maagdarmleverarts de diagnose PDS vermoedt, informeert hij de patiënt over de pilot studie en vraagt hem/haar of hij bereid is als proefpersoon deel te nemen. Indien de patiënt akkoord gaat worden alle relevante gegevens vastgelegd in de case record form. De patiënt ontvangt vervolgens nadere schriftelijke informatie over het onderzoek. Tevens wordt hem gevraagd in dagboek nummer één zijn klachten dagelijks bij te houden tot aan het inclusie bezoek.

4.9.2 *RUN-IN PERIODE*

Deze periode van twee weken is nodig om de diagnose PDS te verifiëren middels alle gebruikelijke diagnostische onderzoeken die nodig zijn voor het uitsluiten van onderliggende pathologieën. Te denken valt onder andere aan routine bloed analyse, onderzoek van de ontlasting, echografie, coloscopie, colon inloop, rectosigmoidoscopie, lactose tolerantie test.

Iedere patiënt houdt in deze periode zijn dagboek bij waarin alle klachten dagelijks worden gescoord, bedoeld als baseline zelf-evaluatie. Minimaal moet de patiënt dit zeven dagen achter elkaar dagelijks ingevuld hebben. Een eventuele coloscopie of coloninloop met rectosigmoidoscopie mag niet worden uitgevoerd tijdens de zeven dagen dat de patiënt het pre-inclusie dagboek bijhoudt.

4.9.3 *INCLUSIE VISITE V₀*

Deze vindt plaats zeven tot veertien dagen na het pre-inclusie bezoek.

De patiënt levert dagboek nummer één in en dit moet correct en gedurende minimaal vijf van de zeven opeenvolgende dagen van de run-in periode zijn ingevuld.

Wanneer de onderzoeksuitslagen negatief zijn en er geen afwijkingen zijn gevonden, wordt de diagnose PDS aan de patiënt medegedeeld.

Indien de patiënt wenst deel te nemen aan het onderzoek geeft hij hiervoor schriftelijk toestemming door ondertekening van het toestemmingsformulier (informed consent). Opnieuw wordt de case record form ingevuld. Na evaluatie van alle in- en exclusie criteria wordt de randomisatie procedure toegepast en wordt de patiënt geselecteerd voor óf de standaardbehandeling óf de osteopathische behandeling. De patiënt moet de PDSAI en de vragenlijst met betrekking tot de levenskwaliteit invullen en tevens ontvangt hij dagboek nummer twee voor het wekelijks bijhouden van zijn klachten. Patiënten uit de groep met standaard behandeling krijgen een controle bezoek op de polikliniek met beoordeling van de klachten op één, drie en zes maanden na randomisatie. De voor osteopathie gerandomiseerde patiënten krijgen hun eerste controle bezoek bij de behandelend osteopaat, ten tijde van de tweede osteopathie behandeling. De vervolg controles vinden weer plaats op de polikliniek, drie en zes maanden na randomisatie.

4.9.3.1 STANDAARDBEHANDELING

De voor de standaardbehandeling gerandomiseerde patiënt wordt op de gebruikelijke manier door de maagdarmlieverarts behandeld. Na één maand, gedurende welke dagboek nummer twee wekelijks wordt bijgehouden, bezoekt de patiënt opnieuw de polikliniek (visite V_1).

4.9.3.2 OSTEOPATHISCHE BEHANDELING

De maagdarmlieverarts geeft de gegevens van de voor osteopathie gerandomiseerde patiënten door aan de behandelend osteopaat. De osteopaat stuurt vervolgens de patiënt een brief met informatie over het verloop van de osteopathie behandeling. Dit schrijven bevat tevens een brochure over osteopathie en een speciaal voor dit onderzoek opgestelde vragenlijst voor het verzamelen van relevante gegevens ten aanzien van de klachten van de patiënt. De patiënt wordt verzocht de ingevulde vragenlijst binnen een week terug te sturen. Daarna wordt telefonisch een afspraak gemaakt voor de eerste osteopathie behandeling die gepland staat in de tweede of derde week na randomisatie.

De tweede behandeling vindt ongeveer drie weken later plaats. Hierbij neemt de osteopaat dagboek nummer twee in ontvangst en overhandigt hij dagboek nummer drie. Tevens vult de osteopaat een gedeelte van de case record form in en beantwoordt de patiënt de kwaliteit van leven vragenlijst. De derde, vierde en vijfde behandeling vinden steeds twee of drie weken later plaats. Vóór het tweede controle bezoek op de polikliniek (drie maanden na randomisatie) kunnen in principe al drie of vier osteopathische behandelingen plaats hebben gevonden. De osteopaat legt alle relevante onderzoeks- en behandelgegevens vast in een rapportage.

4.9.4 EERSTE CONTROLE VISITE V_1

Uitsluitend patiënten uit de groep met standaardbehandeling komen, één maand na randomisatie, op controle bij de maagdarmlieverarts. Hier worden de klachten geëvalueerd en eventuele bijsturing van de standaardbehandeling vindt plaats. De case record form wordt opnieuw ingevuld. Dagboek twee wordt ingeleverd en dagboek drie wordt uitgereikt. De kwaliteit van leven vragenlijst wordt ingevuld en er wordt een afspraak gemaakt voor een tweede controle bezoek, drie maanden na randomisatie.

4.9.5 TWEEDE CONTROLE VISITE V_2

Deze vindt wederom plaats op de polikliniek, drie maanden na randomisatie, en geldt voor beide onderzoeksgroepen. Opnieuw vindt evaluatie van de klachten plaats via

invullen van de case record form. Dagboek drie wordt ingeleverd en dagboek vier wordt overhandigd. Zowel de kwaliteit van leven vragenlijst als de PDSAI moeten worden ingevuld en er volgt een afspraak voor het derde en laatste controle bezoek, zes maanden na randomisatie.

4.9.6 DERDE CONTROLE VISITE V₃

Deze wordt voor beide onderzoeksgroepen uitgevoerd op de polikliniek, zes maanden na randomisatie. Dagboek vier wordt ingeleverd en de case record form, de PDSAI en de kwaliteit van leven vragenlijst worden voor de laatste keer ingevuld.

4.10 UITKOMSTMATEN

Een groot probleem bij PDS trials is het ontbreken van consensus over hoe de effectiviteit van een interventie nu het beste gemeten kan worden. Natuurlijk gaat het erom een bepaalde verandering vast te leggen tussen begin- en eindpunt en hier ligt al gelijk de moeilijkheid. De variabiliteit van symptomen tussen de verschillende patiënten is zeer groot en de klachten variëren in intensiteit van mild en niet frequent tot ernstig en continu. Verder heeft men niet de beschikking over fysiologische parameters die men objectief kan meten. Dit betekent dat vrijwel uitsluitend de patiënt zelf kan beoordelen of een behandeling resultaat oplevert of niet. Gezien de invloed die de klachten hebben op het leven van de PDS patiënt zou een beoordeling van de werkzaamheid van een behandeling niet alleen gericht moeten zijn op de ernst van de symptomen behorend bij de aandoening, maar ook de invloed op de kwaliteit van leven moeten meten.¹⁴⁴ De beoordeling van de ernst van de symptomen kan dan op een specifieke wijze geschieden zoals bijvoorbeeld het scoren van buikpijn, opgeblazen gevoel, slijm bij de ontlasting etc. Gegeven de brede variabiliteit waarin symptomen het meest hinderlijk zijn voor individuele PDS patiënten, kan het ook aantrekkelijk zijn om niet-specifieke eindpunten te hanteren, waarbij de patiënt op een globale manier de ernst van zijn typische symptomen scoort.¹⁰¹ Het blijkt namelijk dat niet iedereen dezelfde symptomen als meest hinderlijk ervaart. In een onderzoek gaf ongeveer 27% pijn aan als meest hinderlijk symptoom, 24% opgeblazen gevoel en 22% gasvorming.⁸⁶ Hiermee lijkt het concept van een adequate verlichting van symptomen als eindpunt voor klinisch onderzoek bij PDS⁸⁸ plausibel.

Uitgangspunt in onze studie is, dat een beoordeling van het effect van de behandeling bij voorkeur plaatsvindt door de patiënt zelf.¹⁴⁴ Gelet op het voorgaande hebben wij als primaire uitkomstmaten gekozen voor zowel de verandering van een aantal specifieke symptomen die gescoord worden in een symptomen dagboek, als ook een evaluatie van de levenskwaliteit van de patiënt. Als secundaire uitkomstmaten gelden de PDSAI en een globale beoordeling door de patiënt zelf van verbetering of verslechtering van zijn algemene klachten.

4.10.1 PRIMAIRE UITKOMSTMATEN

Ofschoon in het protocol verschillende momenten zijn ingebouwd waarop de maagdarmleverarts of osteopaat de klachten van de patiënt scoort, worden de resultaten hiervan niet meegenomen in de uiteindelijke beoordeling of de therapie succesvol is of niet. De patiënt zelf is de uiteindelijke effectbeoordelaar.

4.10.1.1 SYMPTOMEN DAGBOEK

In ons onderzoek maken wij gebruik van een viertal dagboeken waarin de patiënt gevraagd wordt een aantal van zijn klachten bij te houden.

Dagboek één wordt gebruikt tijdens de run-in periode en moet dagelijks door de patiënt worden ingevuld. De gegevens uit dit dagboek zijn bedoeld als baseline evaluatie van de symptomen op het moment dat nog geen behandeling heeft plaatsgevonden, maar dienen tevens als mogelijke exclusie criteria. Als teken van coöperatie wordt namelijk van de patiënt verwacht dat hij gedurende de minimaal zeven dagen durende run-in periode tenminste op vijf dagen zijn dagboek heeft ingevuld. Bovendien moet de buikpijn minimaal drie dagen aanwezig en van een tenminste matige intensiteit zijn geweest. Vanaf het inclusie bezoek wordt gebruik gemaakt van dagboeken twee, drie en vier. Deze dienen allemaal wekelijks te worden ingevuld.

In de dagboeken wordt de aanwezigheid en intensiteit van een negental veelvuldig bij PDS voorkomende symptomen gemeten op een vijf-punts Likert schaal door middel van de volgende ordinale variabelen:

- Afwezig
- Licht
- Matig
- Ernstig
- Zeer ernstig

De volgende symptomen worden door de patiënt geëvalueerd:

- Buikpijn
- Krampen in de buik
- Rommelingen in de buik
- Diarree
- Obstipatie
- Gevoel van achterblijven van ontlasting
- Opgeblazen gevoel
- Slijm bij de ontlasting
- Winderigheid

4.10.1.2 KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST

Bij veel chronische aandoeningen is de kwaliteit van leven belangrijk voor de patiënt en in sommige gevallen belangrijker dan de ziekte zelf. Vanuit klinisch standpunt kunnen bovendien twee patiënten met dezelfde graad van aandoening toch een verschillende kwaliteit van leven hebben.⁵⁶

Ook PDS heeft nadelige psychosociale consequenties voor de kwaliteit van leven. Zo is bij personen met PDS veel meer sprake van beperkingen en afwezigheid op het werk dan bij personen zonder PDS en dit geldt nog meer voor diegenen die artsen bezoeken.³¹

In veel gevallen heeft PDS een substantiële vermindering van de levenskwaliteit van de patiënten tot gevolg. Om deze levenskwaliteit te kunnen meten en verandering ervan ten gevolge van een bepaalde interventie vast te stellen maken wij gebruik van een speciaal voor PDS ontwikkeld meetinstrument, namelijk de IBSQOL 2000.⁵⁶ Dit aandoeningsspecifieke onderzoekspakket is ontwikkeld door onderzoekers van Glaxo Wellcome in samenwerking met onderzoekers van UCLA School of Medicine's Division of Digestive Diseases. Het betreft een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst die door de patiënt zelf kan worden ingevuld. De validiteit en betrouwbaarheid van de IBSQOL is aangetoond in een grootschalig onderzoek.⁶¹ In de vragenlijst moeten dertig vragen worden beantwoord die verdeeld zijn over de volgende negen aspecten van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit die vooral bij PDS van belang zijn:

- Emotioneel
- Mentaal
- Slaap
- Energie
- Lichamelijk functioneren
- Eetgewoonten
- Sociale activiteiten
- Belangrijkste bezigheden
- Sexuele omgang

Bij alle items wordt de patiënten gevraagd om te evalueren hoe zij zich hebben gevoeld in de voorafgaande vier weken. De vragenlijst wordt gedurende het onderzoek in totaal vier keer door elke patiënt ingevuld.

Op basis van de gegeven antwoorden kunnen ruwe schaal scores berekend worden die kunnen worden omgezet naar percentuele scores. Zo kan de kwaliteit van leven in maat en getal worden uitgedrukt. Een hogere waarde op een schaal geeft een positieve uitslag weer en een lagere waarde een negatieve uitslag. Dus hoe meer punten er gescoord worden, hoe beter de kwaliteit van leven van de patiënt is.

4.10.2 SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN

Een analyse van de werkzaamheid van beide interventies, osteopathie of standaard behandeling, zal primair geschieden op basis van de gegevens die voortkomen uit de primaire uitkomstmaten. De beoordeling van de effectiviteit kan echter op meerdere fronten plaatsvinden, hetgeen ons ertoe gebracht heeft twee eindpunt criteria toe te

voegen. Door de verschillende resultaten uiteindelijk met elkaar te vergelijken kan worden gezien of er enige samenhang bestaat tussen de primaire en secundaire uitkomst maten.

4.10.2.1 PDSAI

De Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) is een internationaal gevalideerde meetmethode die gebruikt kan worden bij klinisch onderzoek naar functionele darmaandoeningen, voor zowel selectie van patiënten als het in de tijd volgen van de klinische uitkomst als reactie op een interventie.^{38,32} De Prikkelbare Darm Syndroom Activiteit Index (PDSAI) is een aanpassing van deze FBDSI, ten behoeve van het kwantificeren van de ernst van de PDS klachten.

In deze PDSAI worden steeds drie variabelen in maat en getal uitgedrukt en de som hiervan geeft de PDSAI weer. Op basis van de grootte van de numerieke index kan men de intensiteit van de PDS klachten weergeven als mild, matig of ernstig.

De PDSAI wordt voor elke patiënt in totaal drie keer ingevuld, namelijk tijdens het inclusie bezoek en bij het tweede en derde controle bezoek op de polikliniek.

Het zijn de volgende drie variabelen die steeds worden geëvalueerd:

- De mate van buikpijn vandaag, gescoord op een visueel analoge schaal
- Aanwezigheid van chronische buikpijn gedurende tenminste zes maanden
- Aantal keren bezoek aan de huisarts vanwege de buikklachten, in de afgelopen zes maanden

4.10.2.2 GLOBALE EFFECT BEOORDELING

Bij het eerste, tweede en derde controle bezoek wordt de patiënt gevraagd om te beoordelen of er, in vergelijking tot de inclusie visite, verslechtering of verbetering is opgetreden of dat de situatie ongewijzigd is. Het gaat hierbij niet om specifieke symptomen te evalueren, maar om een beeld te krijgen van een eventuele verandering van individuele maag-darm symptomen als gevolg van standaard of osteopathische interventie.

4.11 OVERIGE ONDERZOEKSMATERIALEN

Naast de hierboven beschreven uitkomstmaten worden nog de volgende instrumentaria gehanteerd.

4.11.1 CASE RECORD FORM (BIJLAGE)

In veel wetenschappelijke studies wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde “case record form”. Dit is een document dat is ontworpen om het onderzoeksprotocol uit te kunnen voeren volgens een standaard procedure. Het werken met een case record form biedt het grote voordeel dat de voortgang van het hele onderzoek controleerbaar is en dat zoveel mogelijk relevante informatie erin kan worden verzameld.

Ook in ons onderzoek hanteren wij voor elke geïnccludeerde PDS patiënt een dergelijke case record form. Vanwege de uitgebreidheid van dit document hebben wij het als apart boekwerk bijgevoegd.

De volgende gegevens zijn in deze case record form terug te vinden:

- patiënt gegevens
- inclusie- en exclusie criteria
- medisch-chirurgische anamnese
- informatie met betrekking tot leefstijl, vitale tekens en klinisch onderzoek
- onderzoeks- en laboratorium gegevens
- medicatie gebruik
- evaluatie van PDS symptomen door de patiënt
- evaluatie van PDS symptomen door de onderzoeker
- evaluatie van andere maagdashymptomen
- evaluatie van symptomen, niet in het colon gelegen
- checklist protocol
- informed consent procedure
- randomisatie procedure
- beoordeling door de patiënt van de evolutie van zijn algemene maagdashymptomen in vergelijking tot inclusie bezoek
- rapportage van nadelige effecten
- formulier bij beëindiging van of uitval tijdens de studie

4.11.2 PATIËNTEN INFORMATIE

Bij elk wetenschappelijk onderzoek met mensen, dienen de aspirant-deelnemers adequaat geïnformeerd te worden over doel en opzet van het onderzoek, de te verwachten voordelen en eventuele risico's en ongemakken die deelname aan het onderzoek met zich kunnen meebrengen. Verder dient de vertrouwelijkheid van persoonlijke gegevens benadrukt te worden en dat de patiënt zich te allen tijde, zonder consequenties, uit het onderzoek kan terugtrekken.

Nadat de aspirant-deelnemer mondeling uitleg heeft gekregen, wordt hem het voor dit onderzoek opgestelde patiënten informatie formulier door de maagdashymptomenleverarts overhandigd. De patiënt heeft dan minimaal nog één week bedenktijd of hij wel of niet wil deelnemen.

Het patiënten informatie formulier is als onderzoeksmateriaal toegevoegd aan hoofdstuk vijf.

4.11.3 INFORMED CONSENT

Slechts op basis van juiste en relevante informatie kan de patiënt een weloverwogen besluit nemen om wel of niet deel te nemen aan een medisch wetenschappelijk onderzoek. De hele procedure van informatieverstrekking en toestemming verlenen wordt aangegeven met “informed consent”. Als teken van informed consent tekent de aspirant-deelnemer een daartoe bestemd formulier.

Het toestemmingsformulier staat als onderzoeksmateriaal beschreven in hoofdstuk vijf.

4.11.4 BEGELEIDEND SCHRIJVEN PATIËNT

De voor osteopathie gerandomiseerde patiënten krijgen van de behandelend osteopaat een schrijven thuisgestuurd, vóór aanvang van de eerste osteopathie behandeling. Dit schrijven bevat een korte uitleg over de te volgen procedure. Tevens is een informatie brochure osteopathie en een vragenlijst, inclusief retour envelop, toegevoegd.

Een voorbeeld van dit begeleidend schrijven is terug te vinden in hoofdstuk vijf.

4.11.5 VRAGENLIJST PDS

De osteopathie patiënten wordt verzocht het toegezonden vragenformulier volledig in te vullen en binnen één week retour te zenden naar de behandelend osteopaat. De vragenlijst is opgesteld als een anamnese formulier voor het verzamelen van zoveel mogelijk relevante patiënten gegevens. Veelal is het voor de patiënt gemakkelijker om deze vragen thuis, in alle rust, te beantwoorden. De osteopaat kan zich zo optimaal voorbereiden op de eerste behandeling, waarbij het formulier besproken zal worden met de patiënt.

De vragenlijst is bijgevoegd in hoofdstuk vijf.

4.12 ORGANISATIE VAN HET ONDERZOEK

4.12.1 VERANTWOORDELIJKHEDEN

De organisatie van het gehele onderzoek ligt in handen van de osteopaat-onderzoeker. Hij is belast met een correcte toepassing van het protocol, voorziet de maagdarmlieverarts van de benodigde onderzoeksmaterialen en onderhoudt regelmatig contact met hem over de voortgang van het onderzoek.

De maagdarmlieverarts is verantwoordelijk voor werving van deelnemers die zich aanmelden op de eigen polikliniek of op die van collegae-internisten. Verdere uitvoering van het onderzoek vindt plaats conform protocol, zoals beschreven in de case record form.

4.12.2 DATAVERZAMELING

Alle data die worden verzameld op de polikliniek worden in eerste instantie aldaar, op veilige en afgesloten wijze, opgeborgen. Het betreft hier de case record form, kwaliteit van leven lijsten, dagboeken, PDSAI's en toestemmingsformulieren.

De onderzoeksgegevens van de behandelend osteopaat worden door hem in bewaring gehouden, zijnde de vragenlijst PDS, dagboek twee, één kwaliteit van leven vragenlijst, een gedeelte van de case record form en eigen onderzoeks- en behandelrapportages.

Na afloop van het onderzoek, dus een half jaar na randomisatie, worden alle individuele patiënt gegevens door de osteopaat gebundeld en door hem in bewaring gehouden ten behoeve van de uiteindelijke analyse.

4.13 STATISTISCHE ANALYSE

Als primaire uitkomstmaten gelden de symptoomdagboeken en de kwaliteit van leven vragenlijst.

De verschillen tussen de twee behandelingsgroepen zullen met behulp van de chi-kwadraat test worden getoetst. Een p-waarde kleiner dan 0,05 wordt als statistisch significant beschouwd. De patiënt wordt met name als zijn eigen controle gebruikt. Daarnaast zal groepsanalyse plaatsvinden, waarbij gebruik gemaakt zal worden van de t-test.

Gestreefd wordt om uitvallers na zes maanden toch te benaderen voor evaluatie van hun klachten. Patiënten die tijdens follow-up uitvallen worden beoordeeld volgens intention-to-treat principe.

4.14 ETHISCHE OVERWEGINGEN

4.14.1 RELEVANTIE VAN HET ONDERZOEK

Als men kijkt naar de grote hoeveelheid klinisch onderzoek dat reeds verricht wordt op het gebied van PDS, kan men zich afvragen wat een osteopathische effectstudie hier nog aan toe te voegen heeft.

PDS komt echter wereldwijd veel voor binnen alle settings van de gezondheidszorg. Niet alleen is het voor het individu een vervelende chronische aandoening met een sterk negatieve beïnvloeding van de levenskwaliteit. Ook de zorg voor deze patiënten brengt hoge kosten voor de gemeenschap met zich mee, zowel direct vanwege de uitgaven voor medische diagnostiek en behandeling als ook indirect in verband met uitval op het werk. Toch is er nog steeds geen goede en adequate behandeling met een blijvend effect voorhanden. Het werkelijk effect van diverse behandelvormen is nog altijd omstreden. Voor het vinden van betere oplossingen voor deze aandoening is dus verdergaand onderzoek absoluut noodzakelijk, waardoor deze effectiviteitsstudie beschouwd kan worden als een relevant onderzoek zowel in medisch, sociaal als maatschappelijk opzicht.

4.14.2 ETHISCHE DILEMMA'S EN RISICO'S

Bij het gebruik van mensen voor wetenschappelijk onderzoek zal steeds een zorgvuldige afweging gemaakt moeten worden of het te verwachten voordeel opweegt tegen de eventuele nadelen of risico's die het onderzoek voor een deelnemer met zich meebrengt. Wanneer het een gerandomiseerd onderzoek betreft, komt daar nog eens bij, dat slechts het toeval en niet de arts of de patiënt beslist wie welke therapie krijgt en dit druist in tegen een fundamentele kwestie, namelijk het naar beste inzicht en vermogen behandelen en behandeld worden.¹⁴² Tevens werpt zich de vraag op of het verantwoord is om een patiënt een potentieel werkzaam middel te onthouden.

De huidige standaardbehandeling van PDS is matig succesvol, veelal gericht tegen bepaalde symptomen en kent in het geval van farmacologische interventie nogal wat bijwerkingen. Het werkelijke effect is nog steeds omstreden. Dit betekent dat in ons onderzoek zeker geen sprake is van het de patiënt onthouden van een werkzame therapie in de vorm van de standaardbehandeling. Integendeel, ons onderzoek beoogt juist deze patiënten groep een beter perspectief te bieden dan de standaard interventie.

Wat betreft de risico's en nadelen voor de patiënt kan men stellen dat deze te verwaarlozen zijn. De osteopathie behandeling bestaat uit handgrepen zoals deze gewoonlijk worden toegepast binnen de beroepsgroep. Uit een publicatie over de veiligheid van osteopathie kan men opmaken, dat er in de literatuur weliswaar weinig duidelijkheid bestaat over complicaties ten gevolge van osteopathisch handelen, maar dat ernstige bijwerkingen zeer zeldzaam lijken te zijn.¹⁴⁰ Naast eventuele tijdelijke reacties die normaal kunnen voorkomen als antwoord op de ingestelde behandeling, zijn de gebruikte technieken van dien aard dat geen ernstige onverdraagzaamheden of bijwerkingen te verwachten zijn. Mocht onverhoopt toch een nadelig effect voor de patiënt optreden, dan is voor een dergelijke situatie in het protocol voorzien. In de case record form worden nadelige effecten als gevolg van de

behandeling op regelmatige tijdstippen geëvalueerd en bij positieve beoordeling hiervan wordt een “nadelige effecten formulier” ingevuld.

4.14.3 MEDISCH ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE

De huidige wetgeving ziet erop toe dat elk mensgebonden onderzoek aan alle hiervoor geldende richtlijnen voldoet, teneinde de rechten en veiligheid van deelnemende proefpersonen optimaal te garanderen. Een en ander is geregeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) waarvan de uitvoering berust bij de Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC). Deze commissie heeft tot taak elk onderzoeksprotocol te onderwerpen aan een scherpe toetsing. Niet alleen worden het doel, de relevantie en de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek beoordeeld, ook de risico's en voordelen voor de patiënt worden afgewogen en gecontroleerd wordt of aan alle eisen is voldaan met betrekking tot de verplichte informatie voorziening naar de patiënt.

Ook ons onderzoek is eind november 2001, via het indienen van het Aanmeldingsformulier medisch wetenschappelijk onderzoek, ter goedkeuring voorgelegd aan de METC Orbis medisch en zorgconcern van het Maaslandziekenhuis te Sittard. Deze commissie heeft op 17 oktober 2002 overwogen dat aan alle voorwaarden is voldaan en een positief oordeel uitgebracht voor uitvoering van het onderzoek. Tevens heeft de commissie geoordeeld dat het onderzoek naar zijn aard zonder enig risico is, waardoor de onderzoeker ontheven is van de plicht tot het afsluiten van een verzekering voor de proefpersonen in de zin van de WMO.

5

ONDERZOEKS MATERIALEN

5.1 DAGBOEK ÉÉN

DIT DAGBOEK WORDT GEBRUIKT TIJDENS DE RUN-IN PERIODE EN MOET DAGELIJKS DOOR DE PATIËNT WORDEN INGEVULD.

GEMAKSHALVE IS VAN HET EIGENLIJKE SCORE FORMULIER SLECHTS ÉÉN EXEMPLAAR AFGEDRUKT.

DAGBOEK NR. 1 VOOR DE PATIËNT

Eerste 3 letters voornaam: ~~~

Eerste 3 letters achternaam: ~~~

Pre-inclusie letters: ~~~

Naam arts:

Adres:

.....

.....

BELANGRIJK

BRENG DIT BOEKJE MEE TERUG NAAR UW
ARTS, BIJ HET EERST VOLGENDE BEZOEK OP :

    ~~~ - ~~~ - ~~~  
dag           maand           jaar

## **Toelichting**

In deze vragenlijst wordt u gevraagd om **dagelijks** in te vullen welke klachten (symptomen) u die dag heeft gehad en met welke intensiteit.

Hiermee kunnen waardevolle gegevens worden verkregen voor de beoordeling van uw klachten behorend bij het “prikkelbaardarmsyndroom”.

De volgende symptomen worden gescoord.

- **buikpijn**
- **krampen in de buik**
- **rommelingen in de buik**
- **diarree**
- **obstipatie (verstopping)**
- **gevoel van achterblijven van ontlasting**
- **opgeblazen gevoel**
- **slijm bij de ontlasting**
- **winderigheid**

Beoordeling van de ernst (intensiteit) van uw klacht.

- Afwezig** : u heeft geen symptoom
- Licht** : symptoom is aanwezig, maar leidt niet tot ongemak
- Matig** : symptoom leidt tot ongemak, maar verstoort de dagelijkse activiteiten niet
- Ernstig** : symptoom verstoort de dagelijkse activiteiten
- Zeer ernstig** : symptoom verstoort de dagelijkse activiteiten in ernstige mate en/of vereist rust

Instructies voor het invullen

- Dit dagboekje a.u.b. iedere avond rond hetzelfde tijdstip invullen, bijv. voor het slapen gaan
- Vul steeds de datum in en omcirkel de dag
- Kruis altijd slechts één vakje aan !!!!!!!

Datum: 00 - 00 - 00  
zo dag maand jaar

omcirkel: ma di wo do vrij za

Geef de intensiteit aan van de volgende specifieke klachten (over afgelopen 24 uur)

BIJ ELK SYMPTOOM SLECHTS ÉÉN VAKJE AANKRUISEN !

Buikpijn	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Krampen in de buik	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Rommelingen in de buik	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Diarree	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Obstipatie	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Gevoel van achterblijven van ontlasting	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Opgeblazen gevoel	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Slijm bij de ontlasting	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Winderigheid	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
		Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			

## 5.2 DAGBOEKEN TWEE, DRIE EN VIER

Deze dagboeken worden gebruikt vanaf inclusie tot aan het einde van het onderzoek en moeten wekelijks, rond hetzelfde tijdstip, door de patiënt worden ingevuld.

Het score formulier is gemakshalve slechts één keer weergegeven.

Zoals vermeld op dagboek twee levert de osteopathie patiënt dit dagboek in bij de osteopaat, bij de tweede osteopathische behandeling. De patiënt met standaardbehandeling levert dit dagboek in bij de maagdarmarts, bij het eerste controle bezoek op de polikliniek.

Dagboeken drie en vier zijn identiek aan dagboek twee, met dit verschil dat ze uitsluitend worden ingeleverd op de polikliniek. Van deze dagboeken is geen voorbeeld weergegeven.

## DAGBOEK NR. 2 VOOR DE PATIËNT

Eerste 3 letters voornaam:           ≈≈≈

Eerste 3 letters achternaam:       ≈≈≈

Pre-inclusie letters:               ≈≈

Inclusie-nummer:                   ☺

Naam arts:           .....

Adres:               .....

### **BELANGRIJK**

BRENG DIT BOEKJE MEE TERUG NAAR UW ARTS, BIJ  
HET EERST VOLGENDE BEZOEK OP :

≈≈ - ≈≈ - ≈≈  
dag            maand           jaar

**ÓF**

INDIEN U OSTEOPATHISCH BEHANDELD WORDT,  
GEEFT U DIT BOEKJE AAN DE OSTEOPAAT, BIJ DE  
TWEEDE BEHANDELING .



## **Toelichting**

In deze vragenlijst wordt u gevraagd om **wekelijks** in te vullen welke klachten (symptomen) u die week heeft gehad en met welke intensiteit.

Hiermee kunnen waardevolle gegevens worden verkregen voor de beoordeling van uw klachten behorend bij het “prikkelbaardarmsyndroom”.

De volgende symptomen worden gescoord.

- **buikpijn**
- **krampen in de buik**
- **rommelingen in de buik**
- **diarree**
- **obstipatie (verstopping)**
- **gevoel van achterblijven van ontlasting**
- **opgeblazen gevoel**
- **slijm bij de ontlasting**
- **winderigheid**

Beoordeling van de ernst (intensiteit) van uw klacht.

- Afwezig** : u heeft geen symptoom
- Licht** : symptoom is aanwezig, maar leidt niet tot ongemak
- Matig** : symptoom leidt tot ongemak, maar verstoort de dagelijkse activiteiten niet
- Ernstig** : symptoom verstoort de dagelijkse activiteiten
- Zeer ernstig** : symptoom verstoort de dagelijkse activiteiten in ernstige mate en/of vereist rust

Instructies voor het invullen

- Dit dagboekje a.u.b. iedere week rond hetzelfde tijdstip invullen, bijvoorbeeld elke vrijdag avond.
- Vul steeds de datum in en omcirkel de dag
- Kruis altijd slechts één vakje aan !!!!!!!

Datum: 00 - 00 - 00  
zo dag maand jaar

omcirkel: ma di wo do vrij za

Geef de intensiteit aan van de volgende specifieke klachten (over de afgelopen week)

**BIJ ELK SYMPTOOM SLECHTS ÉÉN VAKJE AANKRUISEN !**

Buikpijn	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Krampen in de buik	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Rommelingen in de buik	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Diarree	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Obstipatie	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Gevoel van achterblijven van ontlasting	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Opgeblazen gevoel	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Slijm bij de ontlasting	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			
Winderigheid	<input type="checkbox"/>	Afwezig <input type="checkbox"/>	Licht <input type="checkbox"/>	Matig <input type="checkbox"/>	Ernstig <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Zeer ernstig <input type="checkbox"/>			

### 5.3 KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST

Deze vragenlijst wordt door iedere patiënt in totaal vier keer ingevuld, namelijk bij  $V_0$ ,  $V_1$ ,  $V_2$  en  $V_3$ .

# AANDOENINGSSPECIFIEKE VRAGENLIJST

**m.b.t.**

## PRIKKELBAARDAARMSYNDROOM

Deze vragenlijst is opgezet om iets te weten te komen over hoe uw algemene gezondheid en welzijn worden beïnvloed door uw Prikkelbaardarmsyndroom (buik, darmen) problemen. Neem a.u.b. enkele ogenblikken om deze vragenlijst in te vullen. Door een beter begrip te krijgen van de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) heeft op uw dagelijks leven, hopen wij u beter te kunnen behandelen in de toekomst.

### **OPMERKING**

Ook al is uw gezondheidstoestand de ene keer beter dan de andere keer, willen wij u toch verzoeken de volgende vragen slechts te beantwoorden met betrekking tot de **VOORAFGAANDE 4 WEKEN**.

---

**INCLUSIE NUMMER PATIËNT**    ☹

**DATUM**

☹ - ☹ - ☹

dag

maand

jaar

Hierna volgen vragen over uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten en hoe deze van invloed zijn op uw welzijn.

De volgende vragen hebben betrekking op hoe u zich IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN mogelijk heeft gevoeld door uw PDS. (SLECHTS ÉÉN ANTWOORD PER VRAAG AANKRUISEN).

1. Hoe vaak heeft u zich IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN ..... gevoeld door uw PDS.

**IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN**

ALTIID	VAAK	SOMS	ZELDEN	NOOIT					
1a. Boos over uw PDS				1	2	3	4	5	
1b. Niet zo gelukkig als gewoonlijk				1	2	3	4	5	
1c. Minder tevreden met uw leven				1	2	3	4	5	
1d. Ontevreden of gefrustreerd				1	2	3	4	5	

De volgende vragen hebben betrekking op andere manieren waarop uw PDS uw gevoel IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN mogelijk heeft beïnvloed. (SLECHTS ÉÉN ANTWOORD PER VRAAG AANKRUISEN).

2. Hoe vaak heeft u zich IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN ..... gevoeld door uw PDS.

IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

Nooit	Zelden	Soms	Vaak	Meestal	Altijd					
2a. Nerveuzer dan gewoonlijk				1	2	3	4	5	6	
2b. Bezorgd				1	2	3	4	5	6	
2c. Ontmoedigd en ongelukkig				1	2	3	4	5	6	
2d. Overstuur (bijv. huilen of bijna in tranen)				1	2	3	4	5	6	

De volgende vragen hebben betrekking op de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten hebben gehad op uw slaap IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN.

**IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN**

Elke nacht	De meeste nachten	Sommige nachten	Een paar nachten	Geen enkele					
3. Hoeveel nachten heeft u, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, moeite gehad om in slaap te vallen vanwege uw PDS? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)					1	2	3	4	5
4. Hoeveel nachten bent u, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, 's nachts wakker geworden vanwege uw PDS? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)					1	2	3	4	5

5. Hoe vaak bent u, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, 's ochtends eerder wakker geworden dan gewoonlijk vanwege uw PDS? (SLECHTS ÉÉN ANTWOORD AANKRUISEN)

- 1) Elke morgen
- 2) De meeste morgens
- 3) Sommige morgens
- 4) Een paar morgens
- 5) Helemaal niet

De volgende vragen hebben betrekking op de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, hebben gehad op de hoeveelheid energie die u heeft.



**IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN**

Elke dag	De meeste dagen	Sommige dagen	Een paar dagen	Nooit					
6. Hoe vaak heeft u zich, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, emotioneel uitgeput en vermoeid gevoeld vanwege uw PDS? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)					1	2	3	4	5
7. Hoe vaak heeft u zich, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, lichamelijk uitgeput en vermoeid gevoeld vanwege uw PDS? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)					1	2	3	4	5

De volgende vragen hebben betrekking op de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, hebben gehad op uw vermogen om uw normale dagelijkse activiteiten uit te voeren. (PER VRAAG SLECHTS ÉÉN ANTWOORD AANKRUISEN).

8. In hoeverre hebben uw PDS problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, uw ..... beperkt of verminderd?

IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

Helemaal niet beperkt	Een beetje beperkt	Enigszins beperkt	Zwaar beperkt	Volledig beperkt	Ik zou dit sowieso niet doen				
8a. <u>Inspannende</u> lichamelijke activiteit (zoals hardlopen)			1	2	3	4	5	6	
8b. <u>Middelmatige</u> lichamelijke activiteit (zoals een paar trappen oplopen, het dragen van boodschappen of een kilometer wandelen)			1	2	3	4	5	6	
8c. <u>Lichte</u> lichamelijke activiteit (zoals stofzuigen of het lopen van één trap)			1	2	3	4	5	6	

De volgende vragen hebben betrekking op de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, hebben gehad op uw eetgewoonten.

IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

Nooit	Zelden	Soms	Vaak	Meestal	Altijd						
9. Hoe vaak heeft u IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, vanwege uw PDS, <u>NIET</u> gegeten op het moment dat u honger had? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)						1	2	3	4	5	6
10. Hoe vaak heeft u IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, vanwege uw PDS, een bepaald soort eten of drinken vermeden? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)						1	2	3	4	5	6
11. Hoe vaak, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, trok voedsel u niet aan vanwege uw PDS? (SLECHTS <u>ÉÉN</u> ANTWOORD AANKRUISEN)						1	2	3	4	5	6

De volgende vragen hebben betrekking op hoe vaak uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, invloed hebben gehad op uw normale sociale activiteiten. (SLECHTS EÉN ANTWOORD AANKRUISEN).

12. Hoe vaak heeft u vanwege uw PDS .....

IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

ALTIJD	VAAK	SOMS	ZELDEN	NOOIT					
12a. Zich ongemakkelijk gevoeld tijdens sociale of familie-activiteiten.					1	2	3	4	5
12b. Bepaalde sociale activiteiten vermeden omdat er geen toiletten in de buurt waren.					1	2	3	4	5
12c. Zich bezorgd gemaakt dat uw PDS u misschien in verlegenheid zou brengen tijdens sociale activiteiten.					1	2	3	4	5
12d. Het gevoel gehad dat uw PDS sociale of vrijetijdsactiviteiten van iemand anders in de weg stond.					1	2	3	4	5

De volgende vragen hebben betrekking op het effect dat PDS heeft op uw belangrijkste bezigheid. Met uw belangrijkste bezigheid wordt uw baan of onderneming bedoeld, naar school gaan, het huishouden doen of klusjes doen in en om het huis.

Zet een kruisje om aan te geven in hoeverre u het eens bent met de volgende stellingen over hoe uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, van invloed zijn geweest op het werk samenhangend met uw belangrijkste bezigheid. (PER VRAAG SLECHTS EÉN ANTWOORD AANKRUISEN).

IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

Ze er mee eens	Mee eens	Neutraal	Mee oneens	Ze er mee oneens					
13. Mijn PDS heeft invloed gehad op mijn vermogen om mijn werk/belangrijkste bezigheid met succes uit te oefenen.					1	2	3	4	5
14. Ik heb minder van mijn werk (of belangrijkste bezigheid) gedaan gekregen vanwege mijn PDS.					1	2	3	4	5
15. Bepaald werk (of belangrijkste bezigheden) heb ik vermeden vanwege mijn PDS.					1	2	3	4	5
16. Mijn PDS is van invloed geweest op hoe goed ik mijn baan/belangrijkste bezigheid heb uitgeoefend					1	2	3	4	5

De volgende vragen hebben betrekking op de invloed die uw Prikkelbaardarmsyndroom (PDS) problemen en/of klachten, IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN, hebben gehad op uw gewone seksuele omgang.

17. Bent u in de afgelopen 4 weken seksueel actief geweest?

13 JA

23 NEE



IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN

Altijd	Vaak	Soms	Zelden	Nooit						
17a. Heeft uw PDS uw seksuele activiteiten verstoord?					1	2	3	4	5	
17b. Heeft u seksuele activiteiten vermeden vanwege uw PDS?					1	2	3	4	5	
17c. Zijn uw seksuele ervaringen minder bevredigend geweest als gevolg van uw PDS?					1	2	3	4	5	

## 5.4 PDSAI

Deze wordt voor elke patiënt in totaal drie keer ingevuld.

De hoogte van de PDSAI score geeft de mate van ernst van de klachten weer, ingedeeld in mild, matig en ernstig.

Een score van  $\leq 36$  betekent dat de klachten **mild** van aard zijn.

Een score **tussen 37 en 110** geeft een **matige** aandoening weer.

Een score  $\geq 111$  betekent dat de klachten **ernstig** van aard zijn.

# PRIKKELBARE DARM SYNDROOM AKTIVITEIT INDEX ( PDSAI )

INCLUSIENUMMER PATIËNT ≡≡

DATUM ≡≡ - ≡≡ - ≡≡

Item	Score	x	Factor	=	Subtotaal
<p><b>1. Plaats op onderstaande lijn een verticale streep om de mate van buikpijn aan te geven die u vandaag heeft.</b></p> <p>geen(0) _____ (100)zeer ernstig</p>			≡ X 1		≡
<p><b>2. Diagnose van chronische functionele buikpijn</b> ( intermitterende of continue buikpijn gedurende tenminste 6 maanden die enige beperkingen veroorzaakt mbt dagelijks functioneren )</p> <p>1≡ Ja                      0≡ Nee</p>			≡ X 106		≡
<p><b>3. Aantal keren bezoek aan huisarts vanwege buikklachten gedurende laatste 6 maanden.</b></p> <p>Vul in: .....bezoeken</p>			≡ X 11		≡

**DOOR HET OPTELLEN VAN DE SUBTOTALEN VERKRIJGT MEN DE PDSAI**



≡≡

## 5.5 GLOBALE EFFECT BEOORDELING

Tijdens het verloop van het onderzoek maakt iedere patiënt drie keer een algemene beoordeling van de evolutie van zijn klachten, in vergelijking tot het inclusie bezoek.

### **EVOLUTIE VAN DE ALGEMENE GASTROINTESTINALE SYMPTOMEN, BEOORDEELD DOOR DE PATIËNT IN VERGELIJKING TOT INCLUSIE VISITE V<sub>0</sub>.**

#### **HOE GAAT HET MET UW KLACHTEN SINDS UW INCLUSIE BEZOEK?**

1. Klachten zijn volledig verdwenen [
2. Zeer duidelijke verbetering [
3. Lichte verbetering [
4. Situatie ongewijzigd [
5. Verslechtering [

## **5.6 CASE RECORD FORM**

Vanwege de uitgebreidheid van dit document, is dit als apart boekwerk bijgesloten.



## **5.7 PATIËNTEN INFORMATIE FORMULIER**

Dit is het formulier dat aan de patiënt wordt gegeven bij het pré-inclusie bezoek. Hierin staat alle relevante informatie vermeld ten aanzien van het onderzoek, op basis waarvan de patiënt een weloverwogen besluit kan nemen om wel of niet aan het onderzoek medewerking te verlenen.

# INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

## Onderzoek naar de waarde van osteopathie bij de behandeling van het prikkelbaardarmsyndroom.

### **Prikkelbaardarmsyndroom**

Het prikkelbaardarmsyndroom (PDS) is een hinderlijke en vervelende aandoening die verantwoordelijk is voor allerlei buikklachten maar op zich geen kwaad kan.

U heeft vanwege uw klachten dr. L.G.J.B Engels bezocht en hij heeft bij u de diagnose prikkelbaardarmsyndroom gesteld.

Goede en effectieve behandeling met een blijvend resultaat is nog niet in alle gevallen voorhanden. Daarom is het belangrijk onderzoek te verrichten naar mogelijkheden om deze aandoening beter te kunnen behandelen.

### **Doel van het onderzoek**

Uw arts heeft u gevraagd of u wilt deelnemen aan een dergelijk onderzoek. Het betreft een studie naar de effectiviteit van een nieuwe behandelmethode voor het prikkelbaardarmsyndroom, namelijk osteopathie.

In het onderzoek zal de werkzaamheid van twee behandelvormen met elkaar vergeleken worden. Het gaat enerzijds om de gebruikelijke standaardbehandeling en anderzijds om behandeling via osteopathie. U zult slechts in aanmerking komen voor één soort therapie. Welke behandeling voor u gekozen zal worden is afhankelijk van loting en wordt dus volledig door het toeval bepaald. U kunt dus niet zelf kiezen voor de soort behandeling.

### **Standaardbehandeling**

Deze omvat geruststelling, voorlichting, dieetadviezen en het eventueel voorschrijven van medicatie. De behandeling wordt uitgevoerd door de maagdarmarts.

### **Osteopathie**

Osteopathie is een vorm van manuele geneeskunde, dat wil zeggen dat de behandeling uitsluitend met de handen uitgevoerd wordt. Er komt

**geen medicatie of apparatuur aan te pas. De osteopathische behandeling wordt uitgevoerd door een gekwalificeerd osteopaat. De osteopaat zal met zijn handen het lichaam onderzoeken op verlies van beweeglijkheid van allerlei lichaamsstructuren. Dit doet hij bij spieren en gewrichten maar ook aan inwendige organen en schedelstructuren.**

Door het corrigeren van de verloren gegane beweeglijkheid zal de zelfregulatie van het lichaam aangesproken worden en kunnen klachten en aandoeningen veelal in positieve zin beïnvloed worden. Een osteopaat maakt hiervoor gebruik van zachte, corrigerende handgrepen.

### **Wat betekent deelname aan het onderzoek voor u ?**

Nadat bij u de diagnose PDS is gesteld wordt u door loting ingedeeld in één van de twee behandelgroepen. Vervolgens zal de studie een half jaar in beslag nemen.

Behoort u tot de groep van de standaardbehandeling, dan zult u gedurende dit half jaar drie keer de polikliniek van dr. Engels bezoeken in het Maastrandziekenhuis te Sittard.

Behoort u tot de osteopathie groep, dan zult u vijf osteopathische behandelingen krijgen in een praktijk voor osteopathie te Schinveld. Tevens zal van u worden gevraagd om tussendoor nog twee keer een bezoek te brengen aan de polikliniek van dr. Engels, ongeveer drie maanden en zes maanden na begin van de studie.

Ongeacht tot welke behandelgroep u behoort zal bovendien, tijdens de onderzoeksperiode, van u worden gevraagd om de klachten die u ondervindt vast te leggen. Hiervoor zult u wekelijks een dagboekje bijhouden voor het scoren van uw klachten en zal vier keer van u gevraagd worden om een vragenlijst in te vullen met betrekking tot de kwaliteit van leven.

### **Risico's en bezwaren**

Het onderzoek zal op een voor u veilige wijze worden uitgevoerd. Vanwege de aard van de toegepaste therapie loopt u geen onnodig risico.

De standaardbehandeling, uitgevoerd door uw maagdarm arts, bestaat uit de voor PDS gebruikelijke therapie. Ook zullen geen extra onderzoeken (bloedafname of endoscopie), anders dan gewoonlijk, nodig zijn.

De osteopathische behandeling, uitgevoerd door een gekwalificeerd osteopaat, bestaat uit handgrepen zoals deze gewoonlijk worden toegepast binnen de osteopathie, met als doel het zelfregulerend vermogen van het menselijk lichaam te stimuleren. Naast eventuele tijdelijke reacties die normaal kunnen voorkomen als antwoord op de ingestelde behandeling, vormen de gebruikte technieken geen gevaar voor uw gezondheid; ernstige onverdraagzaamheden of bijwerkingen zijn dan ook niet te verwachten.

In Nederland is echter bij de wet geregeld dat voor ieder medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen een schadeverzekering wordt afgesloten.

Uw behandelend osteopaat is voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade van de proefpersoon verzekerd via een beroepsaansprakelijkheidsverzekering. Mocht bij u, onverhoopt, sprake zijn van opgelopen schade, dan kunt u contact opnemen met Amev verzekeringen, afdeling Personenschade AVB onder telefoonnummer 030 - 2579111.

### **Kosten**

**Er zijn voor u geen kosten verbonden aan dit onderzoek. Alle behandelingen worden gratis voor u uitgevoerd met als doel onderzoek te verrichten naar nieuwe behandelingen ter verlichting van uw klachten.**

Wel is het zo dat een groot aantal zorgverzekeraars osteopathie in het verzekeringspakket heeft opgenomen. Mocht dit bij u het geval zijn, dan zal de behandelend osteopaat de osteopathische behandeling in rekening brengen volgens de vergoedingsnorm van uw ziektekostenpolis. Uiteraard zal de osteopaat een en ander duidelijk met u bespreken.

### **Onafhankelijke arts**

U kunt met al uw vragen betreffende het onderzoek terecht bij de onderzoekers.

Mocht u echter behoefte hebben aan inlichtingen en/of advies van een arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken, dan kunt u zich, schriftelijk, telefonisch en/of persoonlijk, wenden tot dr. E. Keulen, arts-assistent in opleiding tot internist, werkzaam op de afdeling Interne Geneeskunde van het Maaslandziekenhuis te Sittard.

Dr. E. Keulen is te bereiken onder telefoonnummer: 046 – 4597777.

### **Privacy**

Alle gegevens met betrekking tot uw persoon zullen met de meest zorgvuldige vertrouwelijkheid verwerkt worden. Alle informatie wordt in gecodeerde vorm opgeslagen. Er wordt geen informatie verstrekt aan derden.

### **Besluitvorming**

Voor het vormen van een besluit of u wel of niet wilt deelnemen aan dit onderzoek, heeft u een bedenktijd van minimaal één week. Toestemming uwerzijds wordt schriftelijk vastgelegd op een speciaal hiervoor bestemd formulier.

Uiteraard geschiedt deelname volledig op vrijwillige basis; er geldt geen enkele verplichting.

Indien u niet wenst deel te nemen aan het onderzoek zal uw arts u behandelen op een manier zoals gebruikelijk is bij PDS.

U kunt te allen tijde stoppen met het onderzoek, zonder opgave van redenen en zonder consequenties voor uw verdere behandeling.

### **namens de onderzoekers:**

#### **dr. L.G.J.B. Engels**

gastroenteroloog, Maaslandziekenhuis te Sittard  
tel: 046 – 4597777

#### **H. Hundscheid**

osteopaat, praktijk voor osteopathie te Schinveld  
tel: 06 - 12454064

## **5.8 TOESTEMMINGSFORMULIER**

Door het ondertekenen van dit formulier geeft de patiënt te kennen dat hij op de hoogte is gebracht van alle feiten die betrekking hebben op het onderzoek en dat hij toestemt in deelname hieraan.

# TOESTEMMINGSFORMULIER

## Onderzoek naar de waarde van osteopathie bij de behandeling van het prikkelbaardarmsyndroom.

Hierbij verklaar ik, dat ik toestem in deelname aan het hierboven beschreven onderzoek.  
Ik heb minimaal één week bedenktijd gehad alvorens dit formulier te ondertekenen.  
Ik ben mij ervan bewust dat deze deelname geheel op vrijwillige basis gebeurt.

Ik heb voldoende uitleg gekregen van de onderzoeker omtrent de opzet en de uitvoering van het onderzoek. Deze informatie is mij zowel mondeling als schriftelijk gegeven.  
Ik heb de uitleg volledig begrepen en begrijp wat er van mij verwacht wordt.

Het is duidelijk dat ik te allen tijde kan stoppen met deelname aan het onderzoek zonder dat dit negatieve gevolgen heeft.

Alle verkregen gegevens zullen met de meest zorgvuldige vertrouwelijkheid verwerkt worden. Mijn anonimiteit is gewaarborgd doordat alle gegevens onder gecodeerd nummer opgeslagen worden.  
Er wordt geen informatie aan derden verstrekt.

**Naam patiënt**

.....

**Naam onderzoeker**

.....

**Handtekening**

.....

**Handtekening**

.....

**Datum**

.....

**Datum**

.....

## **5.9 VRAGENLIJST PDS**

Dit is het vragenformulier dat de patiënten wordt toegezonden vóór aanvang van de osteopathische behandelingen.

## VRAGENLIJST PRIKKELBAARDARMSYNDROOM

Op de hiernavolgende pagina's worden u een aantal vragen gesteld met betrekking tot uw prikkelbaardarmsyndroom ( PDS ) en de voorgeschiedenis hiervan.

Deze vragen hebben ten doel zoveel mogelijk gegevens te verzamelen die mogelijkterwijs in verband staan met uw klachten. Het is over het algemeen gemakkelijker deze vragen thuis te beantwoorden.

Tijdens het eerste onderzoek door de osteopaat zal deze vragenlijst met u worden doorgenomen.

Wilt u a.u.b. de vragen aandachtig doorlezen en zo nauwkeurig mogelijk beantwoorden.

Uiteraard zullen uw gegevens volledig anoniem behandeld worden !

Dank voor uw medewerking.

-----

Datum: .....

Naam: .....

Voornamen: .....

Geslacht: man / vrouw

Adres: .....

Postcode: .....

Woonplaats: .....

Geboortedatum: .....

Telefoon: .....

Huwelijkse staat: .....

Aantal kinderen: .....

Beroep: .....

Hobbies: .....

Sport: .....



**Van welke onderstaande symptomen heeft u last ? ( aankruisen )**

- |                                                                         |                                                                   |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> buikpijn                                       | <input type="checkbox"/> meer dan 3x ontlasting per dag           | <input type="checkbox"/> borrelingen in de buik       |
| <input type="checkbox"/> opgeblazen gevoel                              | <input type="checkbox"/> pijn bij de vrouw tijdens de gemeenschap | <input type="checkbox"/> zuurbranden                  |
| <input type="checkbox"/> diarree                                        | <input type="checkbox"/> rugpijn                                  | <input type="checkbox"/> boeren, oprispingen          |
| <input type="checkbox"/> obstipatie (verstopping)                       | <input type="checkbox"/> hoofdpijn                                | <input type="checkbox"/> slikklachten                 |
| <input type="checkbox"/> afwisselend diarree en obstipatie              | <input type="checkbox"/> moeizame stoelgang                       | <input type="checkbox"/> depressief                   |
| <input type="checkbox"/> gevoel van onvolledige lediging bij ontlasting | <input type="checkbox"/> angstig                                  | <input type="checkbox"/> vlug verzadigd bij eten      |
| <input type="checkbox"/> slijm bij de ontlasting                        | <input type="checkbox"/> misselijkheid                            | <input type="checkbox"/> slecht slapen                |
| <input type="checkbox"/> hoge aandrang tot ontlasting                   | <input type="checkbox"/> braakneiging                             | <input type="checkbox"/> vermoeidheid                 |
| <input type="checkbox"/> gezwollen buik                                 | <input type="checkbox"/> winderigheid                             | <input type="checkbox"/> andere klachten, zoals ..... |
| <input type="checkbox"/> minder dan 3x ontlasting per week              | <input type="checkbox"/> menstratieklachten                       | .....                                                 |
|                                                                         | <input type="checkbox"/> jeuk                                     | .....                                                 |
|                                                                         |                                                                   | .....                                                 |

Wanneer heeft u voor het eerst last gekregen van uw PDS? .....

Heeft u sindsdien continu of met periodes klachten? .....

Welke van de bovenstaande symptomen zijn voor u het meest ernstig?

.....  
 .....

**Indien er bij u sprake is van buikpijn, waar is deze dan gelokaliseerd?**

- |                                       |                                        |                                      |
|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> links onder  | <input type="checkbox"/> rechts onder  | <input type="checkbox"/> links boven |
| <input type="checkbox"/> rechts boven | <input type="checkbox"/> in het midden | <input type="checkbox"/> hele buik   |

**Welke omstandigheden geven verergering van uw klachten?**

- stress
- bepaalde voedingsmiddelen zoals .....
- bepaalde dranken zoals .....
- menstruatie
- algemeen na het eten
- andere oorzaken zoals .....

**Welke omstandigheden geven verbetering van uw klachten?**

- |                                                     |                                          |                                             |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> na ontlasting              | <input type="checkbox"/> minder eten     | <input type="checkbox"/> andere zoals ..... |
| <input type="checkbox"/> bepaalde voeding vermijden | <input type="checkbox"/> bij ontspanning | .....                                       |
|                                                     |                                          | .....                                       |

**Als u een oorzaak zou moeten aangeven voor uw PDS, wat is dan voor u het belangrijkste?**

- stress/drukke
- voorafgaande ziekte
- andere oorzaak zoals .....
- emotionele gebeurtenis
- voeding

**Vragen met betrekking tot uw stoelgang.**

- Hoe vaak kunt u gewoonlijk naar de wc gaan? ..... x per dag / ..... x per week
- Hoe verandert dit ten tijde van pijn? ..... x per dag / ..... x per week
- Hoe is de consistentie? vast / breiig / zacht / waterig
- Wat is de kleur? wit / lichtbruin / geelbruin / donkerbruin / zwart

**Vragen met betrekking tot uw voeding.**

- Welke spijzen en/of dranken kunt u niet goed verdragen? .....
- .....
- Vindt u, over het algemeen, dat u gezond eet?  ja  nee
- Eet u dagelijks groenten en/of fruit?  ja  nee
- Eet u veel zoetheid?  ja  nee
- Welke spijzen en/of dranken nuttigt u veel? .....
- Rookt u? Hoeveel? .....
- Hoeveel koffie drinkt u per dag? .....
- Hoeveel alcohol drinkt u per dag? .....
- Hoeveel melk drinkt u per dag? .....
- Hoeveel water drinkt u per dag? .....

**Vragen met betrekking tot uw gesteldheid.**

- Welke van de onderstaande typering is (zijn) op u van toepassing?
- angstig  veel zorgen  overig, zoals.....
- zenuwachtig  veel piekeren .....
- depressief  verdriet .....

Heeft u behalve PDS nog andere bijkomende klachten en zo ja welke? .....

Zijn er bepaalde gebeurtenissen in uw leven die mogelijk van invloed zijn geweest op het ontstaan van uw PDS? (bijv. sterfte, scheiding, depressies etc.) .....

Welke ziektes heeft u doorgemaakt? .....

Heeft u ooit een ongeval gehad ? Wat voor een ongeval en wanneer? .....

.....

Welke operaties heeft u ondergaan en wanneer? .....

.....

Bent u onder behandeling bij huisarts of specialist en zo ja waarvoor? .....

.....

Maakt u gebruik van andere therapievormen en zo ja welke? .....

.....

Gebruikt u medicijnen en zo ja waarvoor? .....

.....

.....

Bent u, behalve momenteel bij uw internist, reeds eerder in behandeling geweest voor uw PDS en zo ja bij wie (bijvoorbeeld huisarts)? .....

.....

.....

Hoe heeft u op deze behandeling gereageerd? .....

.....

.....

**Vraag alleen bestemd voor vrouwen .**

Hoe zijn eventuele zwangerschappen verlopen?

.....

.....

Was het een moeilijke of makkelijke bevalling?

.....

.....

Verloopt de menstruatie probleemloos?

.....

.....

## **5.10 FLOW - SHEET**

# FLOW - SHEET

## V<sub>-1</sub> PRÉ-INCLUSIE VISITE BIJ DE ARTS

- Vaststellen klachten potentiële PDS patiënt + mondeling toestemming vragen voor deelname
- Invullen case record form
- Uitreiken dagboek 1 (dagelijks invullen)
- Uitreiken patiënten informatie formulier

### AANVULLEND ONDERZOEK

## V<sub>0</sub> INCLUSIE VISITE (7-14 DAGEN NA V<sub>-1</sub>) BIJ DE ARTS

- Diagnosestelling PDS
- Informed consent (ondertekenen toestemmingsformulier)
- Inname dagboek 1 + uitreiking dagboek 2 (wekelijks invullen)
- Invullen case record form
- Toepassen randomisatie procedure: SB (standaardbehandeling) + OB (osteopathie behandeling)
- Invullen kwaliteit van leven vragenlijst
- Invullen PDSAI
- Nieuwe afspraak SB op V<sub>1</sub> = 1 maand na randomisatie en OB op V<sub>2</sub> = 3 maanden na randomisatie
- Arts geeft gegevens OB groep door aan behandelend osteopaat

### STANDAARD BEHANDELING



## V<sub>1</sub> 1 MAAND NA RANDOMISATIE (UITSLUITEND SB GROEP)

- Inleveren dagboek 2 + uitreiken dagboek 3
- Invullen case record form
- Invullen kwaliteit van leven vragenlijst
- Nieuwe afspraak over 2 maanden

### STANDAARD BEHANDELING

## V<sub>2</sub> 3 MND NA RANDOMISATIE (SB + OB GROEP)

- Inleveren dagboek 3 + uitreiken dagboek 4
- Invullen case record form
- Invullen kwaliteit van leven vragenlijst
- Invullen PDSAI
- Nieuwe afspraak over 3 maanden

### STANDAARD BEHANDELING

## V<sub>3</sub> 6 MND NA RANDOMISATIE (SB + OB GROEP)

- Inleveren dagboek 4
- Invullen case record form
- Invullen kwaliteit van leven vragenlijst
- Invullen PDSAI

### 5 OSTEOPATHIE BEHANDELINGEN

- Beëindigingsformulier invullen



### VOORBEREIDING OSTEOPAAT

- Osteopaat ontvangt van arts gegevens mbt osteopathie patiënt
- Toezenden van schriftelijke informatie aan patiënt
- Telefonisch afspraak 1<sup>e</sup> behandeling
- Osteopaat ontvangt vragenlijst van patiënt retour

- 1<sup>e</sup> osteopathie behandeling, 2-3 weken na randomisatie

### 2<sup>E</sup> OSTEOPATHIE BEHANDELING (± 5-6 WEKEN NA RANDOMISATIE)

- Inleveren dagboek 2 bij osteopaat
- Uitreiken dagboek 3 door osteopaat
- Invullen case record form door osteopaat
- Invullen kwaliteit van leven vragenlijst door patiënt

- 3e osteopathie behandeling
- 4e osteopathie behandeling
- 5<sup>e</sup> osteopathie behandeling

# 6

---

## **UITVOERING VAN HET ONDERZOEK**

---

## **6.1 BIJSTELLING VAN DE ONDERZOEKS- VRAAG**

Helaas hebben wij bij de uitvoering van ons onderzoek moeten constateren dat onze doelstelling, namelijk het komen tot een gefundeerde uitspraak ten aanzien van de effectiviteit van osteopathie bij PDS, niet verwezenlijkt kan worden binnen de tijdslimiet waarin dit onderzoek moet plaatsvinden. Hierdoor zien wij ons genoodzaakt de vraagstelling van onze studie tot nader order bij te stellen.

In een poging een bijdrage te leveren aan een wetenschappelijke onderbouwing van ons osteopathisch handelen is aanvankelijk onze keuze gevallen op het uitvoeren van een pilot studie naar de werkzaamheid van osteopathie bij PDS. Een grondige literatuurstudie ten aanzien van de medische aspecten van PDS en het verzamelen van de benodigde onderzoeksmaterialen ging vooraf aan het schrijven van een uiteindelijk protocol, inclusief case record form, voor uitvoering van ons klinisch onderzoek. Aan de hand van dit protocol moesten de nodige contacten worden gelegd met de reguliere geneeskunde, met het verzoek medewerking te verlenen aan een gezamenlijk klinisch experimenteel onderzoek. Nadat toezeggingen hierover waren gedaan, bleek het verkrijgen van goedkeuring voor het uitvoeren van ons onderzoek binnen het Maastrandziekenhuis te Sittard een nog moeilijker te nemen barrière te zijn, als gevolg van herhaalde bezwarende kritiek vanuit de Medisch Ethische Toetsingscommissie. Het protocol moest een aantal keren worden bijgesteld zodat het ruim een jaar heeft geduurd alvorens deze commissie uiteindelijk een positief oordeel over onze studie heeft uitgesproken.

Het klinisch onderzoek is inmiddels van start gegaan. De eerste patiënten zijn via randomisatie verdeeld over de twee verschillende behandelgroepen. Echter, ook de instroom van proefpersonen blijkt minder snel te verlopen dan verwacht. Op dit moment zijn in totaal slechts dertien van de veertig patiënten geïnccludeerd, waarvan negen voor de standaardbehandeling en vier voor de osteopathie behandeling. De eerste osteopathie patiënt is door ons pas gezien in mei 2003 en de tweede en derde beiden in juni 2003. Van alle drie patiënten zijn de vijf osteopathische behandelingen reeds uitgevoerd, terwijl nog geen nieuwe osteopathie patiënten zijn geïnccludeerd.

Vanwege het feit dat het hier om een éénpersoons onderzoek gaat zonder financiële middelen zijn wij sterk afhankelijk van de maagdarmleverarts die medewerking verleent aan onze studie en niet in de gelegenheid de huidige gang van zaken te beïnvloeden.

Naar aanleiding van de hierboven geschetste situatie hebben wij ons beleid moeten aanpassen en besloten tot het volgende. Het door ons bedoelde onderzoek blijft, volledig conform protocol, doorlopen met als doel, op basis van analyse van de onderzoeksgegevens, te komen tot een uitspraak over de effectiviteit van osteopathie vergeleken met de standaard behandeling.

Om de tijdslijmiet waar het schrijven van ons eindwerk voor staat niet te overschrijden, nemen wij op dit moment genoegen met het ontwerp van een onderzoeksprotocol waarmee een dergelijk onderzoek uitgevoerd kan worden en het uittesten van de werkbaarheid hiervan. Hiermee komen wij tot de volgende, bijgestelde, onderzoeksvraag.

**HET BESCHREVEN ONDERZOEKSPROTOCOL KAN OP GROTE SCHAAL TOEGEPAST WORDEN VOOR HET VERRICHTEN VAN KLINISCH ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAMHEID VAN OSTEOPATHIE, IN VERGELIJKING TOT DE STANDAARD BEHANDELING.**

## **6.2 VERLOOP VAN HET ONDERZOEK**

Op dit moment hebben zich in totaliteit op de polikliniek gastroenterologie dertien patiënten aangemeld met de waarschijnlijkheidsdiagnose PDS. Het gaat om acht vrouwen en vijf mannen die na mondelinge uitleg in principe akkoord zijn gegaan met deelname aan het onderzoek. Voor deze dertien proefpersonen is begonnen met het aanleggen van een case record form.

Zij hebben daarna alle aanvullende onderzoeken ondergaan en blijken bij inclusie visite te voldoen aan alle inclusie criteria voor deelname aan het onderzoek. Nadat allen het toestemmingsformulier hebben getekend zijn, op basis van randomisatie, negen personen ingedeeld in de groep van de standaardbehandeling en vier in de groep van de osteopathie behandeling.

Eén proefpersoon van de standaardbehandeling heeft voortijdig de behandeling gestaakt vanwege onvoldoende effect van de therapie. Eén proefpersoon van de osteopathie behandeling heeft, vóór aanvang van de eerste behandeling, alsnog afgezegd vanwege vervoersproblemen.

Tot nu toe heeft nog geen enkele deelnemer de zes maanden durende follow up periode beëindigd.



## **6.3 OSTEOPATHIE BEHANDELING**

Drie patiënten zijn na randomisatie ingesloten voor de osteopathie behandeling.

Deze behandelingen zijn geheel volgens protocol uitgevoerd. Nadat de behandelend osteopaat van de maagdarmlleverarts de patiënt gegevens heeft verkregen, is aan de deelnemers het begeleidend schrijven toegestuurd met daarin informatie over de verdere procedure, een brochure osteopathie en de vragenlijst met betrekking tot PDS. Alle drie patiënten hebben dit vragenformulier volledig ingevuld en op tijd geretourneerd. Bij aanvang van de eerste behandeling zijn de antwoorden op de gestelde vragen met de patiënt besproken.

Alle proefpersonen hebben vervolgens vijf osteopathie behandelingen ontvangen, met een frequentie van gemiddeld één keer per twee à drie weken. Bij de tweede osteopathie behandeling is dagboek twee ingeleverd en dagboek drie uitgereikt. De case record form is samen met de patiënt ingevuld en de kwaliteit van leven vragenlijst is beantwoord.

De behandelend osteopaat heeft alle onderzoeks- en behandelgegevens in een rapportage vastgelegd.

# 7

---

## **CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN**

---

## 7.1 EVALUATIE

Het verrichten van een in alle opzichten wetenschappelijk verantwoord klinisch onderzoek door één osteopaat-onderzoeker, in het kader van het schrijven van een eindwerk voor het behalen van de titel DO, is een zware klus die het nodige doorzettingsvermogen vereist. Dit geldt zeker bij een samenwerking met de reguliere geneeskunde en wanneer het onderzoek zonder financiële steun volbracht moet worden. Een aantal van deze factoren heeft er zelfs toe geleid dat op dit moment nog niet is voldaan aan de eigenlijke doelstelling, namelijk het maken van een analyse van de effectiviteit van osteopathie bij de behandeling van PDS, in vergelijking tot de standaard behandeling. De klinische trial blijft echter gewoon doorlopen en de uitkomst van het onderzoek zal op een later tijdstip gepubliceerd gaan worden.

Toch heeft de studie in zijn huidige vorm reeds een aantal vruchten afgeworpen die toekomstige onderzoeken op het gebied van PDS zullen vergemakkelijken.

## 7.2 TOETSING VAN HET PROTOCOL

Het onderzoek in de huidige vorm heeft ten doel het door ons ontworpen protocol voor de uitvoering van een vergelijkende effectstudie tussen de reguliere en osteopathische behandeling van PDS te toetsen. Bij bevredigende resultaten zal de aanzet gegeven kunnen worden tot verdergaand en grootschaliger onderzoek. Dit betekent wel dat het onderzoeksdesign moet kloppen en in de praktijk getoetst dient te zijn. Ondanks een grondige voorbereiding is het toch mogelijk dat bepaalde zaken over het hoofd zijn gezien of dat sommige onderzoeksmaterialen toch niet bruikbaar blijken te zijn. Door de uitvoering van onze studie zijn alle gebruikte instrumentaria getest op gebreken, bruikbaarheid en duidelijkheid. Het gaat hierbij om de case record form, dagboeken, kwaliteit van leven vragenlijst, PDSAI, globale effect beoordeling, informatie naar de patiënt, toestemmingsformulier en vragenlijst PDS.

De **case record form** blijkt van onschatbare waarde te zijn. Zeker in een samenwerkingsverband met de reguliere geneeskunde is het van belang, het onderzoek uit te voeren volgens de algemeen geldende criteria en het opstellen van een case record form is hiervoor een belangrijk hulpstuk. Dit document biedt namelijk eenduidigheid en een zekere mate van

objectiviteit ten aanzien van de te volgen procedures. Hiermee wordt vermeden dat belangrijke informatie over het hoofd wordt gezien en heeft men een belangrijk naslagwerk voor huidige en toekomstige onderzoeksprojecten. Immers, alle relevante gegevens van de individuele patiënten zijn erin vastgelegd.

In het gebruik van de case record form zijn wij geen gebreken of onvolkomenheden tegengekomen. Slechts een kleine correctie willen wij aanbrengen op pagina zes van dit document. In een evaluatie van de leefstijl van de patiënt wordt hem/haar gevraagd om gedurende de studie het voedingspatroon en consumptie van vezels en/of zemelen niet te veranderen. Mocht het hier om een onderzoek gaan naar de specifieke werking van bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel, dan zou een controle van alle andere variabelen en dus ook een controle op het voedingspatroon wel op zijn plaats zijn. In het kader van de evaluatie van een totale osteopathische of reguliere behandeling kan een aanpassing van de voeding echter wel degelijk tot het behandelplan behoren. De volgende opmerking op pagina zes van de case record form dient dan ook geschrapt te worden:

“Vraag de patiënt om gedurende de studie zijn voedingspatroon en consumptie van vezels en/of zemelen niet te veranderen.”

De **symptoom dagboeken** zijn een handig hulpmiddel voor het scoren van specifieke PDS symptomen. Het gebruik ervan heeft geen moeilijkheden of onduidelijkheden aan het licht gebracht. Alle proefpersonen hebben tot nu toe hun klachten op tijd bijgehouden en het dagboek correct ingeleverd, hetzij bij de maagdarmleverarts of bij de osteopaat. Enkele patiënten hebben de opmerking geplaatst dat zij de symptomen in het tweede, derde en vierde dagboek liever, net als in het eerste dagboek, dagelijks scoren in plaats van wekelijks. Hiermee zouden zij een eerlijker beeld kunnen geven van hun werkelijke klachten. Indien bijvoorbeeld tijdens één week gedurende vijf dagen geen buikpijn aanwezig is geweest en op de laatste twee dagen wel, dan is het in hun ogen moeilijk om over de betreffende week een duidelijke score te geven. Ofschoon hier iets voor valt te zeggen, gaan wij tot nu toe uit van een algemene beoordeling van de klacht over de afgelopen week en de beïnvloeding hiervan in de tijd als gevolg van de behandeling.

Invullen van de **kwaliteit van leven vragenlijst** heeft tot nu weinig problemen voor de patiënten opgeleverd. Er zijn geen vragen overgeslagen of dubbel beantwoord.

Terwijl de hele tijd sprake is van de kwaliteit van leven vragenlijst is dit instrumentarium in ons onderzoek benoemd als “Aandoeningsspecifieke vragenlijst met betrekking tot prikkelbaardarmsyndroom”. Dit kan enige verwarring geven en daarom adviseren wij in toekomstige trials dit

document slechts te benoemen als “Kwaliteit van leven vragenlijst met betrekking tot het prikkelbaardarmsyndroom”.

De PDSAI en de globale effectbeoordelingsmaat spreken voor zich en ook het gebruik van de overige instrumentaria, namelijk het toestemmingsformulier, de informatie naar de patiënt en de vragenlijst PDS, heeft in de praktijk zijn waarde bewezen.

### 7.3 CONCLUSIE

Wij hebben een onderzoeksdesign gepresenteerd voor het uitvoeren van een klinisch gerandomiseerd wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van osteopathie bij PDS in vergelijking tot de standaardbehandeling, in een poliklinische setting zonder onderscheid in diverse subgroepen. Alle gebruikte onderzoeksmaterialen zijn bij een aantal proefpersonen die deelnemen aan onze pilot studie getest. Op een aantal kleine details na, zijn geen fouten of onvolkomenheden ontdekt. Vooral de case record form is een handige leidraad in de voortgang van het onderzoek.

Het door ons ontworpen protocol en alle erbij behorende instrumentaria zijn getoetst door de Medisch Ethische Toetsingscommissie Orbis medisch en zorgconcern en deze commissie heeft “overwogen dat aan alle in artikel 3 van de WMO genoemde voorwaarden genoegzaam is voldaan”. De commissie is tevens van oordeel dat de proefpersonen op adequate, volledige en begrijpelijke wijze over het onderzoek worden geïnformeerd. Aangezien volgens de commissie het onderzoek naar zijn aard zonder enig risico is, is aan de verrichter van het onderzoek ontheffing verleend van de plicht tot het afsluiten van een verzekering voor de proefpersonen in de zin van de WMO.

**Dit betekent dat het protocol in zijn geheel bruikbaar is voor het verrichten van verdergaand en eventueel grootschaliger onderzoek op dit gebied.**

### 7.4 AANBEVELINGEN

Ons onderzoek betreft een pilot studie, een eerste exploratie naar de werkzaamheid van osteopathie bij PDS patiënten. Het onderzoek is nog

gaande en een analyse van de resultaten zal op een later tijdstip plaatsvinden en worden gepubliceerd. Wij beseffen terdege dat de onderzoekspopulatie redelijk klein is en dat daarmee de kans op toevallig aanwezige belangrijke verschillen tussen beide behandelgroepen groot is. Een geldige uitspraak over de werkzaamheid van osteopathie bij PDS kan dan ook niet alleen gebaseerd zijn op de resultaten van ons onderzoek alleen. Wij bevelen dan ook aan, ons protocol toe te passen in een grootschalig onderzoek óf in een groot aantal herhalingen van ons onderzoek. Het gemiddelde van de verschillende onderzoeksresultaten zal een juistere waarde opleveren en kunnen leiden tot meer gevalideerde uitspraken.

Wij vinden het dus belangrijk om eerst verdergaand onderzoek uit te voeren naar de effectiviteit van osteopathie bij PDS, aan de hand van ons protocol en uit te voeren door meerdere osteopaten tegelijk in meerdere centra. Deze mening ligt ook besloten in een advies van de Commissie Alternatieve Behandelwijzen van de Gezondheidsraad: "Pas nadat de effectiviteit van een alternatieve behandelwijze daadwerkelijk is vastgesteld, dienen de aan de desbetreffende behandelwijze ten grondslag liggende diagnostische methoden en hulpmiddelen aan nader onderzoek onderworpen te worden.<sup>55</sup> Dit zou dus een belangrijke onderwerpskeuze kunnen opleveren voor toekomstige thesen in het kader van een afstudeertraject tot het behalen van de titel DO en tegelijkertijd een belangrijke bijdrage leveren aan een verdere wetenschappelijke onderbouwing van de osteopathische geneeskunde. Immers, één van de kenmerken van wetenschappelijk onderzoek is, dat het resulteert in een cumulatie van kennis en dat men op basis van de vergaarde kennis in staat is voorspellingen te doen, die klinisch nuttig zijn.<sup>68</sup> Hiertoe is het dus belangrijk dat studies nauw aan elkaar aansluiten en connecties vertonen met voorafgaand of opvolgend onderzoek. Indien de osteopathische geneeskunde wil voldoen aan de criteria van evidence based medicine, moge het duidelijk zijn dat er nog een lange weg te gaan is. Alleen al wanneer men kijkt naar de vele studies die plaatsvinden binnen de reguliere geneeskunde om orde te scheppen ten aanzien van een syndroom als PDS, is het evident dat ook voor de osteopathie deze aandoening een onuitputtelijke onderzoeksbron kan zijn. Eerst en vooral is het belangrijk om de uitkomst van ons eigen onderzoek, bij positieve resultaten, te bekrachtigen via grootschalige vervolgstudies. Nadat de effectiviteit van osteopathie bij PDS is vastgesteld kunnen andere onderzoeksrichtingen worden ingeslagen, met als primair doel de kennis ten aanzien van het onderwerp te doen cumuleren. Wij adviseren hierbij het volgende traject:

- Onderzoek naar de effectiviteit van osteopathie bij bepaalde subgroepen van PDS, bijvoorbeeld patiënten met voornamelijk diarree of obstipatie of mensen die het syndroom hebben opgelopen na een voorafgaande maagdarminfectie.
- De meeste onderzoeken op het gebied van PDS vinden plaats in de tweede lijn, waardoor de toepasbaarheid van een bepaalde therapie in de eerste lijn niet altijd vaststaat. De volgende stap zou dan moeten zijn, om ook patiënten uit de eerste lijn in osteopathische studies te betrekken. Bijvoorbeeld in een vergelijkend onderzoek tussen de osteopathische behandeling en die van de huisarts.
- Om enig zicht te krijgen welke tak van de behandeling nu het meeste effect sorteert, zou men een geïsoleerde craniële, pariëtale of viscerale behandeling kunnen afzetten tegen een totale osteopathische aanpak. Eveneens zou men een onderzoek kunnen opzetten waar de proefpersonen gerandomiseerd worden over drie behandelgroepen. Eén behandelgroep wordt dan uitsluitend craniëel behandeld en de andere twee groepen uitsluitend pariëtaal of visceraal.

In een later stadium bevelen wij aan om meer fundamenteel onderzoek uit te voeren. Hier kan de osteopathische beroepsgroep zich meer bezig gaan houden met de werkingsmechanismen van de toegepaste therapie en proberen tot een theoretisch verklaringsmodel te komen. Men zou hierbij kunnen denken aan:

- Het in kaart brengen van de bij PDS meest voorkomende osteopathische dysfuncties.
- Onderzoek naar de uitwerking van afzonderlijke osteopathische technieken. Te denken valt aan de invloed van de behandeling van het colon descendens of sigmoid op de motiliteit of hypersensibiliteit. Of het effect van een viscerale behandeling op de lokale hersenactiviteit en daarmee beïnvloeding van de hersen-darm as. Onderzoekingen hebben immers uitgewezen dat uitrekking van het rectum bij PDS patiënten andere delen van de hersenen activeert dan bij normale personen. Uiteraard vereisen dergelijke studies wel de medewerking van de reguliere medische wetenschap.
- Bij sommige PDS patiënten zijn in de liquor cerebrospinalis verhoogde waarden vastgesteld van potentiële stress mediators (CRF, norepinephrine, substance P). Het evalueren van de invloed van een craniële behandeling op de concentratie van deze mediators kan dan een interessante onderzoeksmogelijkheid zijn.

**Resumerend willen wij opmerken dat ons eigen onderzoek voortloopt. Het onderzoek is echter opgezet om meerdere osteopaten te laten inschrijven voor het uitvoeren van een grootschalig onderzoek onder tenminste vijfhonderd PDS patiënten. Na analyse van de resultaten van dit onderzoek volgt publicatie.**



---

# BIJLAGEN

---

**A.**

---

**DIFFERENTIALDIAGNOSE PDS**

---

**De volgende aandoeningen kunnen abdominale symptomen tot gevolg hebben die doen denken aan PDS.**

- Chronische ontstekingsziekten: morbus Crohn, colitis ulcerosa
- Lactose intolerantie
- Maagdarmtumoren
- Infecties en parasieten (o.a. Giardia, Entamoeba histolytica, Yersinia, Strongyloides)
- Malabsorptie syndromen (coeliatie, pancreas insufficiëntie)
- Geneesmiddelgebruik
- AIDS
- Pseudo-obstructie, myopathie, neuropathie
- Diabetes mellitus
- Schildklierandoeningen
- Nierinsufficiëntie
- Endometriose
- Syndromen na abdominale chirurgie
- Chronische pancreatitis
- Psychiatrische aandoeningen
- Symptomatische galwegdysfunctie of lithiasis
- Endocriene tumoren

**B.**

---

**INDELING VAN DE FUNCTIONELE MAAGDARMSTOORNISSEN**

---

- A. Esophageal disorders**
  - 1. Globus
  - 2. Rumination syndrome
  - 3. Functional chest pain of presumed esophageal origin
  - 4. Functional heartburn
  - 5. Functional dysphagia
  - 6. Unspecified functional esophageal disorder
- B. Gastroduodenal disorders**
  - 1. Functional dyspepsia
    - a. ulcer-like dyspepsia
    - b. dysmotility-like dyspepsia
    - c. unspecified (non-specific) dyspepsia
  - 2. Aerophagia
  - 3. Functional vomiting
- C. Bowel disorders**
  - 1. Irritable bowel syndrome
  - 2. Functional abdominal bloating
  - 3. Functional constipation
  - 4. Functional diarrhea
  - 5. Unspecified functional bowel disorder
- D. Functional abdominal pain**
  - 1. Functional abdominal pain syndrome
  - 2. Unspecified functional abdominal pain
- E. Biliary disorders**
  - 1. Gall bladder dysfunction
  - 2. Sphincter of Oddi dysfunction
- F. Anorectal disorders**
  - 1. Functional fecal incontinence
  - 2. Functional anorectal pain
    - a. levator ani syndrome
    - b. proctalgia fugax
  - 3. Pelvic floor dyssynergia
- G. Functional pediatric disorders**
  - 1. Vomiting
    - a. infant regurgitation
    - b. infant rumination syndrome
    - c. cyclic vomiting syndrome
  - 2. Abdominal pain
    - a. functional dyspepsia
    - b. irritable bowel syndrome
    - c. functional abdominal pain
    - d. abdominal migraine
    - e. aerophagia

3. Functional diarrhea
4. Disorders of defecation
  - a. infant dyschezia
  - b. functional constipation
  - c. functional fecal retention
  - d. non-retentive fecal soiling

## C.

---

### OVERZICHT GENEESMIDDELEN BIJ PDS

---

Hieronder volgt een overzicht van de in Nederland voorgeschreven geneesmiddelen bij PDS. Deze indeling is grotendeels overgenomen uit Geneesmiddelenbulletin februari 2002.<sup>65</sup>

- **GLADDESPIERRELAXANTIA**
- **ANTIDIARRHOICA**
- **LAXANTIA**
- **ANTIDEPRESSIVA**
- **ANDERE MIDDELEN**

#### 1. **GLADDESPIERRELAXANTIA**

Deze kunnen worden aangewend voor het bestrijden van pijn, krampen en/of opgeblazen gevoel. De in Nederland geregistreerde gladdespierrelaxantia zijn in twee groepen te verdelen.

**a. Parasympatholytica:** atropine, butylscopolamine en hyoscyamine

Vanwege hun anticholinerge werking verlagen deze middelen de tonus en motiliteit van het gladde spierweefsel in het maagdarmkanaal. Atropine wordt tegenwoordig zelden meer voorgeschreven bij darmkrampen vanwege de erg hinderlijke bijwerkingen.

**b. Gladdespierrelaxantia:** mebeverine en papaverine

De relaxerende werking van deze middelen treedt waarschijnlijk op door interferentie met de natrium- en calciumkanalen in de spiercellen waardoor de tonus en motiliteit van de gladde musculatuur worden gedempt.

Vier andere middelen met een relaxerend effect op glad spierweefsel, die echter niet in Nederland geregistreerd staan, zijn cimetropium, pinaverium, otilonium en trimebutine.

## 2. ANTIDIARRHOICA loperamide en loperamide-oxide

Antidiarrhoica dienen alleen te worden voorgeschreven bij frequente productie van waterdunne ontlasting.

Loperamide vertraagt de darmassage, vermindert de absorptie van water en ionen in de darm en verhoogt de basale tonus van de anale sfincter. Hiermee is te verklaren waarom er een verbetering optreedt van diarree, aandrang en faecale incontinentie.<sup>19</sup>

Loperamide-oxide is een 'prodrug' van loperamide dat in de dikke darm wordt omgezet in de actieve vorm.

## 3. LAXANTIA

Laxeermiddelen kunnen worden verdeeld in vier categorieën:

- **contactlaxantia**
- **emollientia en glijmiddelen**
- **osmotisch werkende laxantia**
- **volumevergroterende middelen (bulkvormers)**

**Contactlaxantia** antraceenderivaten en difenylmethanen

Deze zijn niet geschikt voor langdurig gebruik, omdat ze kunnen leiden tot diarree met een groot verlies van zouten en water, alsmede tot een beschadiging van de plexus myentericus.

**Emollientia** docusinezuur en natriumlaurylsulfoacetaat

Deze worden steeds in combinatie met een osmotisch werkend laxans verwerkt in klysma's en zijn niet geschikt voor langdurig gebruik.

### **Osmotisch werkende laxantia**

Tot deze groep behoren de:

- anorganische zouten (magnesiumoxide, magnesiumsulfaat)
- meerwaardige alcoholen (mannitol, sorbitol)
- disachariden (lactulose, lactitol)

Deze middelen worden slecht in de darm geabsorbeerd en houden daardoor water vast in de ontlasting. Hierdoor wordt de ontlasting zachter en wordt tevens de peristaltiek bevorderd door mechanische prikkeling van de darmwand als gevolg van het toegenomen faecesvolume. Zij kunnen zonder veel problemen bij chronische obstipatie worden voorgeschreven.

**Volumevergrotende middelen** psylliumvezels, sterculiagom en zemelen. Zij worden ook wel **bulkvormers** genoemd. Het betreft hier moeilijk afbreekbare polysachariden die water vasthouden en daardoor opzwellen. Hierdoor veroorzaken ze een volumetoename van de ontlasting.

## **4. ANTIDEPRESSIVA**

- **Tricyclische middelen** amitryptiline, nortryptiline, desipramine en trimipramine
- **SSRI's** (selective serotonin re-uptake inhibitors) paroxetine

In buitenlandse richtlijnen wordt in een aantal gevallen het gebruik van antidepressiva, met name tricyclische, gepropageerd.<sup>67,71,45</sup> Bij PDS patiënten worden nogal eens depressies en andere affectieve stoornissen geconstateerd die, via de hersen-darm-as, verondersteld worden invloed uit te kunnen oefenen op de darmfunctie. Vermindering van de depressieve klachten via toediening van antidepressiva kan dan een afname van de buikklachten teweeg brengen. Bovendien worden deze middelen toegepast vanwege een algemeen analgetisch effect als ook een modulerend effect op de viscerale receptoren die onderdeel zijn van de hersen-darm-as: zij zouden de pijn- en sensatiedrempels verhogen.<sup>109</sup> De tricyclische antidepressiva hebben hierbij de neiging de darmassage te vertragen terwijl de SSRI'S een versnelling veroorzaken. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer deze middelen worden aangewend ter bestrijding van depressie of pijn. Betreft het een patiënt met diarree als dominante factor, dan kan beter een tricyclisch middel

worden voorgeschreven, terwijl in het geval van obstipatie een SSRI meer geschikt is.<sup>44,53</sup>

## 5. ANDERE MIDDELEN

- **Prokinetica** cisapride en domperidon  
Deze zijn in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van PDS.  
Cisapride veroorzaakt een propulsieve peristaltische beweging en er is enige consensus om dit middel te gebruiken bij obstipatie als andere maatregelen geen succes hebben gehad en wanneer tegelijkertijd functionele dyspepsie klachten aanwezig zijn.<sup>69</sup>
- **Pepermuntolie**  
Dit zou gladdespierrelaxerende eigenschappen hebben.
- **Hersen-darm-as beïnvloedende middelen**  
Zij vormen een geheel nieuw onderzoeksterrein. Het betreft stoffen die specifiek de serotonine (5-HT<sub>3</sub> en 5-HT<sub>4</sub>)receptoren in de darm beïnvloeden (serotonine modulators) en mogelijk via beïnvloeding van de viscerale perceptie en de motiliteit van het colon een gunstig effect sorteren bij PDS. Het gaat om de 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten ondansetron, granisetron en alosetron en de 5-HT<sub>4</sub>-agonist tegaserod.  
De 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten zouden vooral werkzaam zijn bij vrouwen met diarree als dominant symptoom. De veiligheid staat echter nog onvoldoende vast. Alosetron is inmiddels in de VS uit de handel genomen omdat de bijwerkingen onaanvaardbaar bleken te zijn. Naast een hinderlijke obstipatie zijn gevallen van ischemische colitis beschreven, waarvan een paar met dodelijke afloop. In Nederland is het middel niet in de handel gekomen.  
De 5-HT<sub>4</sub>-agonist tegaserod met een werking tegen obstipatie wordt niet in Nederland in de handel gebracht.

---

# LITERATUUROVERZICHT

---

1. **Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, et al.** Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109:671-80.
2. **Akehurst R, Kaltenthaler E.** Treatment of irritable bowel syndrome: A review of randomized controlled trials. *Gut*. 2001;48:272-282.
3. **Audolfsson G, Bayguinov O, Yamamoto T, et al.** Review article: effects of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist alosetron on neuromuscular transmission in canine and human intestinal muscle. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(Suppl.2):39-47.
4. **Aziz Q, et al.** Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 1998;114:559-578.
5. **Barbara G, Corinaldesi R.** Probiotics: could they turn out to be ineffective in irritable bowel syndrome? *Dig Liver Dis*. 2000;32:302-4.
6. **Barbara G, Giorgio R De, et al.** Visceral perception. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*. 2002;51(Suppl.1):i41-i44.
7. **Barbara G, Stanghellini V, et al.** Role of antibiotic therapy on long-term germ faecal excretion and digestive symptoms after salmonella infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1127-31.
8. **Becker RE.** Life in motion. The osteopathic vision of Rollin E. Becker, DO. Edited by Rachel E. Brooks, M.D. Portland, Oregon: Stillness Press, 1997.
9. **Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al.** Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1585-1589.
10. **Bergin AJ, Donnelly TC, et al.** Changes in anorectal function in persistent bowel disturbance following salmonella gastroenteritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1993;5:617-20.
11. **Bergmann J-F.** Inclusion and exclusion criteria of importance in irritable bowel syndrome trials. *Am J Med*. 1999;107(5A):59S-64S.



12. **Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M.** Alternative therapy methods in functional disorders of the gastrointestinal system. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1998;36:519-524.
13. **Bleijenberg G.** Functionele buikklachten. Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor in de Geneeskunde aan de katholieke Universiteit te Nijmegen. 1987.
14. **Brice C, Mountford R.** A study into the efficacy of osteopathic treatment of irritable bowel syndrome. *British Osteopathic Journal*. 2000;22:23-25.
15. **Camilleri M.** Therapeutic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med*. 1999 Nov 8;107(5A):27S-32S.
16. **Camilleri M, Choi MG.** Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:3-15.
17. **Camilleri M, Ford MJ.** Functional gastrointestinal disease and the autonomic nervous system: a way ahead? *Gastroenterol*. 1994;106:1114-8.
18. **Cann PA, Read NW, Holdsworth CD.** What is the benefit of coarse wheat bran in patients with irritable bowel syndrome? *Gut*. 1984;25:168-173.
19. **Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D.** Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1984;29:239-247.
20. **Chan J, Gonsalkorale WM, Perrey C, et al.** IL-10 and TGF- $\beta$  genotypes in irritable bowel syndrome: evidence to support an inflammatory component? *Gastroenterology*. 2000;118:A1191.
21. **Chaudhury NA, Truelove SC.** The irritable colon syndrome. *Q J Med*. 1962;31:307-322.
22. **Cook IJ, Van Eeden A, Collins SM.** Patients with irritable bowel syndrome have a greater pain tolerance than normal subjects. *Gastroenterology*. 1987;93:727-33.
23. **Coremans G, Dapoigny M, Muller-Lissner SA, et al.** Working team report. Diagnostic procedures in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 1995;56:76-84.
24. **Corney RH, Stanton R.** Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res*. 1990;34:483-91.
25. **Creed F, Craig T, Farmer R.** Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events. *Gut*. 1988;29:235-42.

26. **Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al.** Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med.* 2001;134:860-868.
27. **Cumming W.** Electro-galvanism in a peculiar affliction of the mucous membrane of the bowels. *Lond Med Gaz.* 1849;NS9:969-973.
28. **Delvaux M, Denis P, Allemand H.** Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:345-52.
29. **Dobrilla G, et al.** Placebo and placebo effect: their impact on the evaluation of drug response in patients. *Dig Dis.* 1994;12:368-377.
30. **Drossman DA.** Irritable bowel syndrome: How far do you go in the workup? *Gastroenterology.* 2001;121:1512-1515.
31. **Drossman DA.** Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl.2):3-14.
32. **Drossman DA.** Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):41S-50S
33. **Drossman DA.** The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut.* 1999;45(Suppl II):II1-II5.
34. **Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE.** American Gastroenterological Association. Technical Review on Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2002;123:2108-2131.
35. **Drossman DA, Leserman J, Nachman G, et al.** Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med.* 1990;113:828-833.
36. **Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al.** U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1569-80.
37. **Drossman DA, Li Z, Leserman J, Toomey TC, Hu Y.** Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology.* 1996;110:999-1007.
38. **Drossman DA, Li Z, Toner BB, Diamant NE, et al.** Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci.* 1995;40 (No.5):986-995.

39. **Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al.** Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 1988;95:701-8.
40. **Drossman DA, Sandler RS, et al.** Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology.* 1982;83:329-34.
41. **Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M.** Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1997;112:2120-2137.
42. **Drossman DA, Whitehead WE, Toner BB, et al.** What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? *Am J Gastroenterol.* 2000;95:974-980.
43. **Eix M, Fuchs A, et al.** Die therapeutische Wirksamkeit einer osteopathischen Behandlung beim Reizdarmsyndrom. Studienprotokoll (Teil 1). COE – Münchner Kolleg für Osteopathie, April 1999.
44. **Farthing MJG.** Irritable bowel syndrome: new pharmaceutical approaches to treatment. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):461-471.
45. **Farthing MJG.** New drugs in the management of the irritable bowel syndrome. *Drugs.* 1998;56:11-21.
46. **Fennerty MB.** Traditional therapies for irritable bowel syndrome: an evidence-based appraisal. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(Suppl 2):S18-S24.
47. **Fitzgerald LZ, Chang L, Lee CK, et al.** Elevated levels of central stress mediators in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:A-252.
48. **Ford MJ, Miller PC, Eastwood J, et al.** Life events, psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1987;28:160-5.
49. **Francis CY, et al.** Bran and the irritable bowel syndrome: time for a reappraisal. *Lancet.* 1994;344:39-40.
50. **Frymann VM.** The collected papers of Viola M. Frymann, DO. Legacy of osteopathy to children, p.132. Indianapolis: AAO, 1998.
51. **Frymann VM.** The collected papers of Viola M. Frymann, DO. Legacy of osteopathy to children, p.122. Indianapolis: AAO, 1998.
52. **Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A.** Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ.* 1999;318:565-6.

53. **Gaynes BN, Drossman DA.** The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):437-452.
54. **Gershon MD.** Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl. 2):15-30.
55. **Gezondheidsraad: Commissie Alternatieve Behandelwijzen.** Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek. Publicatienummer 1993/13. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993.
56. **GlaxoWellcome.** IBSQOL – Measuring quality of life in IBS. A disease-specific assessment package. Version 2. *GlaxoWellcome* 2000.
57. **Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B.** A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1991;100:450-457.
58. **Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al.** Psychometric scores and development of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet.* 1996;347:150-3.
59. **Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al.** The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400-6.
60. **Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al.** Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:553-9.
61. **Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E.** Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:547-52.
62. **Hawkey CJ.** Irritable bowel syndrome clinical trial design: future needs. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):98S-102S.
63. **Heaton KW, Thompson WG.** Fast Facts - Irritable bowel syndrome. Health Press Oxford, 1999.
64. **Hofman A, Grobbee DE, Lubsen J, et al.** Klinische epidemiologie. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge. Utrecht 1996.
65. **Horst HE van der.** Het prikkelbaredarmsyndroom: is er een plaats voor medicamenteuze therapie? *Geneesmiddelenbulletin.* 2002;36:15-21.
66. **Horst HE van der, Dulmen AM van, Schelleris FG, et al.** Do patients with irritable bowel syndrome in primary care really differ from outpatients with irritable bowel syndrome? *Gut.* 1997;41:669-674.

67. **Horwitz BJ, et al.** The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2001;344:1846-1850.
68. **Hoste R.** Osteopathie en wetenschappelijk onderzoek. Thesis voorgelegd aan de nationale Belgische jury voor osteopathie voor het behalen van de titel D.O., 2000.
69. **Hotz J, Enck P, Goebell H et al.** Konsensusbericht: Reizdarmsyndrom – Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. *Z Gastroenterol.* 1999;37:685-700.
70. **Houghton LA.** Sensory dysfunction and the irritable bowel syndrome. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):415-427.
71. **Jackson JL, et al.** Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2000;108:65-72.
72. **Jackson JL, Kroenke K.** The effect of unmet expectations among adults presenting with physical symptoms. *Ann Intern Med.* 2001;134:889-897.
73. **Janssen HA, et al.** The clinical course and prognostic determinants of the irritable bowel syndrome: a literature review. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:561-567.
74. **Jarrett M, Heitkemper MM, et al.** Comparison of diet composition in women with and without functional bowel disorder. *Gastroenterol Nursing.* 1994;6:253.
75. **Jones J, Boorman J, Cann P, et al.** British society of gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;(Suppl II)47:ii1-ii19.
76. **Jones R.** Likely impacts of recruitment site and methodology on characteristics of enrolled patient population: Irritable bowel syndrome clinical trial design. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):85S-90S.
77. **Jones R, Lydeard S.** Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ.* 1992;304:87-90.
78. **Jones VA, Shorhouse M, Hunter JO.** Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet.* 1982;2:1115-17.
79. **Kamm MA.** Entry criteria for drug trials of irritable bowel syndrome. *Am J Med.* 1999;107(5A):51S-58S.
80. **Kay L, Jorgensen T, Jensen KH.** The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: Prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med.* 1994;236:23-30

81. **Kettell J, Jones R, Lydeard S.** Reasons for consultation in irritable bowel syndrome: symptoms and patient characteristics. *Br J Gen Pract.* 1992;42:459-461.
82. **Klein KB.** Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology.* 1988;95:232-241.
83. **Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM.** The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:67-71.
84. **Lampe JW, Fredstrom SB, Slavin JL, Potter JD.** Sex differences in colonic function: A randomised trial. *Gut.* 1993;34:531-6.
85. **Lembo T, Fullerton S, Diehl D, et al.** Symptom duration in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:898-905.
86. **Lembo A, Fullerton S, Mayer EM.** Is pain the predominant symptom in irritable bowel syndrome? *Gastroenterology.* 1996;110:705.
87. **Locke GR III, Talley NJ, Zinsmeister AR, et al.** The irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: familial disorders? *Gastroenterology.* 1996;110:A26. Abstract.
88. **Mangel A, Hahn B, Heath A, et al.** Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1998;114:A797.
89. **Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF.** Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British Medical Journal.* 1978;2:653-654.
90. **Mayer EA.** Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):12S-19S.
91. **Mayer EA.** The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* 2000;47:861-869.
92. **Mayer EA, Gebhart GF.** Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol.* 1994;107:271-93.
93. **Mayer EA, Raybould HE.** Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterol.* 1990;99:1688-704.
94. **Mayer EA, Thompson WG, Dent J.** Irritable bowel syndrome: diagnosis, subgrouping, management and clinical trial design. Introduction. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):1S-4S.
95. **McKee AM, Prior A, Whorwell PJ.** Exclusion diets in irritable bowel syndrome: Are they worthwhile? *J Clin Gastroenterol.* 1987;9:526-528.

96. **McKendrick MW, Read NW.** Irritable bowel syndrome – post salmonella infection. *J Infect.* 1994;29:1-3.
97. **Mertz H.** Visceral perception. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut.* 2002;51(Suppl.1):i29-i33.
98. **Mitchell CM, Drossman DA.** Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 1987;92:1282-1284.
99. **Morris-Yates AD, Talley NJ, Boyce P, Andrews G.** Evidence of a genetic contribution to self reported symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;108:A652. Abstract.
100. **Muts RK.** Das Peritoneum testen und behandeln. *DO – Deutsche Zeitschrift für Osteopathie.* 2003;3:24-25.
101. **Naliboff BD, Fullerton S, Mayer EA.** Measurement of symptoms in irritable bowel syndrome clinical trials. *Am J Med.* 1999;107(5A):81S-84S.
102. **Nanda R, James R, Smith H, et al.** Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut.* 1989;30:1099-104.
103. **Neal KR, Hebden J, Spiller R.** Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factor for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ.* 1997;314:779-82.
104. **Northcutt AR, Camilleri M, Mayer EA, et al.** Alosetron, a 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonist, is effective in the treatment of female irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology.* 1998;114:A819. Abstract
105. **Nyhlin H, et al.** Non-alimentary aspects of the irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res.* 1993;37:155-162.
106. **O'Sullivan MA, Mahmud N, et al.** Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:39-43.
107. **Passebecq A.** Bechamp et Tissot contre Pasteur. Vie et Action N° 32, Vence.
108. **Phillips SF.** Irritable bowel syndrome: making sense of it all. *Baillière's Clinical Gastroenterology.* 1999;Vol.13,No 3:489-503.
109. **Ponti F de, et al.** Functional gut disorders: from motility to sensitivity disorders. A review of current and investigational drugs for their management. *Pharmacol Ther.* 1998;80:49-88.

110. **Ragnarsson G, Bodemar G.** Pain is temporally related to eating but not to defecation in the irritable bowel syndrome. Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:415-421.
111. **Read NW.** Irritable bowel syndrome – pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1987;Vol.22, Suppl.130.
112. **Read NW.** Harnessing the patient's powers of recovery: the role of the psychotherapies in the irritable bowel syndrome. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):473-487.
113. **Ritchie J.** Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut.* 1973;14:125-32.
114. **Sandler RS.** Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology.* 1990;99:409-415.
115. **Sandler RS, Drossman DA, Nathan HP, McKee DC.** Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterol.* 1984;87:314-8.
116. **Schlemper RJ, Van der Werf SDJ, Vandenbroucke JP, et al.** Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in The Netherlands and Japan. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1993;28(suppl. 200):33-41
117. **Schmulson M, Chang L.** Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):20S-26S.
118. **Silverman DHS, Munakata JA, et al.** Regional cerebral activity in normal and pathologic perception of visceral pain. *Gastroenterol.* 1997;112:64-72.
119. **Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, et al.** Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1990;98:293-301.
120. **Smout A, Azpiroz F, Coremans G, et al.** Potential pitfalls in the differential diagnosis of irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2000;61:247-56.
121. **Snook J, et al.** Bran supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:511-14.
122. **Spiller RC.** Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):91S-97S.



123. **Spiller RC.** Disturbances in large bowel motility. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):397-413.
124. **Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al.** Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47:804-11.
125. **Stead R, Tomioka M, Quinonez G, et al.** Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:2975-9.
126. **Sutherland WG.** Teachings in the science of osteopathy. Fort Worth: SCTF, 1990
127. **Sutherland WG.** Teachings in the science of osteopathy, p.185. Fort Worth: SCTF, 1990.
128. **Svendlund J, Sjödin I, Dotevall G, Gillberg R.** Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20:595-601.
129. **Talley NJ.** Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):371-384.
130. **Talley NJ, Boyce PM, Jones M.** Is the association between irritable bowel syndrome and abuse explained by neuroticism? *Gut.* 1998;42:47-53.
131. **Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR.** Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients: association with irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:366-371.
132. **Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, et al.** Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: A population-based study. *Gastroenterology.* 1992;102:895-901.
133. **Talley NJ, Owen BK, Boyce P, Paterson K.** Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:277-283.
134. **Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, et al.** Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut.* 1990;31:77-81.
135. **Thompson WG.** Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut.* 1984;25:1089-1092.
136. **Thompson WG.** The Irritable Gut. Baltimore: University Park Press, 1979.

137. **Thompson WG.** Irritable bowel syndrome: A management strategy. *Baillière's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Oct;13(3):453-460.
138. **Thompson WG, et al.** Functional bowel disorders and chronic functional abdominal pain. *Gastroenterology International.* 1992;5:75-91.
139. **Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al.** Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.* 1999;45(Suppl. II):II43-II47
140. **Tintelen M van.** De veiligheid van osteopathie: een overzicht van de literatuur tussen 1966 en 2001. *Magazine De Osteopaat.* 2001 Dec;4:22-30.
141. **Trimble KC, Farouk R, Pryde A, et al.** Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1607-13.
142. **Vandenbroucke JP, Hofman A.** Grondslagen der epidemiologie. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge: Utrecht, 1997.
143. **Vanner S, Glenn D, Paterson W.** Diagnosing irritable bowel syndrome: predictive values of Rome criteria. *Gastroenterology.* 1997;112:A47. Abstract.
144. **Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley NJ, Bytzer P, et al.** Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999;45(Suppl.II):II69-II77.
145. **Verhagen AP, Ostelo RWJG, Rademaker A.** Lesbrief. Is de p-waarde wel zo significant? *Ned T Fysiother.* 2000;110(4):92-95.
146. **Vet HCW de, Beurskens AJHM, Bie RA de.** Lesbrief. Randomiseren: een wetenschappelijke loterij? *Ned T Fysiother.* 1999;109(4):102-105.
147. **Voderholzer WA, Schatke W, et al.** Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:95-98.
148. **Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M.** Functional somatic syndromes: one or many? Review. *Lancet.* 1999;354:936-39.
149. **Whitehead WE.** Patient subgroups in irritable bowel syndrome that can be defined by symptom evaluation and physical examination. *Am J Med.* 1999 Nov 8;107(5A):33S-40S.
150. **Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, et al.** Symptoms of psychological distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples. *Gastroenterology.* 1988;95:709-714

151. **Whitehead WE, Cheskin LJ, Heller BR, et al.** Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome during menses. *Gastroenterology*. 1990;98:1485-9.
152. **Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al.** Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1990;98:1187-92.
153. **Whorwell PJ, McCallum M, Reed FH, Roberts CT.** Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986;27:37-40.
154. **Wijk H-J van.** The irritable bowel syndrome. A multifactorial analysis. Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, 1988.
155. **Wilson-Pauwels L, Stewart PA, Akesson EJ.** Autonomic nerves p. 103. Ontario: BC Decker Inc, 1997.
156. **Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR.** Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*. 1999;45(Suppl II):II6-II16.
157. **Zaman A.** Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):22-23
158. **Zwetchkenbaum J, Burakoff R.** The irritable bowel syndrome and food hypersensitivity. *Ann Allergy*. 1988;61:47-49.