



**UvA-DARE (Digital Academic Repository)**

**Constipation in (early) infancy and childhood : pathogenesis and diagnostic procedures**

de Lorijn, F.

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

de Lorijn, F. (2005). Constipation in (early) infancy and childhood : pathogenesis and diagnostic procedures. Amsterdam.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Samenvatting voor niet medici



Ontlastingsproblemen komen vaak voor bij pasgeborenen en kinderen. Ongeveer 3% van alle consulten aan een kinderarts en 25% van de consulten aan een kindermaagdarmarts betreffen infrequente stoelgang en het onvrijwillig verliezen van ontlasting. Het is opvallend dat ongeveer 40% van deze kinderen al klachten heeft in de eerste levensmaand.

Van alle gezonde zuigelingen die na een voldragen zwangerschap geboren worden, heeft 95% binnen 24 uur, en 99% binnen 48 uur na de geboorte hun eerste ontlasting, meconium. Dit percentage daalt naar 66% bij zowel kinderen die te vroeg geboren zijn (prematuur,  $\leq 32$  weken) als bij de kinderen met een laag geboortegewicht ( $< 2500$  gram). In de meeste gevallen is de oorzaak van de vertraagde meconium lozing onbekend. De eerste productie van ontlasting is een belangrijk medisch gegeven aangezien zuigelingen met de ziekte van Hirschsprung (een aangeboren afwijking van de darm waarbij de zenuwcellen van de darm niet goed zijn aangelegd) in tegenstelling tot gezonde kinderen, pas na 48 uur of later de eerste ontlasting produceren.

Dit proefschrift heeft zich gericht op het evalueren van de waarde van verschillende diagnostische testen bij pasgeborenen en oudere kinderen met ontlastingsproblemen. Daarnaast richtte dit onderzoek zich op het ontrafelen van mogelijke oorzaken die ten grondslag zouden kunnen liggen aan de vertraagde eerste ontlasting. **Hoofdstuk 1** geeft kort en bondig weer hoe en waarom de verschillende studies tot stand gekomen zijn.

Wanneer een zuigeling zich presenteert met een vertraagde meconiumlozing en verschijnselen heeft zoals overgeven, prikkelbaarheid en een bolle buik, is er mogelijk sprake van een obstructie van de darm, zoals voorkomt bij de ziekte van Hirschsprung. Dit is een ontwikkelingsstoornis van het zenuwstelsel van het maagdarmkanaal die zich kenmerkt door een afwezigheid van zenuwcellen in de darm. Dit resulteert in een stoornis in de peristaltiek van de dikke darm en een afwezigheid van de anorectale inhibitie reflex (ARIR). De ARIR is een ontspanning van de binnenste anale kringspier, die ontstaat door oprekking van de darm. Een afwijkende of afwezige ontspanning van de binnenste anale kringspier bemoeilijkt de lozing van ontlasting wat resulteert in ernstige chronische obstipatie zoals beschreven bij de ziekte van Hirschsprung. **Hoofdstuk 2** beschrijft de nieuwste bevindingen over de oorzaak, symptomen, diagnostische aanpak en de behandeling van pasgeborenen en kinderen met de ziekte van Hirschsprung.

Naast kinderen met de ziekte van Hirschsprung, is er ook een kleine groep kinderen die direct na de geboorte ontlastingsproblemen heeft. Deze kinderen hebben ook vaak een vertraagde meconiumlozing (>24 uur na geboorte), een opgezet buik en voedingsproblemen. In tegenstelling tot de kinderen met de ziekte van Hirschsprung verdwijnen deze symptomen in de weken na de geboorte. De oorzaak van deze voorbijgaande ontlastingsproblemen is onbekend. Een mogelijkheid zou kunnen zijn dat de onderdelen die belangrijk zijn voor een normaal bewegingspatroon in de darm nog niet goed ontwikkeld zijn. Onlangs heeft een studie aangetoond dat deze voorbijgaande afwijkingen in het ontlastingsmechanisme zouden kunnen komen door een vertraagde rijping van de interstitiële cellen van Cajal (ICC). ICCs zijn de pacemaker cellen van de darm en coördineren de elektromechanische activiteit van de darm. In welke mate een vertraagde ontwikkeling van ICC invloed heeft op de ARIR is tot op heden niet bekend. In **hoofdstuk 3** richt het onderzoek zich op de rol van ICCs op de prikkeloverdracht van de zenuwen naar de binnenste anale kringspier van een muis. De ontspanning van de binnenste anale kringspier die optreedt na elektrische stimulatie werd gemeten *in vitro* (buiten het lichaam) in een orgaanbad en liet geen verschil zien in de mate van ontspanning tussen muizen zonder ICCs en de controle muizen. Echter, *in vivo* (in het lichaam) experimenten lieten zien dat de ARIR, opgewekt door oprekking van de endeldarm, was verminderd bij muizen zonder ICCs. Dit veronderstelt dat een intact netwerk van ICCs noodzakelijk is voor een normale ARIR en ook dat ICCs betrokken zijn bij de ARIR. Daarom kan een niet goed functionerend ICC netwerk of een verlate rijping van ICCs leiden tot een afwijkende ARIR en dus resulteren in een gestoorde meconiumlozing.

Om deze vraag te beantwoorden wordt in **hoofdstuk 4** onderzoek beschreven dat de aanwezigheid van de ARIR onderzocht bij 10 te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur van 28-30 weken) met een vertraagde meconiumlozing (48 uur-105 uur). Met behulp van anorectale manometrie werd bij alle 10 kinderen een normale ARIR aangetoond. Dit suggereert dat bij te vroeg geboren zuigelingen geen relatie bestaat tussen een vertraagde lozing van de eerste ontlasting en de anorectale inhibitie reflex.

Uit de bovenstaande hoofdstukken blijkt dat de ARIR een belangrijke noodzakelijke rol speelt bij het normale ontlastingsmechanisme. Dit betekent dat het belangrijk is om mogelijke afwijkingen van de ARIR op te sporen bij kinderen met

een vertraagde eerste ontlasting. Dit impliceert dat de leeftijd waarop de ARIR is ontwikkeld, moet worden onderzocht. In eerder onderzoek is aangetoond dat de ARIR al aanwezig is bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 30 weken. Het is echter onbekend of de ARIR bij zuigelingen jonger dan 30 weken zwangerschapsduur ook al aanwezig is. In **hoofdstuk 5** wordt de vraag beantwoord of de ARIR al ontwikkeld is bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur korter dan 30 weken. Anorectale manometrie werd verricht bij 16 gezonde te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur van 27-30 weken). Een normale ARIR werd gevonden bij 13 van de 16 kinderen (81%). Deze bevindingen tonen aan dat de ARIR al aanwezig is bij prematuren van 27 weken.

Zoals boven beschreven is anorectale manometrie een diagnostisch onderzoek waarmee de aan- of afwezigheid van de ARIR kan worden onderzocht. Naast anorectale manometrie zijn er nog twee andere onderzoeken die belangrijk zijn voor de diagnostiek bij patiënten die worden verdacht van de ziekte van Hirschsprung. Een colon-inloop (een röntgenfoto van de dikke darm met contrast) laat bij de ziekte van Hirschsprung soms een overgang zien van een uitgezette gezonde dikke darm naar een vernauwde zieke dikke darm. Tenslotte is er het rectum zuigbiopt (oppervlakkige afname van darmweefsel net boven de anus), waarbij er gekeken wordt naar de aan- of afwezigheid van de zenuwcellen. Er is veel discussie over welk onderzoek het meest bruikbaar is in de diagnostiek bij de ziekte van Hirschsprung. In **hoofdstuk 6** wordt een systematische review verricht waarin de diagnostische waarde wordt beschreven van de colon-inloop (CI), de anorectale manometrie (ARM) en het rectum zuigbiopt (RZB) bij kinderen die verdacht worden van de ziekte van Hirschsprung. Na het doorzoeken van de literatuur werden 24 studies ingesloten. Deze studies evalueerden de diagnostische waarden van tenminste één van de 3 testen en alle studies verzamelden hun data achteraf (retrospectief). Deze systematische review liet zien dat het RZB de meest betrouwbare test was met de hoogste sensitiviteit (93%) en specificiteit (98%). De sensitiviteit van een test is de proportie van werkelijk zieken, bij wie een positief testresultaat werd gevonden, ten opzichte van alle zieke personen. De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen, bij wie een negatief testresultaat werd gevonden ten opzichte van alle gezonde personen. De sensitiviteit en specificiteit van de ARM (respectievelijk 91% en 94%) was vergelijkbaar met het RZB, maar de CI liet een significant lagere sensitiviteit en specificiteit zien

(respectievelijk 70% en 83%).

In navolging op dit overzicht, werd een prospectieve studie verricht waarin de diagnostische waarde van de CI, ARM en het RZB met elkaar werden vergeleken bij kinderen die verdacht werden van de ziekte van Hirschsprung (**hoofdstuk 7**). 111 kinderen met een vertraagde meconiumlozing en klinische verdenking op de ziekte van Hirschsprung ondergingen de 3 onderzoeken (CI, ARM en RZB). Bij 28 van de 111 kinderen (25%) werd de ziekte van Hirschsprung aangetoond. Ook in dit onderzoek had het RZB de hoogste sensitiviteit (93%) en specificiteit (100%). Deze waarden waren echter niet significant verschillend van de CI (respectievelijk 76% en 97%) en de ARM (respectievelijk 83% en 93%). Bij de ARM kwam het hoogste aantal niet te beoordelen testen voor en bij het RZB het laagste aantal. Dit bevestigt wederom dat het RZB het meest adequate onderzoek is voor de diagnostiek bij de ziekte van Hirschsprung.

Uit bovenstaande hoofdstukken blijkt dat het vaak moeilijk is om bij kinderen die verdacht worden van de ziekte van Hirschsprung en kinderen met passagère ontlastingsproblemen een diagnose te stellen. Maar ook bij oudere kinderen met functionele obstipatie (waarbij er geen organische oorzaak voor de obstipatie wordt gevonden) kan de diagnose moeilijk zijn. Hoewel bekend is dat een goede anamnese en een volledig lichamelijk onderzoek voldoende zijn voor het stellen van de diagnose obstipatie, wordt er toch frequent een röntgenfoto van de buik gemaakt om de aanwezigheid van ingedikte ontlasting of de uitzetting van de dikke darm te bevestigen. Er bestaan echter tegenstrijdige gegevens over de waarde van een buikfoto bij functionele obstipatie. In **hoofdstuk 8** hebben we de intra- en inter-observer variabiliteit onderzocht en de diagnostische waarde bepaalt van een nieuw beoordelingssysteem (de Leech methode) om kinderen met functionele obstipatie te herkennen. Intra-observer variabiliteit beschrijft het verschil in de beoordeling op verschillende momenten van één onderzoeker, terwijl inter-observer variabiliteit het verschil meet in de beoordeling van hetzelfde onderzoek tussen meerdere onderzoekers. In deze studie werden 51 kinderen met obstipatie geïnccludeerd. Daarnaast werden respectievelijk 7 en 31 kinderen met functionele buikpijn en solitaire encopresis (onvrijwillig verliezen van ontlasting) als controle groep in de studie opgenomen. De intra- en inter-observer variabiliteit van de Leech methode werd geëvalueerd middels het twee maal scoren van de zelfde buikfoto door drie verschillende onderzoekers (2 kinder-radiologen en 1 kinder-maagdarmartsen). Ook

werd de diagnostische waarde bepaald. Zowel de inter- als intra-variabiliteit was groot. Daarnaast had de Leech methode een lage diagnostische waarde om functionele obstipatie te diagnosticeren en liet het een lage sensitiviteit (75%) en specificiteit (59%) zien. Deze studie bevestigt opnieuw dat een röntgenfoto van de buik van beperkte waarde is in de diagnostiek van functionele obstipatie bij kinderen.

Een andere methode om de ernst van de obstipatie in kaart te brengen is de meting van de dikke darm passagetijd (DPT). Bij deze methode gebruikt men radio-opake markers om een eventuele vertraging van de dikke darm passage te meten en te lokaliseren. Deze methode kan van toegevoegde waarde zijn wanneer de anamnese onbetrouwbaar is. In **hoofdstuk 9** wordt de relatie beschreven tussen symptomen van obstipatie en DPT en werd onderzocht in welke mate deze symptomen en DPT een voorspellende waarde hebben op de prognose. Bij 169 kinderen met obstipatie werd een DPT meting verricht aan het begin van de studie. De DPT was significant langer bij kinderen met een lage ontlastingsfrequentie en met een hoge encopresis frequentie. Echter, 50% van de kinderen had een normale DPT. De prognose na 1 jaar van follow-up was beter bij kinderen met een rectale ophoping van ontlasting in de endeldarm, maar slechter bij kinderen die een DPT >100 uur lieten zien. Uit beide studies kunnen we concluderen dat het scoren van een röntgenfoto van de buik, middels de Leech methode of met radio-opake markers (DPT), van minimale diagnostische waarde is.

Samenvattend: Wanneer er sprake is van een voldragen zuigeling met een vertraagde meconiumlozing en klinische verschijnselen passend bij een darmobstructie dient de ziekte van Hirschsprung te worden uitgesloten met behulp van het rectumzuigbiopt (RZB). De resultaten van dit proefschrift tonen aan dat dit onderzoek de hoogste sensitiviteit en specificiteit heeft ten opzicht van de anorectale manometrie (ARM) en de colon inloophoto (CI). Tevens is het RZB een relatief simpel en efficiënt onderzoek met een laag risico op complicaties. Ondanks dat ARM in vergelijking met het RZB een minder risicovol onderzoek is, zijn er vaak bewegingsartefacten, veroorzaakt door onrust van het kind, wat de interpretatie van de manometrische patronen vaak bemoeilijkt. Daarnaast is ARM tijdrovend en eist het de nodige ervaring en deskundigheid.

Bij prematuur geboren zuigelingen is het RZB echter niet goed bruikbaar gezien het grote risico op infectie en perforatie. In deze kwetsbare groep kinderen is



gebleken dat de ARM een goed, maar belangrijker nog, een veilig diagnostisch onderzoek is om de ziekte van Hirschsprung aan te tonen of uit te sluiten. Indien de ARM niet conclusief is of wanneer ARM-deskundigheid ontbreekt, kan het RZB in een later stadium verricht worden. Goede laxerende therapie dient in deze periode gegeven te worden ter voorkoming van ernstige complicaties zoals een necrotiserende enterocolitis (ernstige ontsteking van de darm).

De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat de waarde van de CI beperkt is gezien de lage sensitiviteit en hoge blootstelling aan straling. Indien de ziekte van Hirschsprung is aangetoond, heeft de CI soms een additionele waarde voor de chirurg om de overgang tussen gezond en ziek darmweefsel te lokaliseren en zo de vermoedelijke lengte van het aangedane segment te bepalen.