

Fordøyelse til besvær

■ JØRGEN VALEUR • Forsker (ph.d.) ved Unger-Vetlesens Institutt • Assistentlege (LIS) ved Klinikk for Medisin ved Lovisenberg Diakonale Sykehus

Mage-tarm-kanalen er krevende å undersøke, og de vanligste forstyrrelsene i fordøyelsesorganenes funksjoner ledsages ikke av patologiske prøvesvar. Det er utarbeidet internasjonalt aksepterte kriterier for å diagnostisere slike tilstander, som ved en samlebetegnelse benevnes funksjonelle gastrointestinale lidelser.

Plager fra mage-tarm-kanalen er vanlige og skaper ofte frustrasjon både hos pasienten og legen, ikke minst fordi man sjelden finner en «organisk» forklaring (1). Hva som skal til for å oppfatte slike «funksjonelle» plager som sykelige er omdiskutert. Malt og medarbeidere har skrevet at

«funksjonelle somatiske lidelser brukes som klinisk betegnelse for tilstander kjennetegnet ved biomedisinsk uforklarlige somatiske symptomer som forårsaker subjektiv lidelse» (2).

En slik forståelse innebærer at pasientens egen opplevelse er avgjørende for å definere patologien. Når plagene går ut over funksjonsnivå og livskvalitet, og gjør at man velger å oppsøke profesjonell hjelp, kan det synes rimelig å oppfatte plagene som sykelige. De funksjonelle gastrointestinale lidelsene gir imidlertid også ofte målbare avvik i tarmfunksjon: Det er for eksempel vist at pasienter med irritable tarm-syndrom har et klart forstyrret avføringmønster sammenlignet med friske

(3). Slike pasienter må møtes med anerkjennelse for sine tabubelagte problemer, og vurderes i lys av oppdatert kunnskap om fordøyelsesfysiologi.

Patofysiologi ved funksjonelle gastrointestinale lidelser

«To eat is human; to digest, divine»
MARK TWAIN (1835–1910)

De funksjonelle gastrointestinale lidelsene har ukjent etiologi, men avvik i ett eller flere av fordøyelseskanalens kontrollsystemer er sannsynligvis involvert i patogenesis (FIGUR 1).

Sentralnervesystemet

Hverdagslige uttrykk som «å kjenne sommerfugler i magen», «å ha is i magen» og «å stole på magesfølelsen», indikerer et intimt samspill mellom følelseslivet og fordøyelsesfunksjonene (FAKTABOKS 1, SIDE 20). Psykiske forstyrrelser og mageproblemer opptrer ofte samtidig – men hvordan er sammenhengen? Det er minst tre mulige mekanismer, som ikke nødvendigvis utelukker hverandre:

- 1 Psykiske forstyrrelser kan gi symptomer fra mage-tarm-kanalen. Dette har lenge vært en dominerende forklaringsmodell, og gir kanskje intuitivt mening, i det minste for personer som vet hva det vil si å ha «eksamensmage». Angst er assosiert med diaré, mens depresjon er forbundet med forstoppelse (5). Moderne stressforskning har avdekket en rekke signalveier fra hjernen til tarmen, både nevralt (det autonome nervesystem) og humorale (hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen). Det er liten tvil om at aktivitet i disse systemene kan påvirke mage-tarm-kanalens funksjoner. Det er imidlertid få som i dag vil insistere på at underliggende, ubevisste og uløste psykologiske konflikter er hovedårsaken til de funksjonelle gastrointestinale lidelsene.
- 2 Forstyrrelser i mage-tarm-kanalen kan gi psykiske symptomer. Kommunikasjonen mellom hjernen og tarmen går begge veier («brain-gut-axis»; «gut-brain-axis»), men hele 90 prosent av fibrene i vagusnerven er afferente. Signalruten terminerer i hjernestammens *nucleus tractus soletarii* – en reléstasjon som står i tett kontakt med det såkalte limbiske



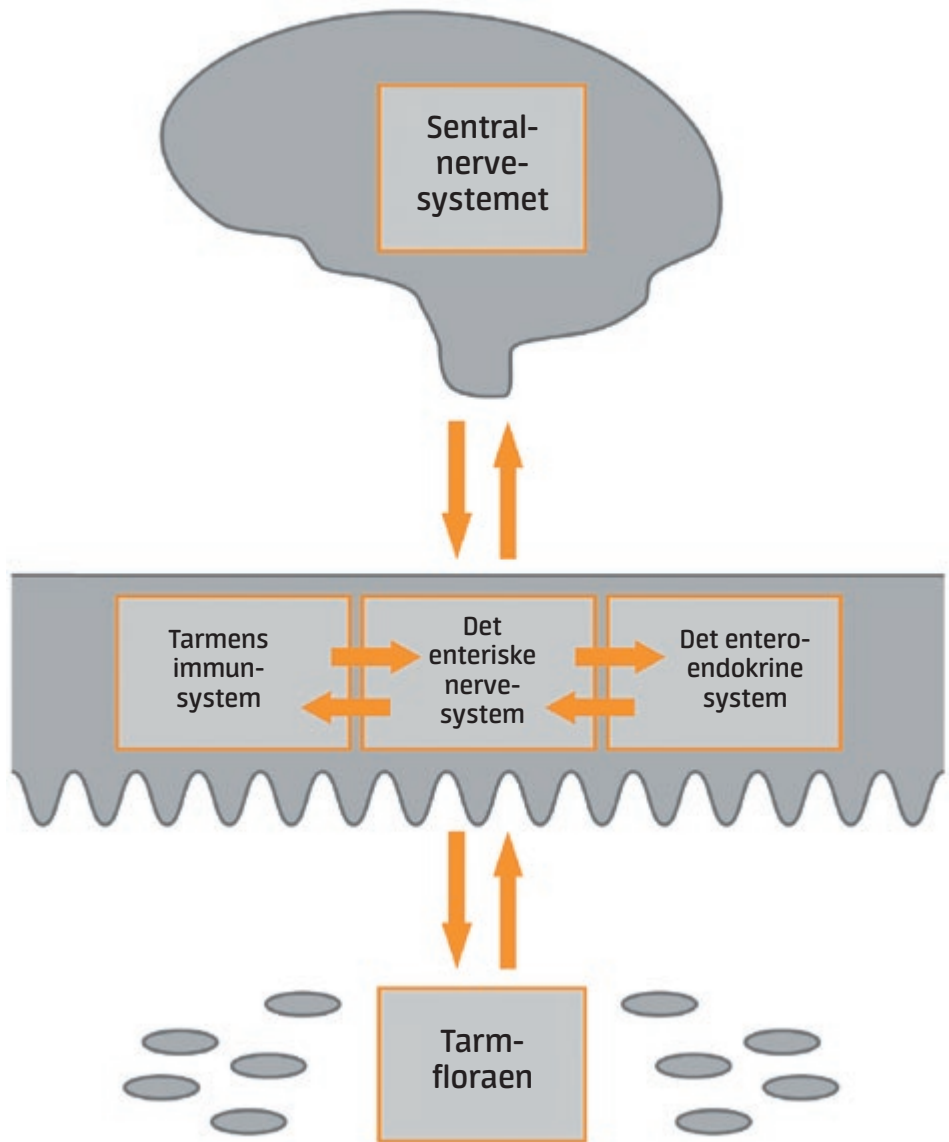
system – og impulser fra mage-tarm-kanalen kan således påvirke «følelseshjernen». Forestillingen om at psykopatologi kan ha opphav i mage-tarm-kanalen er kontroversiell, men støttes av en rekke dyreforsøk (6). Vi må heller ikke glemme at magesår sykdommen lenge ble regnet som en psykogen lidelse – men ulcuspasientenes psykiske forstyrrelser forsvinner når *Helicobacter pylori* eradikeres (7).

- Psykiske forstyrrelser kan påvirke opplevelsen og tolkningen av symptomer fra mage-tarm-kanalen. Psykiske faktorer har sannsynligvis stor betydning for hvordan personer med mageproblemer forholder seg til plagene sine. Langt fra alle velger å oppsøke hjelp, og forekomsten av psykopatologi synes å være større i spesialisthelsetjenesten enn i primærhelsetjenesten (8). At psykologiske forhold – og ikke mageplagene i seg selv – avgjør sykdomsutførelsen («the illness behaviour»), er derfor en utbredt hypotese (9).

Sammenhengen mellom psykiske forstyrrelser og mageproblemer er altså komplisert. Slik sett er det kanskje mer hensiktsmessig å utforske samspillet mellom hjernen og magen enn å diskutere hvor «den løse skruen» primært sitter. En såkalt biopsykososial tilnærming bør tilstrebes (10).

Det enteriske nervesystem

Mage-tarm-kanalen inneholder omtrent like mange nerveceller som ryggmargen (11). Det enteriske nervesystem består av både sensoriske og motoriske nerveceller, foruten internevroner og gliaceller, og kalles gjerne «the second brain» på grunn av sin store evne til selvstendig og kompleks bearbeiding og integrasjon av informasjon. Det enteriske nervesystem synes å romme et sett av pre-programmerede motoriske og sekretoriske kretser for gastrointestinal atferd («a program library»), og uhensiktsmessig aktivering av det såkalte «alarmprogrammet» er en attraktiv forklaringsmodell for funksjonelle gastrointestinale lidelser (12). Myenterisk ganglionitt (13) og økt antall av spesielle sensoriske nervefibre (14) er beskrevet som mulig nevrobiologisk substrat for



FIGUR 1. Gastrointestinale kontrollsystemer. MODIFISERT FRA VALEUR (4).

henholdsvis dysmotilitet og visceral hypersensitivitet hos pasienter med irritable tarm. Det er likevel for tidlig å konkludere med at de funksjonelle gastrointestinale lidelsene er «tarmhjernesykdommer».

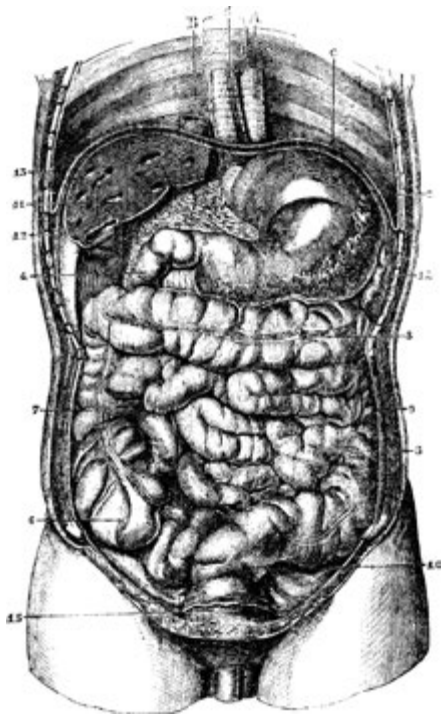
Det enteroendokrine system

Gastrointestinaltrakten er kroppens største hormonprodusent, og det er beskrevet en rekke avvik i enteroendokrine signalveier ved både funksjonell dyspepsi og irritable tarm-syndrom. De serotonerge mekanismene har blitt viet særlig opp-

merksomhet (15), men også endringer i utskillelse av peptidhormoner kan være involvert i patogenesen (16). Medikamentell manipulasjon av tarmens endokrine system er et interessant behandlingsprinsipp, men slik farmakoterapi har så langt vært skuffende, ikke minst på grunn av utvikling av alvorlige bivirkninger (17).

Tarmens immunsystem

De fleste immuncellene i kroppen befinner seg i tarmveggen, og inflammatoriske prosesser kan spille en viktig rolle i patogenese-



1 Spiserør 2 Mage 3 Polyrus åpning mage
4 Tolvfingertarm 5 Tynntarm 6 Blindtarm
7 Stigende kolon 8 Tverrgående kolon
9 Synkende kolon 10 Endetarm 11 Lever
12 Galleblæren fjernet 13 Hepatisk vene
tilhørende vevet i leveren 14 Rate 15 Blære

ILLUSTRASJON: COLOURBOX

sen ved funksjonelle gastrointestinale lidelser (18). Infeksiøse gastroenteritter kan utløse langvarige tarmfunksjonsforstyrrelser, og slike postinfeksiøse plager kan tenkes vedlikeholdt av lavgradige betennelsesforandringer. Intestinale mastceller er kanskje involvert i særlig grad (19), og mastcellestabiliserende medikamenter kan ha gunstig effekt hos pasienter med irritable tarm-syndrom (20). Immunmodulerende behandling kan ha effekt også ved systemiske symptomer (21).

Tarmfloraen

Vi har omlag ti ganger flere bakterier i tarmen enn celler i kroppen, og tarmfloraen står for minst like mange kjemiske reaksjoner som leveren. Dette «mikrobiomet» har lenge vært neglisjert som aktør i både fysiologiske og patologiske prosesser, men i de senere år har store molekylærbiologiske fremskritt gjort det mulig å finstudere tarmfloraens sammensetning og funksjoner. Forstyrrelser i tarmfloraen er foreslått som årsak til en rekke lidelser, både intestinale og ekstra-intestinale (22). Behandling av slike «dysbioser» kan bli fremtidig medisin, både for «organiske» og «funksjonelle» tilstander (23).

Diagnostikk av funksjonelle gastrointestinale lidelser

«Physicians think that they do a lot for a patient when they give his disease a name»
IMMANUEL KANT (1724–1804)

De funksjonelle gastrointestinale lidelsene kjennetegnes ved fravær av patologiske prøvesvar, og forutsetter således adekvat utredning for å utelukke organisk sykdom. Slik eksklusjonsdiagnostikk er et tveegget sverd. På den ene siden må utredningen være *tilstrekkelig* omfattende, slik at organiske sykdommer ikke blir oversett, og dette kan i seg selv ha et terapeutisk aspekt («reassurance»). På den annen side kan utredningen lett bli *for* omfattende, og dermed skape usikkerhet og angst, både hos pasienten og legen (24).

De funksjonelle gastrointestinale lidelsene bør imidlertid ikke utelukkende oppfattes som eksklusjonsdiagnoser (25). På samme måte som i psykiatrien og revmatologien foreligger det spesifikke krav til positiv diagnostikk, i form av internasjonalt aksepterte kriterier. Denne klassifikasjonslisten er utarbeidet av det såkalte Roma-konsortiet (oppkalt etter byen hvor ekspertkomitéen har holdt sine konsensusmøter), både for

FAKTABOKS 1

HISTORISKE «MAGEFØLELSER»

I 1822 ble den kanadiske pelshandleren Alexis St. Martin (1794–1880) skutt i magen ved et uhell. Han kom raskt til behandling hos den amerikanske militærlegen William Beaumont (1785–1853), som reddet livet hans. Skuddsåret ville imidlertid ikke tilhele skikkelig, og etterlot St. Martin et permanent hull gjennom huden; en åpning rett inn til magesekken. Dette «vinduet» ga dr. Beaumont en unik mulighet til å studere magesekkens funksjoner, hvilket han utnyttet i mange år. Dr. Beaumont dro med seg St. Martin på turnéer, demonstrerte sine forsøk på medisinske kongresser og utgav en rekke publikasjoner, inkludert hovedverket *Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion* (1833). Dr. Beaumont ble berømt for sine arbeider, og regnes av mange som den moderne gastroenterologiens far. St. Martin ble derimot etterhvert lei av alle eksperimentene. Dr. Beaumont la merke til at St. Martins tidvis dårlige humør påvirket magesekkens funksjoner, men rakk ikke å utdype dette skikkelig før de to skilte lag for godt.

Det psykosomatiske aspektet ble imidlertid tatt opp igjen flere år senere, av en tilsvarende duo: Den amerikanske gastroenterologen Stewart Wolf (1914–2005), som interessant nok var slekt med dr. Beaumont på morssiden, og pasienten Tom (1886–1958). Tom hadde fått en svær brannskade i spiserøret da han som niåring forvekslet iskaldt øl med brennvarm skaldyrssuppe («clam chowder»). Tom ble



operert i flere seanser, og kirurgene endte til slutt opp med å lage en åpning inn til magesekken som Tom måtte ernære seg gjennom. Etter disse hendelsene utviklet Tom en betydelig legeskrek, men fant etter hvert en god tone med den empatiske dr. Wolf, som var skolert i psykosomatisk medisin. Gjennom Toms «vindu» fikk dr. Wolf orkesterplass til å iaktt

samspelet mellom kropp og sinn, og observerte blant annet at magesekkens motilitet, blodtilførsel og sekresjon økte når Tom var sint, mens frykt hadde motsatt effekt. Dr. Wolf sammenfattet sine arbeider med Tom i bøkene *Human gastric function* (1943) og *The stomach* (1965), som i dag regnes som klassikere innen psykosomatisk litteratur.

FAKTABOKS 2

ROMA III-KRITERIENE FOR FUNKSJONELL DYSPEPSI (31)

Må inkludere

1. En eller flere av:
 - a. Plagsom postprandial oppfylthet
 - b. Tidlig metthet
 - c. Smerte i epigastriet
 - d. Brennende følelse i epigastriet

OG

2. Ingen tegn til strukturell sykdom (inkludert ved øvre endoskopi) som kan forklare symptomene

Kriteriene må være oppfylt siste tre måneder med symptomstart minst seks måneder før diagnose.

å sikre en uniform standard i forskning og for å hjelpe klinikere i den diagnostiske prosessen. De såkalte Roma-kriteriene for funksjonelle gastrointestinale lidelser er under stadig revisjon og foreligger nå i sin tredje utgave (26). Roma-konsortiet har dessuten nylig utarbeidet en serie diagnostiske algoritmer som kan være til hjelp i utredningen av pasienter med uklare mageplager (27). Organisasjonens hjemmesider inneholder nyttig informasjon (28).

Roma III-klassifikasjonen opererer med hele 45 ulike funksjonelle gastrointestinale lidelser. I det følgende omtales kun de to hyppigst forekommende tilstandene: Funksjonell dyspepsi og irritabel tarm-syndrom.

Funksjonell dyspepsi

«Dyspepsia is the ruin of most things; empires, expeditions and everything else»
THOMAS DE QUINCY (1785–1859)

Dyspepsi betyr egentlig «dårlig fordøyelse», men begrepet brukes i dag som samlebetegnelse for symptomer fra øvre del av buken. Dyspepsi kan ha mange årsaker (29). Distinkte smerter i epigastriet som kommer i perioder, vekker pasienten om natten og lindres av mat bør gi mistanke om ulcus duodeni, men det er vanskelig å skille mellom organisk og funksjonell dyspepsi basert på sykehistorien alene (30). Undersøkelse med gastroskopi bør derfor utføres i utredningen av dyspeptis-

ke plager, og er anført som et krav for at diagnosen funksjonell dyspepsi kan stilles etter Roma III-kriteriene (FAKTABOKS 2).

Nedsatt akkommodasjon av proksimale del av magesekken synes å stå sentralt i symptomutviklingen ved funksjonell dyspepsi (FIGUR 2), og ved Haukeland universitetssykehus i Bergen undersøkes det rutinemessig for dette ved hjelp av ultralyd (professor Trygve Hausken, personlig meddelelse).

Funksjonell dyspepsi kalles ofte «stressmage», og pasientene kan ha nytte av generelle livsstilsråd, som regelmessighet i hverdagen, samt hyppig inntak av små måltider. Det er vist at enkle pusteøvelser før matinntak kan bedre plagene, trolig via økt vagusaktivitet, som igjen bedrer ventrikelakkommodasjonen (33). Enkle psykoterapeutiske tiltak, med vekt på elementer fra kognitiv atferdsterapi som hjelp til hvordan man forholder seg til tilstanden, kan også ha effekt. Behandling med medikamenter bør unngås (34).

Irritabel tarm-syndrom

«No organ in the body is so misunderstood, so slandered and so maltreated as the colon»
SIR ARTHUR HURST (1879–1944)

Irritabel tarm-syndrom (IBS) forekommer hos om lag 10 prosent av befolkningen og kjennetegnes ved en triade av ubehag i ma-

FAKTABOKS 3

ROMA III-KRITERIENE FOR IRRITABEL TARM-SYNDROM (36)

Pasienten skal være plaget med residue-rende magesmerter eller ubehag i mer enn seks måneder. I tillegg skal plagene ha vært til stede minst tre dager pr. måned i tre måneder. Samtidig må minst to av følgende forhold være til stede:

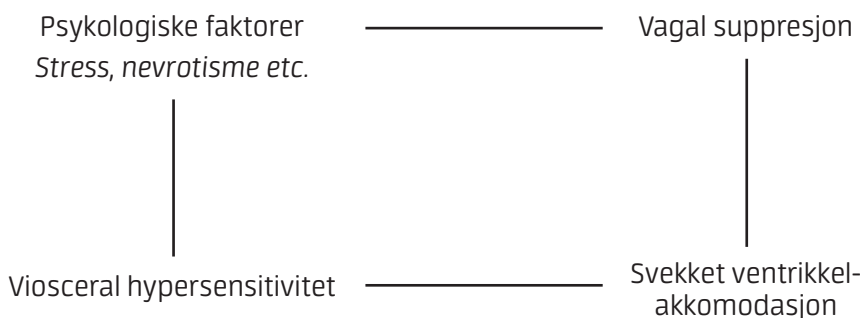
1. Plagene lindres i forbindelse med avføring, og/eller
2. Forandring i avføringsfrekvens ved symptomdebut, og/eller
3. Forandring i avføringens konsistens ved symptomdebut

gen, luftplager og avføringsforstyrrelser. Tilstanden ble beskrevet i vitenskapelig litteratur allerede i 1818 (35). Roma III-kriteriene for IBS er anført i faktaboks 3.

Det kan være verdt å merke seg at oppblåsthet ikke inngår i Roma III-kriteriene for IBS, men dette er kanskje den vanligste plagen (37). Ufullstendig tømming («incomplete evacuation») er et annet kardinalsymptom av stor praktisk betydning. Pasienter med dette problemet forteller ofte at de har diaré, fordi de går hyppig på toalettet (uten resultat) – mens de egentlig har forstoppelse. Dette fenomenet kalles gjerne «pseudo-diaré», og er typisk for IBS (38).

Hvor omfattende bør pasienter som oppfyller kriteriene for IBS utredes for å utelukke organisk sykdom? Det er dessverre ikke noe enkelt svar på dette spørsmålet, og temaet debatteres stadig. Den positive prediktive verdi av en diagnostisk test avhenger ikke bare av testens sensitivitet og spesifisitet, men også av sykdommens prevalens i populasjonen som testes. I en systematisk oversiktsartikkel undersøkte Cash og medarbeidere prevalensen av de vanligste differensialdiagnosene hos pasienter med IBS, sammenlignet med prevalensen i den generelle befolkningen (TABELL 1) (39). Denne studien tyder på at det er lite å hente på å undersøke IBS-pasienter for andre tilstander enn cøliaki (40).

FIGUR 2. «Ond sirkel» ved funksjonell dyspepsi. MODIFISERT FRA BERSTAD (32).



TABELL 1. Prevalens av organisk sykdom hos pasienter med irritabel tarm-syndrom (IBS) og i den generelle befolkning. FRA CASH ET AL. (39).

ORGANISK SYKDOM	IBS-PASIENTER (%)	DEN GENERELLE BEFOLKNING (%)
Inflammatorisk tarmsykdom	0.51–0.98	0.3–1.2
Colorektal cancer	0–0.51	4–6
Cøliaki	4.67	0.25–0.5
Infeksiøs gastroenteritt	0–1.7	N/A
Thyreoidesykdom	6	5–9
Laktosemalabsorpsjon	22–26	25

'ALARMSYMTOMER' VED IRRITABEL TARM-SYNDROM

LISTEN ER GJENGITT FRA BRITISKE RETNINGSLINJER FOR UTREDNING AV TILSTANDEN (41)

- Alder > 50 år
- Kort sykehistorie
- Dokumentert vekttap
- Symptomer om natten
- Mannlig kjønn
- Forekomst av colon-cancer i familien
- Anemi
- Rektalblødning
- Nylig gjennomgått antibiotikakur

Tilstedeværelse av såkalte «alarmsymptomer» bør føre til en grundigere gjennomgang enn der slike mangler (FAKTABOKS 4). Generelt bør ikke-invasive undersøkelser foretrekkes der dette er et reelt alternativ. Måling av kalprotektin i feces er for eksempel en nyttig prøve for å utelukke inflammatorisk tarmsykdom (42). Hvorvidt pasienter med IBS, som ofte må leve med betydelige plager i mange år, bør få undersøkt det antatt symptomgivende organet – colon – med endoskopi, er omdiskutert.

I de senere år har man blitt oppmerksom på en mulig sammenheng mellom IBS-symptomer og overfølsomhet for visse matsorter (43). Selv om verken klassisk matallergi (44) eller laktosemalabsorpsjon (45) kan forklare plagene, reagerer mange IBS-pasienter på inntak av en gruppe tungt fordøyelige, men fermenterbare karbohydrater (FODMAP; «Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides And Polyols») (46). Årsaken til denne overfølsomheten er ikke kjent, men forstyrrelser i tarmens bakterieflora og dens metabolske aktivitet kan være involvert (47). Slike avvik kan kanskje også forklare de systemiske manifestasjonene ved IBS, som smerter fra bevegelsesapparatet og utmattelse (48). Randomiserte, kontrollerte studier viser at pasienter med IBS får mindre plager av å spise mat med redusert innhold av FODMAP-karbohydrater (49). Hvorvidt dette også gjelder gluten er omdiskutert (50). Havregrøt, derimot, tåler de fleste (51).

Pasienter med IBS kan ha nytte av enkle kostholdsråd (52). Psykoterapi anbefales ofte, men effekten er ikke tilstrekkelig dokumentert (53). Som ved andre funksjonelle lidelser bør man være tilbakeholden med farmakoterapi (54). Pr. i dag er det kun ett godkjent legemiddel i Norge som er registrert spesifikt mot IBS (Linaklotid; Constella), og dette preparatet er rettet mot den forstoppelses dominerte subgruppen av tilstanden (IBS-C) (55).

Konklusjon

«I am convinced digestion is the great secret of life»
SYDNEY SMITH (1771–1845)

Funksjonelle gastrointestinale lidelser forekommer hyppig, enten isolert eller sammen

med plager fra andre organsystemer. Hensikten med utredningen er både å utelukke behandlingstrengende patologi (såkalt «negativ diagnostikk») og å gi pasienten en diagnose (såkalt «positiv diagnostikk»). Pasientene må møtes med interesse og forståelse for både intestinale og ekstra-intestinale forhold, det vil si både mage-tarm-plagene og den øvrige biopsykososiale situasjonen.

Artikkelen inngår som kapittel i et planlagt bokprosjekt for allmennleger med arbeidstitel *Diffusitas*, med Dag G. Storla som redaktør.

REFERANSER

1. Vandvik PO, Kristensen P, Aabakken L, Farup P. Abdominal complaints in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 157–62.
2. Malt UF, Malt EA, Blomhoff S, Refnin I. Funksjonelle somatiske lidelser – en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1379–84.
3. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 1991; 32: 73–9.
4. Valeur J. Unexplained self-reported food hypersensitivity. Explorative studies on mechanisms of abdominal symptom generation. Doktoravhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 2010.
5. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut* 1996; 39: 551–5.
6. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 9–16.
7. Wilhelmssen I, Berstad A. Reduced relapse rate in duodenal ulcer disease leads to normalization of psychological distress: twelve-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2004; 29: 717–21.
8. Ringström G, Abrahamsson H, Strid H, Simrén M. Why do subjects with irritable bowel syndrome seek health care for their symptoms? *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1194–203.
9. Wilhelmssen I. The role of psychosocial factors in gastrointestinal disorders. *Gut* 2000; 47 (suppl 4); iv73–5.
10. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447–58.
11. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106–15.
12. Wood JD. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. *Gastroenterology* 2004; 127: 635–57.
13. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Verness B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972–9.

14. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibers in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923–9.
15. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397–414.
16. El-Salhy M, Seim I, Chopin L, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 2783–800.
17. Waldum HL. Legemiddelbehandling av irritable tarm-syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 401–2.
18. Öhman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163–73.
19. Gui XY. Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 980–9.
20. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213–21.
21. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. Benefit from B-lymfocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011; 6: e26358.
22. Valeur J, Berstad A, Midtvedt T. Intestinal autointoksikasjon – fortsatt aktuell sykdomsmekanisme? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131: 1875–6.
23. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 202–12.
24. Lærum OD. Faren ved å overdrive bruken av laboratorieprøver. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012; 132: 492–4.
25. Kellow JE. The 'pro' case. The Rome III criteria. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 787–92.
26. Rome III criteria. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–556.
27. Rome Foundation Diagnostic Algorithms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 739–801.
28. <http://www.romecriteria.org>
29. Talley JN, Phung N, Kalantar JS. ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion: When is it functional? *BMJ* 2001; 323: 1294–7.
30. Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2003; 53: 666–72.
31. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada J-R, Stanghellini V. Functional gastro-duodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466–79.
32. Berstad A. Functional dyspepsia – a conceptual framework. *Gut* 2000; 47 (suppl 4): iv3–4.
33. Hjelldal IE, Svebak S, Berstad A, Flatabø G, Hausken T. Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1054–62.

34. Haug TT. Funksjonell dyspepsi – en psykosomatisk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1218–22.
35. Powell R. On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med Trans Roy Coll Phys* 1818; 6: 106–17.
36. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–91.
37. Quigley EM. Impact of bloating and distention in irritable bowel syndrome: have we wandered too far from the Manning creed? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 7–8.
38. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Self-reported diarrhea: what does it mean? *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1160–4.
39. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2812–9.
40. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.
41. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770–98.
42. Jahnsen J, Røseth AG, Aadland E. Måling av kalprotektin i feces. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 743–5.
43. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 141–62.
44. Morcos A, Dinan T, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: role of food in pathogenesis and management. *J Dig Dis* 2009; 10: 237–46.
45. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 645–9.
46. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 252–8.
47. Hunter JO. Food allergy – or enterometabolic disorder? *Lancet* 1991; 338: 495–6.
48. Berstad A, Undseth R, Lind R, Valeur J. Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: a food-induced triad? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 914–9.
49. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67–75.
50. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013; 145: 320–8.
51. Puaaschitz N. Effekt av havregrøt på tykktarmens bakterieflora. Mastergradsavhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 2009.
52. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC, on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 260–74.
53. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Quartero AO. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006442.
54. Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med* 2012; 125: 381–93.
55. Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 371–84.

■ JORGEN.VALEUR@LDS.NO