



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards an integrated psychoneurophysiological approach of irritable bowel syndrome

Veek, P.P.J. van der

Citation

Veek, P. P. J. van der. (2009, March 12). *Towards an integrated psychoneurophysiological approach of irritable bowel syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13604>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13604>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Patrick P.J. van der Veek en Ad A. M. Masclee

Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden

Irritable Bowel Syndrome (IBS; ook Prikkelbaar Darm Syndroom, PDS) is een functionele darmaandoening die gekenmerkt wordt door episodes van buikpijn of een onaangenaam gevoel in de buik die gepaard gaan met veranderingen in het defaecatiepatroon. PDS behoort tot de meest frequent voorkomende functionele maag-darmaandoeningen en heeft een prevalentie van 5 tot 20 %. De diagnose wordt gesteld met behulp van de Rome criteria. Ondanks het toenemende aantal wetenschappelijke publicaties blijft de pathofysiologie van PDS onduidelijk. Verschillende mechanismen kunnen mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van symptomen, zoals toegenomen viscerale gevoeligheid, verstoorde maagdarmmotoriek, stoornissen in het autonome zenuwstelsel, ontsteking van de mucosa, veranderde activiteit van het immuunsysteem, gestoorde verwerking van afferente sensorische informatie, en psychologische problematiek. Waarschijnlijk zijn deze veranderingen representatief voor afwijkingen op verschillende niveaus van de hersen-darm-as. De hersen-darm-as is een model dat gebruikt wordt om de etiologie, pathogenese en klinische expressie van PDS beter te begrijpen. De studies die beschreven staan in dit proefschrift belichten verschillende aspecten van de hersen-darm-as en hebben als doel een beter inzicht te verkrijgen in de pathofysiologische mechanismen die aan PDS ten grondslag liggen.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de baroreflex sensitiviteit (BRS), een maat voor het functioneren van het autonome zenuwstelsel, bij IBS patiënten en gezonde vrijwilligers tijdens rust en gedurende een 'gastro-intestinale stressor', namelijk ballon-distensie van het rectum. Aangezien BRS niet alleen de activiteit van het sympatische en parasympatische deel van het autonome zenuwstelsel moduleert, maar ook op hersenniveau corticale alertheid en somatische en viscerale pijnperceptie beïnvloedt, zou het een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van PDS. Een studie in ratten toonde toegenomen sympaticusactivatie en afgenomen BRS aan tijdens elektrische stimulatie van afferente vezels afkomstig uit de abdominale nervus vagus. Wij vonden echter een toename in BRS tijdens een milde viscerale prikkel (rectale ballon-distensie), welke tijdens een intensivering van deze prikkel aanhield bij gezonde vrijwilligers maar afnam tot basale waarden bij PDS-patiënten. De interpretatie van deze tegenstrijdige resultaten is complex, maar de verschillen zijn mogelijk het gevolg van het gebruik van anaesthetica bij de rattenpopulatie omdat deze middelen de corticale perceptie beïnvloeden en de arteriële baroreflex onderdrukken. Een van onze belangrijkste bevindingen was dat BRS tijdens de rustfase significant groter is bij PDS-patiënten in vergelijking met gezonden. Dit is in strijd met onze aanname dat BRS tijdens rust lager is, zoals het geval is bij de meeste chronische ziekten. De hypothese dat PDS-patiënten visceraal overgevoelig zijn ten gevolge van een afgenomen functie van de BRS is daarom onwaarschijnlijk. Onze studie geeft geen

informatie op basis waarvan deze bevindingen verklaard kunnen worden. Eén theorie is dat het frequent optreden van viscerale stimuli bij PDS, zoals buikpijn, een trainingseffect behelst, wat op het niveau van de nucleus tracti solitarii (NTS) een chronisch toegenomen concentratie substance P tot gevolg heeft. Zo'n trainingseffect kan alleen onderzocht worden in diersystemen met stimulatie van afferent viscerale vezels. Anderzijds zou het ook een intrinsiek kenmerk van het autonome zenuwstelsel kunnen zijn waarin PDS-patiënten afwijken van gezonden. Mogelijk betreft ook dit een verschil op het niveau van de NTS, zoals reeds is aangetoond voor de oesofagus. Het is verleidelijk om de toegenomen BRS tijdens rust bij patiënten te interpreteren als een vorm van anticipatie en om hiervan een voordeel te verwachten in de vorm van inhibitie van zowel corticale alertheid als somatische en viscerale pijnperceptie tijdens een buikpijnepisode. Echter, onze bevinding dat de hoogte van BRS tijdens rectale ballondistensies niet verschilt tussen patiënten en gezonden maakt een dergelijke hypothese niet aannemelijk. Nader onderzoek moet uitwijzen of deze autonome veranderingen een rol spelen in de pathogenese van PDS of hiervan juist het gevolg zijn.

Verschillende maagdarmhormonen zijn betrokken bij de regulatie van de motoriek en sensibele van de tractus digestivus. Wij onderzochten bij PDS-patiënten en gezonde controles plasmaconcentraties van hormonen die door de proximale (cholecystokinine (CCK) en motiline) en de distale dunne darm (peptide YY, PYY) worden afgescheiden, zowel in de nuchtere fase als na een maaltijd. De resultaten van deze studie staan beschreven in **Hoofdstuk 3**. Plasmaconcentraties CCK waren toegenomen in patiënten ten opzichte van controles, zowel tijdens de nuchtere als de postprandiale fase. Deze bevinding ondersteunt eerdere studies waarin reeds een verstoorde CCK afscheiding, veranderde orgaan sensitiviteit, buitensporige intestinale motoriek en afgenomen pijndrempel bij PDS-patiënten werd aangetoond. Wij vonden echter geen verschillen in nuchtere of postprandiale plasmaconcentraties CCK tussen de groep patiënten die hypersensitief was voor rectale ballondistensie en de groep die normosensitief was. Het lijkt derhalve op basis van deze feiten minder waarschijnlijk dat CCK een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van toegenomen viscerale perceptie. Intraveneuze infusie van CCK verergert echter wel symptomen bij PDS-patiënten. Het is dus mogelijk dat toename van de CCK-secretie na een maaltijd van belang is bij de excessieve motorische respons van het colon die al is aangetoond bij deze patiënten. Hoewel de plasmaconcentratie van CCK slechts 2 maal verhoogd was in de patiëntengroep in vergelijking met controles is mogelijk de combinatie met toegenomen eindorgaan gevoeligheid voor CCK mede verantwoordelijk voor toename van de klachten na een maaltijd. CCK wordt gesecerneerd vanuit enteroendocriene cellen. Deze cellen zijn belangrijke nutrient- en chemosensoren van de darm. Het viel op dat de verhoogde nuchtere en postprandiale plasmacon-

centratie CCK voornamelijk viel toe te schrijven aan vrouwen. Dit is een interessante bevinding gezien het gegeven dat ongeveer tweederde van de PDS-patiënten vrouw is. Geslachtsafhankelijke verschillen in het effect van CCK op maagdarmmotoriek zijn weliswaar eerder beschreven (bijvoorbeeld toegenomen sfincter van Oddi motoriek tijdens CCK-infusie in vrouwelijke honden vergeleken met mannelijke), maar het is niet duidelijk hoe deze bevindingen geïnterpreteerd moeten worden. Nuchtere en postprandiale plasmaconcentraties motiline verschilden niet tussen PDS-patiënten en controles, wat vanuit de literatuur al min of meer bekend is. Opvallend was wel dat de nuchtere plasmaconcentratie motiline significant was toegenomen bij patiënten met overwegend diarreeklachten in vergelijking met patiënten met obstipatie of een wisselend ontlastingspatroon. De klinische relevantie van deze bevinding ligt mogelijk in het gegeven dat motiline de colonmotoriek stimuleert en dus een rol zou kunnen spelen bij de versnelde colonpassagetijd bij patiënten met diarree. Overeenkomstig de literatuur werden geen verschillen gevonden in plasmaconcentraties PYY tussen PDS-patiënten en gezonde controles. Patiënten die hypersensitief waren voor rectale ballondistensie hadden echter wel een toegenomen postprandiale PYY-afgifte. Dit, samen met aanwijzingen voor toegenomen aantallen PYY-bevattende enteroendocriene cellen in rectumbiopsies van patiënten met postinfectieuze PDS, zou kunnen wijzen op een rol van dit hormoon in het ontwikkelen van postinfectieuze viscerale hypersensitiviteit en/of PDS.

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat mucosale ontsteking en veranderingen in het immuunsysteem bijdragen aan de pathofysiologie van PDS. Daarom onderzochten wij bij PDS-patiënten en gezonde controles genetisch bepaalde immuunactiviteit door de prevalentie van genpromoter 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) van interleukine 10 (IL-10, anti-inflammatoir cytokine) en tumor necrosis factor alpha (TNF- α , pro-inflammatoir cytokine) tussen deze groepen te vergelijken. In **Hoofdstuk 4** laten we zien dat het 'high producer' genotype van TNF- α vaker voorkomt bij PDS-patiënten dan bij controles, voornamelijk het heterozygote genotype dat codeert voor een fenotype waarbij veel TNF- α wordt geproduceerd (41 versus 26%). Eerder onderzoek toonde al aan dat het aantal TNF- α producerende intraepitheliale geactiveerde macrofagen bij patiënten met postinfectieuze PDS vijf maal hoger ligt dan in de gezonde populatie. Samen met het gegeven dat darmpathogenen als *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* en *Shigella* in staat zijn om TNF- α productie door macrofagen te stimuleren, vormt dit mogelijk een verklaring voor de aanhoudende klachten die sommige van deze patiënten hebben. De prevalentie van het 'low producer' genotype van IL-10 verschildte niet tussen patiënten en controles. Het gecombineerde 'high producer' TNF- α genotype en 'low producer' IL-10 genotype kwam 3 keer vaker voor bij patiënten dan bij controles, maar slechts in 9% van de gevallen. Dit suggereert dat andere mechanismen en/of cytokines mede-verantwoordelijk zijn

bij de pathogenese. Het was wel opvallend dat deze combinatie van genotypes veel vaker voorkwam bij PDS-patiënten die voornamelijk diarreeklachten hadden dan bij patiënten met obstipatie of een wisselend ontlastingspatroon (20% versus 4%). Hoewel dit verschil niet statistisch significant was, is het mogelijk dat verschillen in cytokine producer genotypes tussen PDS subgroepen van belang zijn bij het tot uiting komen van ziekteverschijnselen.

Verstoorde darmmotoriek is een bekend gegeven bij PDS, maar de rol hiervan in de pathogenese van PDS, en met name postprandiale klachtentoeename, staat nog niet vast. Omdat recent onderzoek de aanwezigheid van een rectocolische inhibitiereflex heeft aangetoond, verrichtten wij een onderzoek naar dit fenomeen in PDS-patiënten. De resultaten beschreven in **Hoofdstuk 5** laten zien dat pijn tijdens ballondistensie van het rectum na een maaltijd meer aanwezig was bij patiënten dan bij controles. Distensie van het rectum inhibeerde de colonmotoriek (gemeten door afgenomen tonus en fasische contracties met behulp van een barostat) bij patiënten en controles op intensiteitsafhankelijke wijze. De meest interessante bevinding was dat de omvang van deze inhibitiereflex vergelijkbaar was tussen beide groepen in de nuchtere fase, maar in de postprandiale fase significant minder uitgesproken was bij patiënten dan bij controles, waarbij vooral het aantal fasische contracties bij patiënten was toegenomen. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat excessieve postprandiale colonmotoriek bij deze patiënten het vermogen van het colon om te relaxeren beperkt en op die manier de rectocolische inhibitiereflex tegenwerkt. De rol van deze bevindingen bij de pathogenese van PDS dient nader onderzocht te worden. Verstoorde reflexen op andere plaatsen in de tractus digestivus zijn reeds aangetoond bij patiënten met diverse functionele maagdarmaandoeningen, zoals een afgenomen fundusrelaxatie tijdens het toedienen van voeding in de dunne darm bij patiënten met functionele dyspepsie. Zowel de gecompromitteerde postprandiale rectocolische reflex als de toegenomen pijnperceptie tijdens ballondistensie van het rectum bij PDS-patiënten ondersteunen de hypothese dat bij patiënten met PDS een gegeneraliseerde postprandiale verstoring van colonmotoriek en –sensibiliteit bestaat.

Viscerale hypersensitiviteit is een van de weinige reproduceerbare fenomenen bij PDS en door sommige auteurs is zelfs gesuggereerd om dit als biomarker voor PDS te gebruiken. Het verwerken van afferente viscerale informatie en verwerking van pijn op emotioneel niveau gebeurt beiden in dezelfde gebieden van de hersenen. Er is echter weinig bekend over de relatie tussen viscerale hypersensitiviteit en psychologische variabelen. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we bij PDS-patiënten de prevalentie van viscerale hypersensitiviteit, de ernst van symptomen, en het voorkomen van psychopathologie. Verder analyseerden we welke demografische, klinische en psychologische karakteristieken het optreden van viscerale hypersensitiviteit

voorspellen. Rectale compliantie en pijndrempels tijdens rectale ballondistensie waren afgenomen bij patiënten in vergelijking met controles. Ook de intensiteit van pijnperceptie was toegenomen, maar perceptie van aandrang was hetzelfde in beide groepen. Deze laatste bevinding komt overeen met gegevens uit de literatuur die laten zien dat perceptiedrempels bij PDS-patiënten alleen verlaagd zijn voor noxische prikkels, en niet voor fysiologische. Viscerale hypersensitiviteit, gedefinieerd als een pijndrempel ≥ 2 standaarddeviaties onder de gemiddelde pijndrempel gemeten bij gezonde controles, was aanwezig bij 33% van de patiënten. Dit is een opmerkelijke bevinding, omdat sommige studies vinden dat 95% van de PDS-patiënten hypersensitief is voor ballondistensie. Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het hanteren van andere parameters om viscerale hypersensitiviteit te definiëren (bijvoorbeeld door niet alleen een afgenomen pijndrempel maar ook toename in intensiteit van perceptie en een veranderd viscerosomatisch perceptiepatroon tijdens balloondistensie in de definitie van hypersensitiviteit te includeren). Na een logistische regressie-analyse werd duidelijk dat alleen de ernst van de klachten het optreden van viscerale hypersensitiviteit voorspelt en dat er geen relatie bestaat tussen viscerale hypersensitiviteit en demografische of psychologische factoren. Deze gegevens plaatsen vraagtekens bij de opvatting dat viscerale hypersensitiviteit een biologische marker is voor PDS, omdat het afwezig kan zijn bij patiënten met milde symptomen die wel voldoen aan de Rome II criteria. Verder blijkt uit onze resultaten dat psychologische karakteristieken, zoals angst en somatisering, niet correleren met perceptiedrempels voor aandrang en pijn. Met name vigilantie en dysfunctionele cognities waren niet verschillend tussen patiënten met en zonder viscerale hypersensitiviteit, wat suggereert dat perceptie en verwerking van symptomen niet verschilt tussen deze groepen. Een onderliggende neuropsychologische basis voor de klinische uitingsvorm van PDS kan op basis hiervan echter niet worden uitgesloten omdat meerdere onderzoeken aantonen dat psychologische problemen vaker voorkomen bij patiënten die medische hulp zoeken. De betekenis van psychologische factoren bij het manifest worden van PDS-symptomen blijft dus een boeiend onderzoeksterrein.

Medicamenteuze behandeling van PDS-symptomen is vaak teleurstellend. Steeds meer onderzoeken laten echter zien dat psychologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie, dynamische psychotherapie en hypnotherapie, succesvol kunnen zijn bij de behandeling van PDS. Relaxatietechnieken maken onderdeel uit van het merendeel van deze behandelingen. **Hoofdstuk 7** beschrijft een gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar de korte en lange termijn effectiviteit van relaxatietraining (RT), een korte psychologische groepsinterventie, toegevoegd aan standaardbehandeling, op klachten en het psychologisch welzijn van PDS-patiënten. De resultaten van deze studie laten zien dat RT een significante klachtenverbetering oplevert tot

tenminste 12 maanden na de behandeling, met 34% afname in symptoomscore in de groep die RT kreeg tegen slechts 12% in de groep met standaardbehandeling. Kwaliteit van leven (algeheel welzijn, verandering in algehele gezondheid) verbeterde ook significant meer in de met RT behandelde patiëntengroep versus de groep die standaardbehandeling kreeg. Volgens de Jacobson en Truax criteria, die klinisch significante klachtenverbetering vaststellen, waren op 12 maanden na de behandeling 12 patiënten in de RT groep (23%) significant verbeterd en 1 patiënt (3%) in de groep met standaardbehandeling. Deze resultaten zijn tenminste vergelijkbaar met, zo niet beter dan die van andere psychologische interventies. Hoewel de behandeling maar kort duurt (4 weken), ligt de verklaring voor het voortduren van deze klachtenverbetering waarschijnlijk in het gegeven dat patiënten wordt aangeleerd om de relaxatietechnieken routinematig in het dagelijks leven toe te passen. Omdat relaxatietraining is gebaseerd op een heldere rationale geeft dit patiënten een hulpmiddel om met hun klachten om te gaan en leidt het tot langdurige klachtenverbetering.

Eén van de eerste pogingen om de multifactoriële pathogenese van PDS door middel van een model inzichtelijk te maken, werd gedaan door Naliboff en collega's in 1998. Zij presenteerden een conceptmodel dat het centrale zenuwstelsel, de viscerale sensoriek en motoriek, en cognitieve gedragsaspecten in één model integreert. In **Hoofdstuk 8** wordt de validiteit van een aangepaste, geoperationaliseerde versie van dit model getest door middel van een padanalyse die gebaseerd is op Structural Equation Modeling (SEM). Deze methode maakt het mogelijk om reciproke en chronologische verbanden tussen modelvariabelen te berekenen. De eerste analyse toonde een matige 'fit', waarmee de validiteit van dit model, als het wordt toegepast op onze onderzoekspopulatie, niet kon worden aangetoond. Opvallend was dat de functie van het autonome zenuwstelsel niet was gecorreleerd met de ernst van de klachten. Er is echter zodanig overtuigend bewijs in de literatuur voor een belangrijke rol van autonome dysfunctie bij PDS, dat de meest waarschijnlijke verklaring voor deze discrepantie is dat autonome veranderingen via andere paden een rol spelen dan in het model wordt gesuggereerd. Tevens vonden we dat autonome dysfunctie wel was gecorreleerd met verhoogde waakzaamheid (hypervigilantie) maar niet met ernst van de klachten. Dit wordt ondersteund door een recente studie die laat zien dat herhaaldelijke blootstelling aan viscerale pijnprikkels leidt tot gewenning wat betreft de perceptie van deze prikkels, maar dat de anticipatie op onaangename stimuli in het centrale zenuwstelsel actief blijft. Verder werd bij de modelanalyse de eerder gevonden relatie tussen pijn tijdens rectale ballondistensie en ernst van PDS-klachten bevestigd (**Hoofdstuk 6**), maar werd geen verband gevonden tussen viscerale hypersensitiviteit en een 'buiktrauma' in de voorgeschiedenis (sexueel of fysiek misbruik, inflammatoire processen), autonome dysfunctie of verhoogde waakzaamheid. We veronderstelden ook dat ziektegedrag cognities beïnvloedt, die op

hun beurt de ernst van de klachten moduleren. De resultaten tonen dat een betere 'fit' werd verkregen wanneer ziektegedrag als modulerende factor tussen cognities en PDS-symptomen in het model werd geplaatst, wat suggereert dat dysfunctionele cognities zelf de ernst van de klachten niet beïnvloeden, maar dat dit wordt bepaald door de houding van een patiënt ten opzichte van zijn of haar klachten (ziektegedrag). Een andere interessante bevinding was dat de vanuit de literatuur bekende samenhang tussen een 'buiktrauma' in het verleden en de ernst van PDS-klachten niet via toegenomen viscerale hypersensitiviteit verloopt, maar dat deze relatie ook wordt bepaald door ziektegedrag. Deze gegevens suggereren niet alleen dat ziektegedrag een centrale rol speelt in de pathofysiologie van PDS, maar benadrukken ook gedragstherapeutische interventies zoals relaxatietraining als een potentieel waardevolle behandelingsoptie.

