

Irritable bowel syndrome, speelt geslacht een rol?

Kimberly Moerman

Begeleider: Paul de Vos

Sectie Immuno-endocrinologie, Afdeling Pathologie en Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30001, 9700 RB Groningen, Nederland

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is een functionele stoornis van de colon en lijkt vaker voor te komen bij vrouwen. Daarom zal in deze scriptie worden onderzocht wat de invloed van geslacht is op IBS, middels een literatuur onderzoek. Genetica, omgeving, psychologische en fysiologische factoren spelen een belangrijke rol in het ontstaan van IBS. Maar ook seks hormonen blijken een grote factor te spelen, gezien bij vrouwen 1,59 maal vaker IBS wordt aangetoond. De reden voor dit verschil kan een biologische (seks), geslachtsafhankelijke, psychologische of een omgevingsfactor zijn. Verschillen in geslacht zijn vooral seksueel misbruik, stress en de mate van medische hulp zoeken die de prevalentie vrouwen met IBS hoog maakt. Levensstijl lijkt van mindere invloed te zijn. Qua seks verschillen zijn het voornamelijk de vrouwelijke hormonen die een rol spelen, rond de menstruatie van vrouwen zijn IBS symptomen aanzienlijk meer aanwezig. Hetzelfde geldt in mindere mate voor postmenopauzale vrouwen. Vooral lage gehalten aan oestrogenen en progesteron hebben negatieve invloed op viscerale hypersensitiviteit. De hoge prevalentie van IBS onder vrouwen is van multifactoriële oorsprong te zijn, met psychosociale en hormonale invloeden.

KEYWORDS

Irritable Bowel Syndrome, IBS, Geslacht, Sekse, Vrouw, Prevalentie, Hormonen, Brain-Gut Axis.

INTRODUCTIE

Irritable bowel syndrome (IBS) is een functionele stoornis van de colon en wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van chronische of terugkerende symptomen waaronder abdominale pijn of ongemak, een opgeblazen gevoel, flatulentie en veranderingen in darm eigenschappen (Drossman, 1995). IBS is een functionele stoornis wat betekent dat er geen structurele of fysiologische afwijkingen bekend zijn die bijdragen aan het ontstaan van de ziekte (Zernicke *et al.*, 2012). Om IBS te diagnosticeren wordt vaak de Rome III criteria gebruikt (Longstreth *et al.*, 2006). Volgens deze criteria moet er sprake zijn van abdominaal ongemak of pijn in combinatie met twee of meer van de volgende, voor tenminste 25% van de tijd, gedurende twee maanden voor de diagnose gesteld werd:

- Verbeterde stoelgang
- Aanvang geassocieerd met een verandering in frequentie van ontlasting
- Aanvang geassocieerd met een verandering in vorm van ontlasting

Daarnaast mag er geen sprake zijn van een inflammatoire, anatomische, metabole of oncogene gerelateerde oorzaak die de symptomen kan verklaren (Drossman, 2006). Naast de Rome criteria wordt ook de Manning criteria gebruikt in het diagnosticeren van IBS (Manning *et al.*, 1978). IBS wordt onderscheiden in een diarree, constipatie en een wisselende subvorm (Anbardan *et al.*, 2012, Ouyang & Wrzos, 2006). Vaak wordt de diagnose IBS pas gemaakt wanneer andere ziekten of parasieten uitgesloten zijn. Deze ziekten betreffen onder andere gluten-, lactose intolerantie en inflammatoire bowel disease (IBD). IBD is een ziekte die onder andere de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa omvat (Thompson *et al.*, 1999). Het wordt verondersteld dat IBD het gevolg is van een defect in zowel de barrière van het intestinale epitheel als het mucosa immuunsysteem, welke waarschijnlijk het gevolg zijn van genetische factoren (Dunlop *et al.*, 2006). Veel van deze afwijkingen lijken zowel bij IBS als bij IBD voor te komen, echter zijn er veel verschillen in zowel de ernst als de duur van de ziekte (Barbara *et al.*, 2011).

In 33%-57% ontstaan IBS symptomen in patiënten met IBD (Isgar *et al.*, 1983). Deze getallen zijn aanzienlijk hoger dan de verwachte prevalentie van IBS en ondersteunen de aanname dat darm mucosa inflammatie een rol kan spelen in het ontstaan van IBS (Barbara *et al.*, 2011). De IBS symptomen gevonden in patiënten met IBD zijn significant gekoppeld aan de aanwezigheid van psychologisch disfunctioneren, wat suggereert dat IBS symptomen niet alleen een fysiologische achtergrond hebben (Simren *et al.*, 2002).

Deze psychische invloed op IBS wordt verklaard met het 'brain-gut axis' model, een theorie waarin chronische abdominale klachten worden verklaard door een bidirectionale relatie tussen de gastro-intestinale motor- en sensorische functie (Drossman, 2006). Stress en andere emoties zouden via de 'brain gut axis' een effect hebben op neuro-immunologische en neuro-endocriene reacties van het gastro-intestinale systeem (Mulak & Bonaz, 2004). Stress zelf ontstaat vaak na visceraal gerelateerde gebeurtenissen, psychologische aanpassingen op ziekten en na weinig resultaat met huidige medische behandeling. Deze vicieuze cirkel draagt bij aan de symptomen van IBS (Zernicke *et al.*, 2012).

De prevalentie van IBS in de westerse populatie wordt tussen de 5 en 20% geschat (Zernicke *et al.*, 2012). Ondanks deze hoge prevalentie blijft de oorzaak van IBS onbekend. Een belangrijke karakteristiek van IBS is dat het vaker lijkt voor te komen bij vrouwen dan bij mannen, tot wel twee keer vaker (Drossman *et al.*, 1993). De onderliggende oorzaak van dit prevalentie verschil is nog onbekend, wel is gebleken dat vrouwen vaker met klachten zoals episodische of persisterende chronische buikpijn naar een arts gaan dan mannen (Unruh, 1996). Het verschil kan dus zowel biologisch (seks) afhankelijk zijn, met een nadruk op vrouwelijk fysiologie en hormonen, als geslacht afhankelijk, met nadruk op psychische en sociale verschillen. In deze scriptie zal dit verschil nader worden onderzocht om te trachten een antwoord te vinden op de vraag of geslacht een grote invloed heeft op de prevalentie en verloop van IBS.

MATERIAAL EN METHODEN

Deze scriptie is gebaseerd op een literatuur onderzoek van Engels gepubliceerde artikelen over IBS tussen 1973 en 2012. Het zoeken naar adequate artikelen werd uitgevoerd met het gebruik van de online database Pubmed. Zoektermen (*irritable bowel syndrome, IBS, inflammatory bowel syndrome, gender, sex, rome criteria, hormone,*

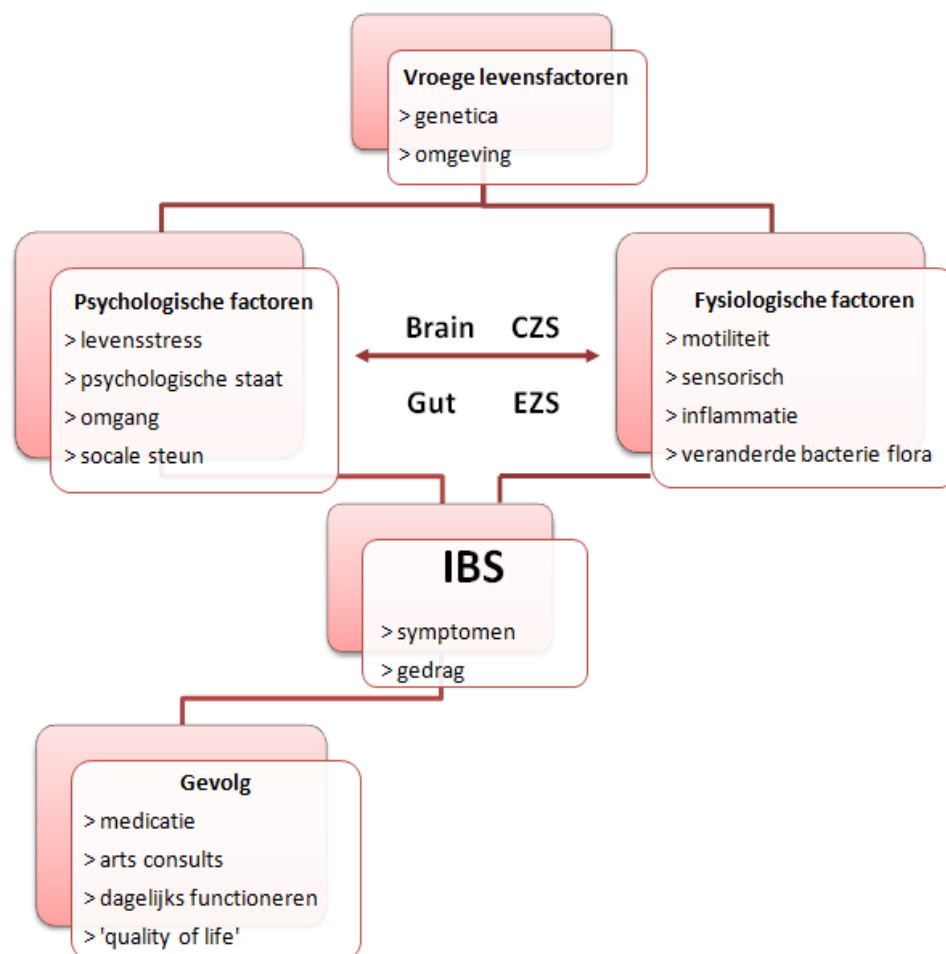
prevalence, brain-gut axis) waren gebruikt om artikelen met mogelijke relevantie te selecteren. Van de in totaal 242 artikelen zijn uiteindelijk 135 artikelen gebruikt om deze scriptie te schrijven.

ALGEMENE OORZAKEN IBS

De fysiologische mechanismen verantwoordelijk voor de symptomen van IBS zijn niet geheel bekend. Symptomen kunnen ontstaan als reactie op een verstoring van de gastro-intestinale functie, veranderingen van de levensstijl of incorrecte voedselinname zoals alcohol of vet eten. Ook stress wordt verantwoordelijk geacht symptomen van IBS te veroorzaken, wat onder andere gebleken is uit een onderzoek onder studenten en ziekenhuispersoneel waarin 54% na stress abdominale pijn en ongemak ervoer (Drossman *et al.*, 2002). Alle mogelijke bekende oorzaken voor IBS zijn beknopt weergegeven in figuur 1. Deze genetische, omgeving gebonden, psychologische en fysiologische en factoren zullen nader worden toegelicht.

Genetische en omgeving factoren

Het is bekend dat IBS in bepaalde families lijkt voor te komen (Locke *et al.*, 2000b). Genetische predispositie zou dus eventueel een rol spelen. Gonsalkorale *et al.* vonden genetisch gekoppelde lagere gehalten van de anti-inflammatoire cytokine interleukine 10 in patiënten met IBS (Gonsalkorale *et al.*, 2003). Deze verlaagde hoeveelheid zou de reden kunnen zijn waarom na infecties zoals IBD, IBS ontstaat. Yeo *et al.* vonden een significantie associatie tussen de diaree subtype van IBS en serotonine heropname transporter polymorfisme, welke kan leiden tot andere hoeveelheden van de neurotransmitter serotonine (Yeo *et al.*, 2004). Serotonine is een belangrijke factor in pijn perceptie en deze veranderde hoeveelheid serotonine zou dus verantwoordelijk kunnen zijn voor de pijnlijke



Figuur 1. Biopsychosociaal model IBS. Deze afbeelding laat het verband zien tussen psychologische en fysiologische factoren, IBS en de gevolgen daarvan. Afgeleid van (36 Drossman,D.A. 2006, 48 Drossman,D.A. 2002).

ongemakken van IBS. Echter, uit een grootschalige tweeling studie is gebleken dat zowel genetica als omgevingsfactoren een rol spelen (Levy *et al.*, 2001). Het is zelfs gebleken dat kinderen van volwassen ouders met IBS vaker een arts bezochten dan kinderen met gezonde ouders (Levy *et al.*, 2000).

Fysiologische factoren

Motiliteit problemen komen bij zo'n 25% to 75% van de patiënten met IBS voor. Gezonde mensen hebben ook een hogere motiliteit als reactie op fysieke en psychische stress, echter bij IBS patiënten is dit vele malen heviger (Locke *et al.*, 2000a). Met name in het ileum, colon en rectum wordt er uitzonderlijk gereageerd op stimuli zoals onder andere stress en bepaald voedsel. Tevens hebben de patiënten met het diaree subtype een snellere stoelgang met aanzienlijk hogere contractie amplitudes, welke verantwoordelijk zijn voor abdominale pijn. Het constipatie subtype heeft daarentegen een tragere stoelgang (Drossman *et al.*, 2002).

Viscerale hypersensitiviteit kan de verklaring zijn voor de pijn en ongemakken die IBS patiënten ervaren. Deze patiënten hebben een lagere pijn grens, viscerale hyperalgesie, en zijn overgevoelig voor normale gastro-intestinale functies (Ritchie, 1973, Delvaux, 2002). Deze lagere pijngrens correleert met de hoeveelheid pijn die patiënten ervaren (Mertz *et al.*, 1995). Ondanks deze viscerale hyperalgesie, hebben IBS patiënten geen somatische hyperalgesie, vaak is de somatische pijn drempel zelfs verhoogd (Rossel *et al.*, 1999). Zoals al eerder genoemd, deze hyperalgesie zou kunnen worden verklaard door serotonine hyperactiviteit (Yeo *et al.*, 2004). Ook stress in het neonatale leven draagt bij aan viscerale hyperalgesie wanneer patiënten volwassen zijn en wordt geassocieerd met serotonine hyperactiviteit in de 'brain-gut axis' (Ren *et al.*, 2007). Daarnaast is het stress hormoon 'corticotropin releasing hormone' (CRH) ook mogelijk betrokken in het ontstaan van viscerale hypersensitiviteit. Een receptor voor CRH, CRH-R1, wordt in zowel de hersenen als darm mucosa en myenteric neuronen gevonden en blijkt een belangrijke rol te spelen in de 'brain-gut' reactie op stress (Million *et al.*, 2005). De myenteric plexus maakt deel uit van het enterisch zenuw stelsel en reguleert de darm motor functie (Kumar & Phillips, 1989)). Tevens zou veranderde receptor sensitiviteit in het darm mucosa en de myenteric plexus, eventueel door mucosa inflammatie, kunnen leiden tot viscerale hypersensitiviteit (Chadwick *et al.*, 2002). Daarnaast heeft mest cel degranulatie nabij enterische zenuwen ook een rol hierin (Barbara *et al.*, 2004).

IBS ontstaat in een deel van de patiënten na een acute gastro-intestinale infectie, deze vorm van IBS is beter bekend als post infectieuze (PI) IBS (66 Ghoshal, U.C. 2012). Dat IBS uit een infectie kan voortkomen blijkt ook uit het feit dat IBS kan ontstaan uit IBD. Een van de risico factoren voor het ontstaan van PI-IBS is het vrouwelijke geslacht, maar ook stress en depressie tijdens de oorspronkelijke infectie dragen bij (Neal *et al.*, 1997). Het mucosa van PI-IBS patiënten bevat vaak meer inflammatoire cytokines en cellen (Dunlop *et al.*, 2003, Gwee *et al.*, 2003) Daarnaast is zoals eerder al vermeld mucosa inflammatie wellicht deels verantwoordelijk voor de viscerale hyperalgesie. Naast PI-IBS patiënten, zijn er ook tekenen van inflammatie gevonden bij niet PI-IBS patiënten. Onder andere verhoogde aantallen mest cellen, geactiveerde T lymfocyten, verhoogde expressie van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-12 en verlaagde expressie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10 (O'Mahony *et al.*, 2005, Ohman *et al.*, 2009). De pro-inflammatoire cytokines onderdrukken en de anti-inflammatoire versterken de mucosa barrière (Prakash *et al.*, 2011). Daarom lijkt de mucosa barrière in IBS patiënten verzwakt te zijn (Ghoshal *et al.*, 2012).

Dat bacteriën een factor zijn in het ontstaan van IBS wordt ondersteund door de observaties dat er een verandering optreedt in de functie van de mucosa barrière, ook wel 'leaky gut' genoemd. Tevens zijn er veranderde darm bacterie flora samenstellingen geobserveerd, 'small intestinal bacterial overgrowth' (SIBO) en daarnaast een geactiveerd immuunsysteem (Lacy *et al.*, 2009). SIBO kan ontstaan door veranderingen in bacterie flora (Teo *et al.*, 2004), wat aanleiding kan geven tot het ontstaan van IBS symptomen (Park, 2010). Deze verandering in bacterie samenstelling heeft invloed op het immuunsysteem, sommige bacteriën induceren en anderen reguleren inflammatie (Ghoshal *et al.*, 2012). Negatieve effecten van bepaalde bacteriën zouden kunnen worden tegengegaan door inname van probiotica, levende micro-organismen welke mogelijk de symptomen van IBS tegengaan (Lee & Bak, 2011). De probiotica *Bifidobacterium infantis* normaliseerde de veranderde IL-12 en de IL-10 concentraties die gevonden werden in IBS patiënten (O'Mahony *et al.*, 2005). Een andere probiotica, *Bifidobacterium animalis*, inhibeerde de bacterie *Enterobacteriaceae* wat resulteerde in een verminderde inflammatie reactie (Veiga *et al.*, 2010). Daarnaast inhiberen probiotica de adhesie van pathogenen aan de gastro-intestinale wand (Lee & Bak, 2011), waardoor er minder kans is op inflammatie.

Voedsel allergie

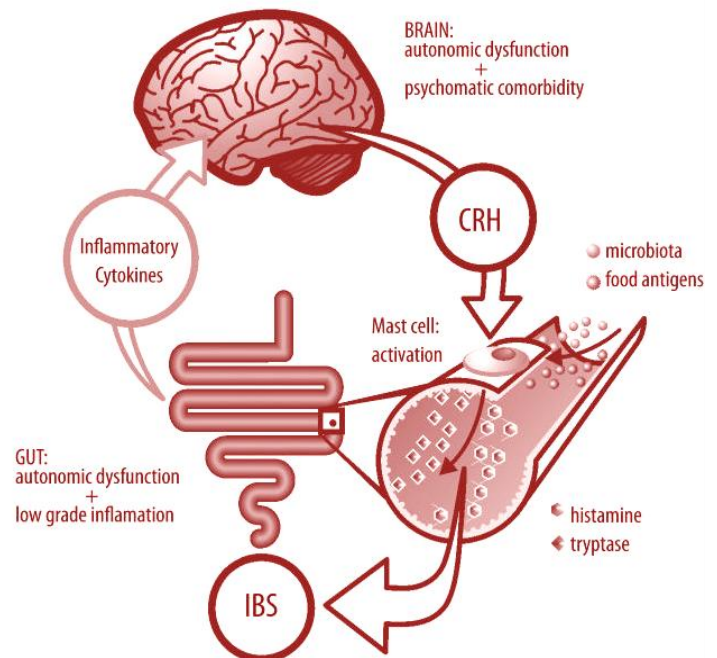
Parallel aan de fysiologische factoren heeft voedsel allergie een plaats als veroorzaker van IBS (Brandtzaeg, 2010). Hierin zijn namelijk zowel de immuniteit als de bacterie flora van belang. De mechanismen die hier aan ten grondslag liggen zijn onder andere osmotische effecten en hiermee het uitzetten van het darm lumen. Tevens directe stimulatie van mest cellen of het enterisch zenuwstelsel door bioactieve chemicaliën zoals salicylaten. Maar ook voedsel hypersensitiviteits reacties dragen bij aan de allergische reactie (Karamanolis & Tack, 2006). IgG antilichamen zijn belangrijke mediators van voedsel hypersensitiviteits reacties in zowel gezonde mensen (Atkinson *et al.*, 2004), als in patiënten met IBS (Whorwell *et al.*, 2005). Tot het beter onderzocht is kan worden gesteld dat de hoeveelheid serum IgG, als reactie op voedsel antigenen, schijnbaar een sleutel is in het ontstaan van IBS en mogelijk zelfs verbonden met de gastro-intestinale inflammatie reactie of 'leaky gut' (Camilleri & Gorman, 2007). Zo is recent aangetoond dat mast cellen receptoren blijken te hebben voor het stress hormoon 'corticotropin releasing hormone'. CRH activeert de mastcellen, wat leidt tot een verhoogde darm permeabiliteit (Wallon *et al.*, 2008).

Psychologische factoren

Psychologische en sociale factoren moduleren hoe een patiënt reageert op IBS en daarmee ook het verloop van de ziekte (Surdea-Blaga *et al.*, 2012). Psychologische stress provoceert gastro-intestinale ziekten zoals IBS en psychosociale factoren veranderen hoe een IBS patiënt de ziekte ervaart en ermee omgaat, zoals behandeling zoeken (Hillila *et al.*, 2007). Patiënten met IBS vertonen meer psychosociale afwijkingen dan gezonde personen, bijvoorbeeld in de vorm van trauma. Echter deze afwijkingen kunnen worden gebufferd door het verwerken van het trauma, sociale steun van familie en vrienden en de cultuur waarin een patiënt leeft (Palsson & Drossman, 2005). Omgekeerd kan een ziekte als IBS ook leiden tot psychosociale veranderingen. Elke chronische ziekte heeft namelijk invloed op het welzijn van een patiënt, het dagelijks functioneren, het gevoel van controle over de symptomen en de gevolgen van de ziekte voor de toekomst. Dit wordt ook gezien als de 'quality of life' van een persoon (Drossman, 2006).

BRAIN GUT AXIS

Zoals in figuur een en twee is geïllustreerd, de brain-gut axis heeft een belangrijke functie in zowel de fysiologische als psychologische oorzaken van IBS. In het algemeen zorgen de brain-gut interacties dat signalen van de hersenen naar gastro-intestinale stelsel een optimale functie behouden voor de algemene staat van een organisme, zoals slaap-waak en stress-relaxatie interacties (Drossman *et al.*, 2002). Tevens zullen signalen van het gastro-intestinale stelsel naar de hersenen zorgen voor de regulatie van reflexen en voor de modulatie van de gemoedstoestand. Daarnaast hebben bepaalde afferente vagale wegen invloed op de pijn perceptie (Grenham *et al.*, 2011, O'Mahony *et al.*, 2011). Recentelijk zijn ook de neuro-immuun interacties tussen gastro-intestinale bacterie flora en het gastro-intestinale stelsel toegevoegd in het model, zie figuur 2 (Philpott *et al.*, 2011). Bacteriële kolonisatie van het gastro-intestinale systeem heeft een belangrijke functie in de post-natale ontwikkeling en maturatie van het endocriene- en immuunsysteem (Grenham *et al.*, 2011). Deze beiden zijn ondersteunend voor het centrale zenuwstelsel (Cryan & O'Mahony, 2011), met name in de ontwikkeling van het serotonerge systeem (Gaspar *et al.*, 2003, Leonard, 2006). Dit komt overeen met de eerdere bevindingen van afwijkingen binnen het serotonerge systeem, met mogelijke gevolgen



Figuur 2. Brain-gut axis in IBS. Laat het verband zien tussen de hersenen, hormonen, darmen en immuunsysteem (32 Philpott, H. 2011).

voor de pijnperceptie. Een dierstudie dat gebruik maakt van post-natale vrouwelijke ratten heeft aangetoond dat maternale deprivatie ook kan resulteren in gevoeligheid voor gastro-intestinale stimuli later in het leven (Coutinho *et al.*, 2002). Daarnaast veroorzaakt stress bij volwassen dieren voor verhoogde afgifte van corticotropin releasing hormone (CRH; een stress hormoon) en mest cel infiltratie en degranulatie in de darmen (Bradesi *et al.*, 2002), wat zoals eerder genoemd weer leidt tot verhoogde darm permeabiliteit (Wallon *et al.*, 2008). Ook na injectie met CRH in gezonde mensen speelden deze afwijkingen op (Fukudo, 2007). Deze relatie tussen stress en verstoorde gastro-intestinale functie is bijzonder relevant gezien de associatie tussen kindermisbruik, een stressvol leven, psychische afwijkingen en IBS, met name in vrouwen.

PREVALENTIE IBS VROUWEN

Er zijn al veel review en meta studies uitgevoerd over de prevalentie van IBS bij vrouwen, echter veel van deze studies zijn gedateerd. Vandaar dat in deze scriptie op Drossman *et al.*, 1993 na, alleen studies zijn gebruikt na 2002. Tevens zijn er veel studies in betrokken die de nieuwe Rome III criteria gebruiken. Ook is geprobeerd om verspreid over de wereld studies uit verschillende landen te gebruiken om het eventuele geografische etiologische factoren te excluderen. Zie tabel I. In totaal zijn er 96491 mensen getest op IBS verspreid over 30 onderzoeken. De prevalentie van IBS onder participanten was 7,28% onder de mannen en 11,55% onder de vrouwen. Bij twee studies hadden mannen vaker IBS dan vrouwen (Han *et al.*, 2006, Pitzurra *et al.*, 2011). Ondanks dat feit kan worden aangetoond dat vrouwen gemiddeld 1,59 maal vaker aan IBS leiden dan mannen.

VROUWEN EN IBS

Dat vrouwen vaker gediagnosticeerd worden met IBS kan afhankelijk zijn van biologische (seks), of psychosociale (geslachtelijke) oorzaken. Er is bijvoorbeeld in een onderzoek naar mogelijke geslachtsverschillen bij mensen met gezondheidsproblemen aangetoond dat er een verschil is in de perceptie van symptomen en behandel-zoek gedrag tussen mannen en vrouwen (Vlassoff & Garcia Moreno, 2002). Deze variaties worden geassocieerd met het verschil in geslacht, waarin mannen en vrouwen anders hun gezondheidstoestand bepalen, een verschillend verantwoordelijkheidsgevoel hebben (voor bijvoorbeeld kinderen) en zelfs de economie heeft een ander effect op mannen en vrouwen (Payne, 2004, Vlassoff & Garcia Moreno, 2002). Alhoewel sociale factoren waarschijnlijk een grote rol spelen in medische hulp zoeken en daardoor geassocieerd worden met geslachtsverschillen, is dit niet de enige factor. Mannen en vrouwen presenteren zich namelijk met verschillende symptomen van IBS, welke gekoppeld zijn aan verschillen in sekse. Vrouwen presenteren zich bijvoorbeeld vaker met symptomen passend bij het IBS constipatie subtype, zoals een opgeblazen gevoel en abdominale uitzetting (Adeyemo *et al.*, 2010). Deze factoren hebben mogelijk invloed op het opzoeken van medische hulp en daardoor het vaker gediagnosticeerd worden van vrouwen met IBS.

Andere factoren zoals verschil in pijngrens en pijn perceptie, door een verschil in viscerale gevoeligheid en de verwerking van pijn door het centraal zenuwstelsel zou van invloed kunnen zijn op IBS (Tillisch *et al.*, 2011). Er zijn dus meerder manieren waarop geslacht- en sekse verschillen invloed hebben op het gastro-intestinale systeem, de brain-gut axis en, met als gevolg, het gedrag daaropvolgend (Ouyang & Wrzos, 2006). Factoren als stress, gemoedstoestand, geslacht, inflammatoire mediators en hormonen hebben waarschijnlijk allemaal invloed op de brain-gut axis (Heitkemper & Jarrett, 2008). Dit leidt tot de logische verklaring dat mogelijk sekse, geslacht, omgeving en psychologische factoren allemaal bijdragen aan de hogere prevalentie van vrouwen met IBS (Lee *et al.*, 2001, Lee *et al.*, 2007, Ouyang & Wrzos, 2006).

studie	land	Criteria diagnosticeren IBS	Totaal aantal participanten	Percentage mannen IBS	Percentage vrouwen IBS	Ratio M:V
(Boyce <i>et al.</i> , 2006)	Australië	Rome I	762	3,7%	5,2%	1:1,4
(Boyce <i>et al.</i> , 2006)	Australië	Rome II	2910	1,1%	3,3%	1:3
(Dai <i>et al.</i> , 2008)	China	Rome II	1121	4,1%	5,5%	1:1,34
(Dai <i>et al.</i> , 2008)	China	Rome III	1121	7,5%	13,9%	1:1,85
(Drossman <i>et al.</i> , 1993)	Amerika	Rome I	5430	7,7%	14,5%	1:1,88
(Ebling <i>et al.</i> , 2011)	Kroatië	Rome III	703	21,4%	36,7%	1:1,71
(Gulewitsch <i>et al.</i> , 2011)	Duitsland	Rome III	2399	15,2%	21,0%	1:1,38
(Gwee <i>et al.</i> , 2004)	Singapore	Rome I	2276	9,0%	11,7%	1:1,3
(Gwee <i>et al.</i> , 2004)	Singapore	Rome II	2276	7,8%	9,4%	1:1,21
(Gwee <i>et al.</i> , 2004)	Singapore	Manning	2276	9,4%	12,6%	1:1,34
(Han <i>et al.</i> , 2006)	Zuid Korea	Rome II	1066	7,1%	6,0%	1:0,8
(Hillila & Farkkila, 2004)	Finland	Manning	3631	8,3%	11,2%	1:1,35
(Hillila & Farkkila, 2004)	Finland	Rome I	3631	5,1%	6,1%	1:1,2
(Hillila & Farkkila, 2004)	Finland	Rome II	3631	5,1%	5,3%	1:1,03
(Husain <i>et al.</i> , 2008)	Pakistan	Rome II	880	13,1%	13,4%	1:1,02
(Jung <i>et al.</i> , 2010)	Amerika	Rome II	1695	8,8%	17,0%	1:1,93
(Khademolhosseini <i>et al.</i> , 2011)	Iran	Rome II	1978	7,6%	12,7%	1:1,67
(Khoshkrood-Mansoori <i>et al.</i> , 2009)	Iran	Rome III	18180	0,6%	1,5%	1:2,5
(Kubo <i>et al.</i> , 2011)	Japan	Rome III	1607	11,8%	24%	1:2
(Lopez-Colombo <i>et al.</i>, 2012)	Mexico	Rome II	500	9,2%	20,3%	1:2,2
(Nam <i>et al.</i> , 2010)	Korea	Rome III	4296	4,5%	4,6%	1:1,04
(Park <i>et al.</i> , 2010)	Korea	Rome II	1009	6,4%	9,6%	1:1,5
(Park <i>et al.</i> , 2010)	Korea	Rome III	1009	7,0%	11,0%	1:1,57
(Pitzurra <i>et al.</i> , 2011)	Zwitserland	Rome III	2476	1,6%	1,4%	1:0,88
(Saito <i>et al.</i> , 2000)	Amerika	Manning	643	11,4%	15,7%	1:1,38
(Schmulson <i>et al.</i> , 2010)	Mexico	Rome II	1021	9,3%	19,3%	1:2,08
(Sperber <i>et al.</i> , 2007)	Israel	Rome II	1000	1,8%	3,7%	1:2,05
(Sperber <i>et al.</i> , 2007)	Israel	Rome III	981	9,5%	13,0%	1:1,37
(Tang <i>et al.</i> , 2012)	China	Rome III	4015	2,8%	8,5%	1:3,0
(Thompson <i>et al.</i> , 2002)	Canada	Rome I	1149	8,5%	18,2%	1:2,14
(Usai <i>et al.</i> , 2010)	Italië (stedelijk)	Rome II	950	5,9%	13,7%	1:1,32
(Usai <i>et al.</i> , 2010)	Italië (landelijk)	Rome II	950	4,1%	4,7%	1:1,15
(Vandvik <i>et al.</i> , 2006)	Noorwegen	Rome II	4622	3,3%	5,1%	1:1,56
(Wang <i>et al.</i> , 2008)	China	Rome III	3014	7,3%	8,6%	1:1,17
(Wilson <i>et al.</i> , 2004)	Groot Brittannië	Rome II	4807	6,6%	14,0%	1:2,12
(Yarandi <i>et al.</i> , 2010)	Iran	Rome III	6476	8,5%	13,4%	1:1,58
			96491	7,28%	11,55%	1:1,59

Tabel 1: Prevalentie IBS over meerdere onderzoeken. In totaal zijn er 96491 mensen getest, de prevalentie van IBS onder mannen was 7,28% en onder vrouwen 11,55%. IBS komt 1,59 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

PSYCHOSOCIALE (GESLACHT) VERSCHILLEN

Er is een variatie aan geslachtsverschillen tussen mannelijke en vrouwelijke IBS patiënten. Mogelijke oorzaken zijn seksueel misbruik, stress en de mate van medische zorg zoeken. Deze oorzaken zullen nader worden toegelicht.

Seksueel misbruik

Seksueel misbruik blijkt een grote factor te zijn in de oorzaak waarom vrouwen vaker IBS ontwikkelen. Vrouwen hebben meer kans om seksueel misbruikt te worden in hun jeugd (Payne, 2004). Omdat veel slachtoffers niet graag praten over het misbruik zou er een mogelijkheid kunnen zijn dat meer IBS patiënten zijn misbruikt dan wordt aangenomen.

Een aantal jaar geleden hebben Delvaux *et al.* aangetoond dat seksueel misbruik een significante rol speelt in IBS. Uit een groep van 196 participanten had 31% een verleden met seksueel misbruik, waaronder 55 vrouwen en 7 mannen (Delvaux *et al.*, 1997). In een ander onderzoek werden 440 IBS patiënten vergeleken met 557 patiënten met andere organische ziekten. Van de IBS patiënten was 22% misbruikt en van de patiënten met een organische ziekte was 16% misbruikt. Dit bleek echter niet significant te zijn. Echter wat wel opviel was het feit dat misbruikte patiënten uit beide groepen meer IBS symptomen hadden (Talley *et al.*, 1995). Leroi *et al.* vonden net als Delvaux *et al.* een hogere prevalentie vrouwen met IBS, na een verleden van seksueel misbruik. Van de 344 patiënten had 45% van de vrouwen en 25% van de mannen IBS (Leroi *et al.*, 1995).

In de hoge prevalentie vrouwelijke IBS patiënten die seksueel misbruikt waren in hun verleden bleken angststoornissen en depressie een significante rol te spelen (Remes-Troche *et al.*, 2008). Heitkemper *et al.* concludeerde dat vrouwen met IBS die seksueel waren misbruikt in hun jeugd meer last hadden van verstoorde slaap patronen, misselijkheid, somatische symptomen en psychologische stress (Heitkemper *et al.*, 2011).

Een echte verklaring voor het feit dat zoveel vrouwen met IBS in het verleden seksueel zijn misbruikt is er nog niet. Wel heeft een studie getest of er een relatie is tussen onderdrukt woede, seksueel misbruik en IBS. Het bleek dat patiënten hogere woede gehaltes hadden, maar dit was niet verklarend voor de connectie tussen IBS en seksueel misbruik (Beesley *et al.*, 2010).

Lackner *et al.* vonden een correlatie tussen misbruik en ouderlijke verwaarlozing, maar misbruik in deze context was niet geassocieerd met lichamelijke klachten van IBS (Lackner *et al.*, 2004). Dit suggereert dat er in het misbruik wellicht een seksuele context aanwezig moet zijn om te lijden tot IBS.

Tien vrouwelijke patiënten met IBS en tien controles waren getest op mate van pijn verwerking in de hersenen door middel van een fMRI. Hier werd gelet op de activiteit van de posterioere (PCC) en middelste (MCC) dorsale cingulate subregio's, welke betrokken zijn bij de afferente pijn verwerking. Tevens werd er naar de activiteit van de supragenuale anteriore cingulate (sACC) subregio's, betrokken bij pijn inhibitie. De IBS patiënten die misbruikt waren hadden meer pijn en meer PCC/MCC activiteit. Tevens minder activiteit van de pijn inhiberende sACC regio. Deze bevindingen suggereren een mogelijke verklaring voor het feit dat IBS patiënten die misbruikt zijn meer pijn ervaren (Ringel *et al.*, 2008).

Er wordt gedacht dat de pijngrens van deze patiënten lager is dan gezonde personen (Delvaux, 2002). Echter, uit recentelijk onderzoek bleek de pijngrens in IBS patiënten niet lager te zijn, wat suggereert dat er geen relatie is tussen seksueel misbruik en gastro-intestinale hyperalgesie (Ringel *et al.*, 2004). Daarnaast is het heel goed mogelijk dat het seksueel misbruik simpelweg tot meer stress leidt, met als gevolg gevoeligheid om IBS te ontwikkelen.

Stress

Zoals eerder gezegd; patiënten met IBS ervaren vaak meer stress dan gezonde mensen, wat onder andere invloed heeft op medische hulp vinden (Hillila *et al.*, 2007). Echter, de verminderde geestelijke gezondheid wordt meer gevonden onder vrouwen dan onder mannen (Suarez-Hitz *et al.*, 2012)(Koloski *et al.*, 2001). Wanneer er vervolgens gekeken wordt naar andere ziekten blijken vrouwen ook meer stress te hebben (Rao, 2009). Vrouwen met IBS hebben vaak last van angststoornissen en depressie, deze dagelijkse stress correleert met de pijnlijke symptomen van IBS (Hertig *et al.*, 2007). Psychische stress heeft ook invloed op het zoeken van medische hulp, echter het bezoeken van een arts gebeurt vooralsnog vaker voor IBS symptomen dan voor de psychische symptomen (Hillila *et al.*, 2007).

Medische zorg zoeken

Nadat bleek dat vrouwen met IBS vaak een verleden hebben met misbruik, ontstond het idee dat het verschil tussen mannen en vrouwen misschien aanwezig was doordat vrouwen die misbruikt zijn vaker medische hulp zoeken (Payne, 2004). Een gevolg hiervan is dat vrouwen vaker gediagnosticeerd worden. Er is dan ook veel onderzoek gedaan naar het medische hulp zoek gedrag van vrouwen met IBS. Uit meerdere studie blijkt dit dan ook de hypothese te bevestigen (Guthrie *et al.*, 2003, Perveen *et al.*, 2009, Talley *et al.*, 1997). Echter Talley *et al.* vond geen verschil tussen mannen en vrouwen en de mate van medische hulp zoeken (Talley *et al.*, 1997).

Opvallend was dat in het onderzoek van Guthrie *et al.* vooral medische zorg werd gezocht door vrouwen met IBS die seksueel misbruikt waren in hun verleden. Deze vrouwen hadden ook een lagere pijngrens en meer psychiatrische klachten (Guthrie *et al.*, 2003).

Daarnaast zijn vrouwen zich meer bewust van hun lichaam en symptomen en hebben ze karakter eigenschappen waardoor ze sneller hulp zoeken (Chang & Heitkemper, 2002, Payne, 2004). Tevens zullen patiënten sneller hulp zoeken als symptomen het dagelijks leven verstoren of als ze angst of depressie ervaren (Hertig *et al.*, 2007, Vlassoff & Garcia Moreno, 2002). Het is dan ook voor te stellen dat symptomen van IBS het dagelijks leven van vrouwen meer verstoren; problemen met defeceren zijn voor vrouwen meer taboe dan voor mannen. Dit zou mogelijk meer stress opleveren en wellicht lijden tot het sneller in actie komen met het zoeken naar medische hulp.

Levensstijl

Levensstijl tussen mannen vrouwen kan op meerdere vlakken verschillen, bijvoorbeeld voedsel consumptie, lichaamsbeweging, werk, gebruik van middelen (make-up, schoonmaakmiddelen) en roken. Het is dus niet ondenkbaar dat hier een sleutel factor in verborgen ligt.

IBS wordt geassocieerd met voedselallergie (Brandtzaeg, 2010). Vooral bepaald voedsel lijkt een causaal verband te hebben met IBS, zoals bonen, gas producerende voedselsoorten, vet voedsel, alcohol en cafeïne (Drossman *et al.*, 2002). Als vervolgens gekeken wordt naar de voedsel patronen van mannen en vrouwen, consumeren mannen meer vlees en vrouwen meer groenten en fruit (Shiferaw *et al.*, 2012). Dezelfde bevindingen werden eerder ook gevonden, daarnaast bleek dat vrouwen minder hoogvet producten en alcohol consumeerden (Patterson *et al.*, 1995). Deze bevindingen duiden er op dat vrouwen wat voedsel inname betreft, een minder hoog risico zouden lopen op IBS. Echter Lee *et al.* vonden dat vrouwen een sterkere reactie op voedsel vertoonden dan mannen (Lee *et al.*, 2001). Suggesterend dat wellicht de hoeveelheid consumptie niet uitmaakt, maar de mate van reactie op voedsel wel.

Uit onderzoek is gebleken dat lichaamsbeweging symptomen als constipatie en opgeblazen gevoel kan verbeteren (Daley *et al.*, 2008). Zo bleek militaire training de symptomen van IBS te verbeteren, waarmee ook geconcludeerd werd dat lichaamsbeweging positieve gevolgen heeft (Kang *et al.*, 2011). Er zijn echter geen data bekend over het verschil in lichaamsbeweging tussen mannen en vrouwen, dus kan ook hier niets worden gezegd over de mogelijkheid dat de mate van lichaamsbeweging een risicofactor zou zijn.

Ook roken is een risico factor voor IBS (Nam *et al.*, 2010). Hoewel vrouwen minder makkelijk stoppen met roken dan mannen, op het moment zijn er geen verschillen tussen de prevalentie van rokende mannen en vrouwen (Giovino, 2002).

Over de andere verschillen in levensstijl, waaronder werk en gebruik van bepaalde middelen is nog geen data bekend.

BIOLOGISCHE (SEKSE) VERSCHILLEN

Wanneer men kijkt naar sekse verschillen in de context van IBS ligt de nadruk al snel op hormonen, gezien dat mannen en vrouwen in biologisch opzicht het meest onderscheidt. Door dit feit zal er dieper worden ingegaan op de menstruatie cyclus, menopauze, het effect van hormonen op gastro-intestinale motiliteit en de invloed van hormonen op het zenuw stelsel in relatie tot pijn perceptie.

Menstruatie cyclus

IBS symptomen zijn verhoogd tijdens de menstruatie (Adeyemo *et al.*, 2010). Verhoogde gevoeligheid en pijnperceptie wordt ondersteund door de bevinding dat de rectale pijngrens lager is tijdens menstruatie (Houghton *et*

al., 2002). In dit opzicht lijkt het aannemelijk dat de lagere oestrogeen en progesteron gehalten tijdens menstruatie mogelijk verantwoordelijk zijn voor de IBS symptomen (Heitkemper & Jarrett, 2008, Heitkemper & Chang, 2009). Deze hypothese werd ondersteund door een onderzoek waarin progesteron gehalten omgekeerd evenredig correleerde met de toename van de gastro-intestinale pijn (Laessle *et al.*, 1990). In een ander onderzoek werd gevonden dat oestrogeen gehalten laag waren in vrouwen en testosteron gehalten laag in mannen met IBS (Cui *et al.*, 2006). Dit suggereert dat mannelijke hormonen mogelijk ook invloed hebben op IBS symptomen. Er is ook aangetoond dat progesteron (en misschien oestrogeen) een inhiberende invloed heeft op mast cel degranulatie (Vasiadi *et al.*, 2006). Dit leidt, zoals eerder gezegd, tot meer darm permeabiliteit (Wallon *et al.*, 2008). Verhoogde darm permeabiliteit kan daaropvolgend lijden tot meer risico op het ontwikkelen van IBS (Lacy *et al.*, 2009).

Menopauze

Net als tijdens menstruatie zijn er tijdens menopauze ook meer IBS symptomen, wanneer er ook lagere gehalten oestrogeen en progesteron zijn (Heitkemper & Chang, 2009). In een wat ouder onderzoek werd aangetoond dat 38% van postmenopauzale vrouwen last had van veranderde gastro-intestinale functie, tegenover 14% van de premenopauzale vrouwen. Alhoewel in deze studie IBS symptomen zoals abdominale pijn, constipatie of diarree niet verschilden pre- en postmenopauzaal. Deze symptomen piekte in de groep vrouwen van 40 tot 49 jaar (Triadafilopoulos *et al.*, 1998). Daarnaast toonde een ander onderzoek aan dat premenopauzale vrouwen meer misselijkheid ervoeren dan postmenopauzale vrouwen en dat er geen significante verschillen aanwezig waren in IBS symptomen (Lee *et al.*, 2001). Dit komt niet overeen met de hypothese dat postmenopauzale vrouwen, welke lagere ovaria hormoon gehalten zoals oestrogeen en progesteron hebben, meer IBS symptomen zouden hebben. Echter een recentelijke studie van Olafsdottir *et al.* vonden een verhoogde prevalentie vrouwen met IBS na de menopauze, daarnaast rapporteerde vrouwen ernstigere abdominale pijn na de menopauze dan ervoor (Olafsdottir *et al.*, 2012a).

Hormonen en gastro-intestinale motiliteit

Verschillen in gastro-intestinale motiliteit en pijn signalering tussen mannen en vrouwen zijn duidelijk aanwezig, met als mogelijke achterliggende reden het effect van geslachtshormonen op motiliteit (Ouyang & Wrzos, 2006). Langzamere maag lediging werd gevonden bij menstruerende vrouwen dan bij mannen, wat suggereert dat er invloed is van lage gehalten aan seks hormonen op het autonoom zenuw stelsel of op de gastro-intestinale gladde spieren (Knight *et al.*, 1997). Dit werd echter tegengesproken door een onderzoek van Coskun *et al.* waarin na toediening van zowel oestrogeen als progesteron een vertraagde maaglediging werd gevonden (Coskun *et al.*, 1995). Toch zijn er veel gastro-intestinale klachten van vrouwen tijdens hun menstruatie, wat kan worden gekoppeld aan veranderingen in motor activiteit of in de perceptie van gastro-intestinale beweging. Zo'n 50% van de vrouwen met IBS rapporteerden meer gastro-intestinale symptomen wanneer ze menstrueerden (Lee *et al.*, 2001).

Hormonen en viscerale pijn perceptie

Deze hogere waarnemingen van IBS symptomen kan ook nog een andere oorzaak hebben. Zoals eerder genoemd, IBS patiënten hebben waarschijnlijk viscerale hypersensitiviteit (Delvaux *et al.*, 1997). Omdat vooral vrouwen heftiger en frequenter pijn ervaren en omdat de incidentie in vrouwen met IBS zo hoog is het aannemelijk dat geslachtshormonen verantwoordelijk zijn voor de verhoogde pijn perceptie. Het bleek dat oestrogenen een regulatoire rol speelden in de door stress geïnduceerde hypersensitiviteit van het gastro-intestinale systeem (Bradesi *et al.*, 2003). Oestrogeen is in dit geval pro-nociceptief; een stimulator van de pijnlijke autonome zenuw banen (Sanoja & Cervero, 2010). Ji *et al.* vonden dat bij toediening van oestrogeen aan vrouwelijke ratten, de pijnprikkel verhoogde visceromotor reacties gaf (Ji *et al.*, 2008).

CRH en de receptor CRH-R1 hebben, zoals eerder gezegd, ook een rol in viscerale hypersensitiviteit (Million *et al.*, 2005). Daarnaast is gevonden dat CRH neuronen gecolocaliseerd zijn met de oestrogeen receptor-alpha in de hypothalamus (Bao *et al.*, 2005). Oestrogenen kunnen dus CRH neuronen direct stimuleren en wellicht de verhoogde pijn perceptie van vrouwen met IBS.

Veel onderzoeken voeren een ovariectomie uit omdat vervolgens lage waarden van progesteron en oestrogeen ontstaan, zo wordt de menstruatie/postmenopauzale vrouw geïmiteerd. Op deze manier werd er voor en na een ovariectomie bij vrouwelijke ratten geen verschil gevonden in pijn perceptie, terwijl lagere oestrogeen waarden

aanwezig waren (Ceccarelli *et al.*, 2003). Daartegenover zijn er ook gegevens van verhoogde viscerale sensitiviteit in ratten na ovariectomie, welke tevens konden worden geremd na toediening van oestrogeen (Mannino *et al.*, 2007). Tevens werd er geen pijn perceptie waargenomen bij toediening van oestrogeen, progesteron of een combinatie (Mannino *et al.*, 2005).

Alhoewel er bewijs is dat oestrogenen pro-nociceptief zijn, deze studies tonen dat oestrogeen ook anti-nociceptief lijken te zijn. Daarnaast, in de eerder genoemde onderzoeken over menstruatie en menopauze bleek de trend te zijn dat vrouwen met lage progesteron en oestrogeen gehalten meer pijn ervaren (Houghton *et al.*, 2002, Olafsdottir *et al.*, 2012b). In andere studies werd helemaal geen variatie gevonden in pijn perceptie gedurende de oestrogeen cyclus (Sanoja & Cervero, 2005, Sanoja & Cervero, 2008).

De relatie tussen vrouwen met IBS en verhoogde viscerale hypersensitiviteit blijft onduidelijk gezien de vele verschillende bevindingen van andere onderzoeken.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

IBS is een functionele stoornis van het gastro-intestinale systeem met een prevalentie tussen de 5 en 20%. De precieze oorzaak is nog onbekend, maar er lijken zowel genetische, omgevings, psychologische en fysiologische factoren mee te spelen. Daarnaast blijkt IBS vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen. Omdat de reden waarom vrouwen vaker IBS krijgen nog onduidelijk is, is in deze scriptie getracht een antwoord te vinden op deze vraag.

Na veel onderzoeken te hebben verzameld over de prevalentie van vrouwen met IBS, is de conclusie dat vrouwen gemiddeld zo'n 11,55% IBS hebben, tegenover mannen met maar 7,28%. De ratio man:vrouw bleek 1:1,59 te zijn, wat er dus op duidt dat er daadwerkelijk meer vrouwen dan mannen aan IBS lijden. Echter hier zijn wel veel onderzoeken die de Rome I of II criteria gebruiken, die minder uitgebreid zijn dan de Rome III criteria.

De redenen dat vrouwen meer IBS hebben kan zijn omdat veel vrouwen in hun verleden seksueel misbruikt zijn. Het blijkt namelijk dat vrouwen die misbruikt waren in hun verleden meer activiteit hebben in hersengebieden betrokken bij pijn verwerking en minder activiteit van pijn inhiberende gebieden. Misbruik zonder seksuele inhoud lijkt minder tot IBS te leiden wat aangeeft dat de seksuele context een belangrijke rol speelt. Het zou goed kunnen dat seksueel misbruik tot stress leidt, wat vervolgens IBS provoceert. Daarnaast ervaren vrouwen met IBS, en ook andere ziektes, meer stress dan gezonde mensen. Dit gaat samen met depressie en angststoornissen wat invloed heeft op het zoeken van medische hulp. Een arts bezoeken gebeurt echter wel meer om de IBS klachten dan om de psychische klachten.

Dat vrouwen vaker IBS lijken te hebben kan ook te maken hebben met het feit dat uit meerdere onderzoeken blijkt dat vrouwen vaker medische hulp zoeken en dus vaker gediagnosticeerd worden met IBS. Echter Talley *et al.* vond hier geen verschil in. Het is daarnaast aannemelijk dat vrouwen meer last ondervinden van de symptomen van IBS omdat problemen met defeceren schaamtevoller en daardoor stressvoller zijn. Dit kan aanleiding zijn om sneller dan mannen medische hulp te zoeken. Qua levensstijl lijkt er geen verband te zijn tussen het ontstaan van IBS onder mannen en vrouwen. Vrouwen schijnen wel een heftigere reactie op voedsel te vertonen waardoor IBS symptomen zouden kunnen ontstaan. Er is echter voor de rest onvoldoende bekend over de eventuele risico factoren in levensstijlen van mannen en vrouwen.

Een groot verschil tussen mannen en vrouwen zijn de seks hormonen. Het blijkt dan ook dat vooral de pijnlijke symptomen van vrouwen met IBS meer en heftiger aanwezig zijn tijdens de menstruatie cyclus. Lagere oestrogeen en progesteron gehalten lijken hiervoor verantwoordelijk te zijn. Zelfs bij mannen met IBS werd gevonden dat testosteron gehalten laag waren, suggererend dat ook voor mannelijke hormonen een rol licht verscholen in IBS. Dit is echter nog niet verder onderzocht. En ook blijft het feit dat vrouwen vaker pijn waarnemen dan mannen, wat invloed kan hebben op pijn tijdens menstruatie. Ook na de menopauze zijn oestrogeen en progesteron gehalten laag. De prevalentie van IBS symptomen bij vrouwen is daarentegen behoorlijk wisselend bij verschillende studies. Data komt niet altijd overeen met de hypothese dat oestrogeen en progesteron een rol spelen in IBS. Er zijn dan ook nog weinig studies die IBS symptomen in postmenopauzale vrouwen hebben onderzocht.

Veel vrouwen met IBS hebben tijdens hun menstruatie meer last van gastro-intestinale problemen. Gedacht werd dat dit gekoppeld was aan de motiliteit van de darmen doordat seks hormonen aan zouden grijpen op het autonoom zenuwstelsel of op de gladde spieren van het gastro-intestinale systeem. Bij zowel toediening als vermindering van oestrogeen en progesteron werd een vertraagde gastro-intestinale werking gevonden. Ook de

viscerale hypersensitiviteit, waardoor meer pijn wordt waargenomen in IBS patiënten, lijkt gekoppeld te zijn aan hormonen. Zo blijkt ook dat vrouwen tijdens menstruatie met lage progesteron en oestrogeen gehaltes meer pijn ervaren. Daarentegen is gevonden dat hogere oestrogeen gehaltes een pro-nociceptieve functie heeft, mogelijk door middel van een interactie met CRH neuronen. Echter na ovariectomie wordt viscerale hypersensitiviteit gevonden, welke kan worden tegengegaan bij toediening van oestrogenen. Tevens wordt er na toediening van oestrogenen en progesteron geen pijn ervaren.

Concluderend kan gezegd worden dat er veel factoren lijken mee te spelen in het ontstaan van IBS. Vrouwen lijden 1,59 keer vaker aan IBS, met psychosociale (geslacht) en biologische (seks) factoren die daaraan ten grondslag liggen. Seksueel misbruikt komt vaak voor onder vrouwelijke IBS patiënten, het lijkt aannemelijk dat dit leidt tot stress wat IBS symptomen provoceert en leidt tot het zoeken naar medische hulp. Tijdens de menstruatie hebben vrouwen met IBS meer last van pijnlijk symptomen, gedurende menstruatie lijken lage gehaltes aan oestrogeen en progesteron hier een rol in te spelen. Deze lage gehaltes zorgen voor meer viscerale sensitiviteit en dus meer abdominale pijn, daarnaast is de toediening van oestrogenen anti-nociceptief. Deze psychosociale en biologische oorzaken leiden er toe dat vrouwen:

1. sneller en heviger symptomen ervaren
2. sneller medische hulp zoeken
3. meer gediagnosticeerd worden met IBS

Meer onderzoek is zeker nodig om tot heldere conclusies te komen, vooral over levensstijl en het mechanisme waarop seks hormonen invloed zouden hebben op het ontstaan van IBS in vrouwen. Tevens is in deze scriptie niet meegenomen dat stress het immuunsysteem kan verzwakken wat kan leiden tot gastro-intestinale inflammatie en ook mogelijk tot IBS. Daarnaast zou de anti-nociceptieve functie van oestrogeen verder moeten worden onderzocht om mogelijke nieuwe therapie te ontwikkelen.

Tot dusver blijkt de hoge prevalentie vrouwelijke IBS patiënten een multifactorieel ontstaan te hebben met psychosociale en hormonale invloeden.

REFERENTIES

- Adeyemo, M. A., Spiegel, B. M. & Chang, L. (2010).** Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment.Pharmacol.Ther.* **32**, 738-755.
- Anbardan, S. J., Daryani, N. E., Fereshtehnejad, S. M., Taba Taba Vakili, S., Keramati, M. R. & Ajdarkosh, H. (2012).** Gender Role in Irritable Bowel Syndrome: A Comparison of Irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) Between Male and Female Patients. *J.Neurogastroenterol Motil.* **18**, 70-77.
- Atkinson, W., Sheldon, T. A., Shaath, N. & Whorwell, P. J. (2004).** Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* **53**, 1459-1464.
- Bao, A. M., Hestiantoro, A., Van Someren, E. J., Swaab, D. F. & Zhou, J. N. (2005).** Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain* **128**, 1301-1313.
- Barbara, G., Cremon, C., Carini, G., Bellacosa, L., Zecchi, L., De Giorgio, R., Corinaldesi, R. & Stanghellini, V. (2011).** The immune system in irritable bowel syndrome. *J.Neurogastroenterol Motil.* **17**, 349-359.
- Barbara, G., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Cremon, C., Cottrell, G. S., Santini, D., Pasquinelli, G., Morselli-Labate, A. M., Grady, E. F. & other authors (2004).** Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **126**, 693-702.
- Beesley, H., Rhodes, J. & Salmon, P. (2010).** Anger and childhood sexual abuse are independently associated with irritable bowel syndrome. *Br.J.Health.Psychol.* **15**, 389-399.
- Boyce, P. M., Talley, N. J., Burke, C. & Koloski, N. A. (2006).** Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. *Intern.Med.J.* **36**, 28-36.
- Bradesi, S., Eutamene, H., Garcia-Villar, R., Fioramonti, J. & Bueno, L. (2002).** Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. *Neurogastroenterol.Motil.* **14**, 75-82.
- Bradesi, S., Eutamene, H., Garcia-Villar, R., Fioramonti, J. & Bueno, L. (2003).** Stress-induced visceral hypersensitivity in female rats is estrogen-dependent and involves tachykinin NK1 receptors. *Pain* **102**, 227-234.
- Brandtzaeg, P. (2010).** Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat.Rev.Gastroenterol.Hepatol.* **7**, 380-400.
- Camilleri, M. & Gorman, H. (2007).** Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol.Motil.* **19**, 545-552.
- Ceccarelli, I., Fiorenzani, P., Massafra, C. & Aloisi, A. M. (2003).** Long-term ovariectomy changes formalin-induced licking in female rats: the role of estrogens. *Reprod.Biol.Endocrinol.* **1**, 24.
- Chadwick, V. S., Chen, W., Shu, D., Paulus, B., Bethwaite, P., Tie, A. & Wilson, I. (2002).** Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **122**, 1778-1783.
- Chang, L. & Heitkemper, M. M. (2002).** Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123**, 1686-1701.
- Coskun, T., Sevinc, A., Tevetoglu, I., Alican, I., Kurtel, H. & Yegen, B. C. (1995).** Delayed gastric emptying in conscious male rats following chronic estrogen and progesterone treatment. *Res.Exp.Med.(Berl)* **195**, 49-54.
- Coutinho, S. V., Plotsky, P. M., Sablad, M., Miller, J. C., Zhou, H., Bayati, A. I., McRoberts, J. A. & Mayer, E. A. (2002).** Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* **282**, G307-16.
- Cryan, J. F. & O'Mahony, S. M. (2011).** The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol.Motil.* **23**, 187-192.
- Cui, N., Wu, B. P. & Wu, S. Z. (2006).** Association of peripheral blood estradiol, progesterone and testosterone levels with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* **26**, 367-368.
- Dai, N., Cong, Y. & Yuan, H. (2008).** Prevalence of irritable bowel syndrome among undergraduates in Southeast China. *Dig.Liver Dis.* **40**, 418-424.
- Daley, A. J., Grimmett, C., Roberts, L., Wilson, S., Fatek, M., Roalfe, A. & Singh, S. (2008).** The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int.J.Sports Med.* **29**, 778-782.
- Delvaux, M. (2002).** Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* **51 Suppl 1**, i67-71.
- Delvaux, M., Denis, P. & Allemand, H. (1997).** Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. French Club of Digestive Motility. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* **9**, 345-352.
- Drossman, D. A. (1995).** Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann.Intern.Med.* **123**, 688-697.
- Drossman, D. A. (2006).** The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* **130**, 1377-1390.
- Drossman, D. A., Camilleri, M., Mayer, E. A. & Whitehead, W. E. (2002).** AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123**, 2108-2131.
- Drossman, D. A., Li, Z., Andruzzi, E., Temple, R. D., Talley, N. J., Thompson, W. G., Whitehead, W. E., Janssens, J., Funch-Jensen, P. & Corazziari, E. (1993).** U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig.Dis.Sci.* **38**, 1569-1580.
- Dunlop, S. P., Hebden, J., Campbell, E., Naesdal, J., Olbe, L., Perkins, A. C. & Spiller, R. C. (2006).** Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am.J.Gastroenterol.* **101**, 1288-1294.

- Dunlop, S. P., Jenkins, D., Neal, K. R. & Spiller, R. C. (2003). Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* **125**, 1651-1659.
- Ebling, B., Jurcic, D., Gmajnic, R., Vcev, A., Bilic, A. & Pribic, S. (2011). Anthropological, demographic and socioeconomic characteristics of irritable bowel syndrome. *Coll.Antropol.* **35**, 513-521.
- Fukudo, S. (2007). Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J.Gastroenterol.* **42 Suppl 17**, 48-51.
- Gaspar, P., Cases, O. & Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat.Rev.Neurosci.* **4**, 1002-1012.
- Ghoshal, U. C., Shukla, R., Ghoshal, U., Gwee, K. A., Ng, S. C. & Quigley, E. M. (2012). The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int.J.Inflam* **2012**, 151085.
- Giovino, G. A. (2002). Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene* **21**, 7326-7340.
- Gonsalkorale, W. M., Perrey, C., Pravica, V., Whorwell, P. J. & Hutchinson, I. V. (2003). Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* **52**, 91-93.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F. & Dinan, T. G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front.Physiol.* **2**, 94.
- Gulewitsch, M. D., Enck, P., Hautzinger, M. & Schlarb, A. A. (2011). Irritable bowel syndrome symptoms among German students: prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* **23**, 311-316.
- Guthrie, E., Creed, F., Fernandes, L., Ratcliffe, J., Van Der Jagt, J., Martin, J., Howlett, S., Read, N., Barlow, J. & other authors (2003). Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut* **52**, 1616-1622.
- Gwee, K. A., Collins, S. M., Read, N. W., Rajnakova, A., Deng, Y., Graham, J. C., McKendrick, M. W. & Moochhala, S. M. (2003). Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* **52**, 523-526.
- Gwee, K. A., Wee, S., Wong, M. L. & Png, D. J. (2004). The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an asian urban community. *Am.J.Gastroenterol.* **99**, 924-931.
- Han, S. H., Lee, O. Y., Bae, S. C., Lee, S. H., Chang, Y. K., Yang, S. Y., Yoon, B. C., Choi, H. S., Hahm, J. S. & other authors (2006). Prevalence of irritable bowel syndrome in Korea: population-based survey using the Rome II criteria. *J.Gastroenterol.Hepatol.* **21**, 1687-1692.
- Heitkemper, M. & Jarrett, M. (2008). Irritable bowel syndrome: does gender matter? *J.Psychosom.Res.* **64**, 583-587.
- Heitkemper, M. M., Cain, K. C., Burr, R. L., Jun, S. E. & Jarrett, M. E. (2011). Is childhood abuse or neglect associated with symptom reports and physiological measures in women with irritable bowel syndrome? *Biol.Res.Nurs.* **13**, 399-408.
- Heitkemper, M. M. & Chang, L. (2009). Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gend.Med.* **6 Suppl 2**, 152-167.
- Hertig, V. L., Cain, K. C., Jarrett, M. E., Burr, R. L. & Heitkemper, M. M. (2007). Daily stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *Nurs.Res.* **56**, 399-406.
- Hillila, M. T. & Farkkila, M. A. (2004). Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population. *Aliment.Pharmacol.Ther.* **20**, 339-345.
- Hillila, M. T., Siivola, M. T. & Farkkila, M. A. (2007). Comorbidity and use of health-care services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand.J.Gastroenterol.* **42**, 799-806.
- Houghton, L. A., Lea, R., Jackson, N. & Whorwell, P. J. (2002). The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* **50**, 471-474.
- Husain, N., Chaudhry, I. B., Jafri, F., Niaz, S. K., Tomenson, B. & Creed, F. (2008). A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population. *Neurogastroenterol.Motil.* **20**, 1022-1029.
- Isgar, B., Harman, M., Kaye, M. D. & Whorwell, P. J. (1983). Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut* **24**, 190-192.
- Ji, Y., Tang, B. & Traub, R. J. (2008). The visceromotor response to colorectal distention fluctuates with the estrous cycle in rats. *Neuroscience* **154**, 1562-1567.
- Jung, H. K., Choung, R. S., Locke, G. R., 3rd, Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R. & Talley, N. J. (2010). Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am.J.Gastroenterol.* **105**, 652-661.
- Kang, S. H., Choi, S. W., Lee, S. J., Chung, W. S., Lee, H. R., Chung, K. Y., Lee, E. S., Moon, H. S., Kim, S. H. & other authors (2011). The effects of lifestyle modification on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome: a prospective observational study. *Gut Liver* **5**, 472-477.
- Karamanolis, G. & Tack, J. (2006). Nutrition and motility disorders. *Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* **20**, 485-505.
- Khademolhosseini, F., Mehrabani, D., Nejabat, M., Beheshti, M., Heydari, S. T., Mirahmadzadeh, A., Salehi, M., Zare, N. & Saberi-Firoozi, M. (2011). Irritable bowel syndrome in adults over 35 years in Shiraz, southern Iran: prevalence and associated factors. *J.Res.Med.Sci.* **16**, 200-206.
- Khoshkrood-Mansoori, B., Pourhoseingholi, M. A., Safaee, A., Moghimi-Dehkordi, B., Sedigh-Tonekaboni, B., Pourhoseingholi, A., Habibi, M. & Zali, M. R. (2009). Irritable bowel syndrome: a population based study. *J.Gastrointestin Liver Dis.* **18**, 413-418.

- Knight, L. C., Parkman, H. P., Brown, K. L., Miller, M. A., Trate, D. M., Maurer, A. H. & Fisher, R. S. (1997).** Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am.J.Gastroenterol.* **92**, 968-975.
- Koloski, N. A., Talley, N. J. & Boyce, P. M. (2001).** Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am.J.Gastroenterol.* **96**, 1340-1349.
- Kubo, M., Fujiwara, Y., Shiba, M., Kohata, Y., Yamagami, H., Tanigawa, T., Watanabe, K., Watanabe, T., Tominaga, K. & Arakawa, T. (2011).** Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroenterol.Motil.* **23**, 249-254.
- Kumar, D. & Phillips, S. F. (1989).** Human myenteric plexus: confirmation of unfamiliar structures in adults and neonates. *Gastroenterology* **96**, 1021-1028.
- Lackner, J. M., Gudleski, G. D. & Blanchard, E. B. (2004).** Beyond abuse: the association among parenting style, abdominal pain, and somatization in IBS patients. *Behav.Res.Ther.* **42**, 41-56.
- Lacy, B. E., Weiser, K. & De Lee, R. (2009).** The treatment of irritable bowel syndrome. *Therap Adv.Gastroenterol.* **2**, 221-238.
- Laessle, R. G., Tuschl, R. J., Schweiger, U. & Pirke, K. M. (1990).** Mood changes and physical complaints during the normal menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* **15**, 131-138.
- Lee, B. J. & Bak, Y. T. (2011).** Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J.Neurogastroenterol Motil.* **17**, 252-266.
- Lee, O. Y., Mayer, E. A., Schmulson, M., Chang, L. & Naliboff, B. (2001).** Gender-related differences in IBS symptoms. *Am.J.Gastroenterol.* **96**, 2184-2193.
- Lee, S. Y., Kim, J. H., Sung, I. K., Park, H. S., Jin, C. J., Choe, W. H., Kwon, S. Y., Lee, C. H. & Choi, K. W. (2007).** Irritable bowel syndrome is more common in women regardless of the menstrual phase: a Rome II-based survey. *J.Korean Med.Sci.* **22**, 851-854.
- Leonard, B. E. (2006).** HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation* **13**, 268-276.
- Leroi, A. M., Bernier, C., Watier, A., Hemond, M., Goupil, G., Black, R., Denis, P. & Devroede, G. (1995).** Prevalence of sexual abuse among patients with functional disorders of the lower gastrointestinal tract. *Int.J.Colorectal Dis.* **10**, 200-206.
- Levy, R. L., Jones, K. R., Whitehead, W. E., Feld, S. I., Talley, N. J. & Corey, L. A. (2001).** Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* **121**, 799-804.
- Levy, R. L., Whitehead, W. E., Von Korff, M. R. & Feld, A. D. (2000).** Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am.J.Gastroenterol.* **95**, 451-456.
- Locke, G. R.,3rd, Pemberton, J. H. & Phillips, S. F. (2000a).** AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* **119**, 1766-1778.
- Locke, G. R.,3rd, Zinsmeister, A. R., Talley, N. J., Fett, S. L. & Melton, L. J.,3rd (2000b).** Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin.Proc.* **75**, 907-912.
- Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F. & Spiller, R. C. (2006).** Functional bowel disorders. *Gastroenterology* **130**, 1480-1491.
- Lopez-Colombo, A., Morgan, D., Bravo-Gonzalez, D., Montiel-Jarquín, A., Mendez-Martínez, S. & Schmulson, M. (2012).** The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol.Res.Pract.* **2012**, 606174.
- Manning, A. P., Thompson, W. G., Heaton, K. W. & Morris, A. F. (1978).** Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br.Med.J.* **2**, 653-654.
- Mannino, C. A., South, S. M., Inturrisi, C. E. & Quinones-Jenab, V. (2005).** Pharmacokinetics and effects of 17beta-estradiol and progesterone implants in ovariectomized rats. *J.Pain* **6**, 809-816.
- Mannino, C. A., South, S. M., Quinones-Jenab, V. & Inturrisi, C. E. (2007).** Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in the formalin test. *J.Pain* **8**, 334-342.
- Mertz, H., Naliboff, B., Munakata, J., Niazi, N. & Mayer, E. A. (1995).** Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **109**, 40-52.
- Million, M., Maillot, C., Adelson, D. A., Nozu, T., Gauthier, A., Rivier, J., Chrousos, G. P., Bayati, A., Mattsson, H. & Tache, Y. (2005).** Peripheral injection of sauvagine prevents repeated colorectal distension-induced visceral pain in female rats. *Peptides* **26**, 1188-1195.
- Mulak, A. & Bonaz, B. (2004).** Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med.Sci.Monit.* **10**, RA55-62.
- Nam, S. Y., Kim, B. C., Ryu, K. H. & Park, B. J. (2010).** Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in healthy screenee undergoing colonoscopy and laboratory tests. *J.Neurogastroenterol Motil.* **16**, 47-51.
- Neal, K. R., Hebden, J. & Spiller, R. (1997).** Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* **314**, 779-782.
- Ohman, L., Isaksson, S., Lindmark, A. C., Posserud, I., Stotzer, P. O., Strid, H., Sjøvall, H. & Simren, M. (2009).** T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am.J.Gastroenterol.* **104**, 1205-1212.
- Olafsdóttir, L. B., Gudjonsson, H., Jonsdóttir, H. H., Björnsson, E. & Thjodleifsson, B. (2012a).** Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study. *Gastroenterol.Res.Pract.* **2012**, 534204.
- Olafsdóttir, L. B., Gudjonsson, H., Jonsdóttir, H. H., Björnsson, E. & Thjodleifsson, B. (2012b).** Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study. *Gastroenterol.Res.Pract.* **2012**, 534204.

- O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G. C., Kiely, B., Collins, J. K. & other authors (2005). Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* **128**, 541-551.
- O'Mahony, S. M., Hyland, N. P., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* **214**, 71-88.
- Ouyang, A. & Wrzos, H. F. (2006). Contribution of gender to pathophysiology and clinical presentation of IBS: should management be different in women? *Am.J.Gastroenterol.* **101**, S602-9.
- Palsson, O. S. & Drossman, D. A. (2005). Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments. *Gastroenterol.Clin.North Am.* **34**, 281-303.
- Park, D. W., Lee, O. Y., Shim, S. G., Jun, D. W., Lee, K. N., Kim, H. Y., Lee, H. L., Yoon, B. C. & Choi, H. S. (2010). The Differences in Prevalence and Sociodemographic Characteristics of Irritable Bowel Syndrome According to Rome II and Rome III. *J.Neurogastroenterol Motil.* **16**, 186-193.
- Park, H. (2010). The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *J.Neurogastroenterol Motil.* **16**, 3-4.
- Patterson, B. H., Harlan, L. C., Block, G. & Kahle, L. (1995). Food choices of whites, blacks, and Hispanics: data from the 1987 National Health Interview Survey. *Nutr.Cancer* **23**, 105-119.
- Payne, S. (2004). Sex, gender, and irritable bowel syndrome: making the connections. *Gend.Med.* **1**, 18-28.
- Perveen, I., Hasan, M., Masud, M. A., Bhuiyan, M. M. & Rahman, M. M. (2009). Irritable bowel syndrome in a Bangladeshi urban community: prevalence and health care seeking pattern. *Saudi J.Gastroenterol.* **15**, 239-243.
- Philpott, H., Gibson, P. & Thien, F. (2011). Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac.Allergy* **1**, 36-42.
- Pitzurra, R., Fried, M., Rogler, G., Rammert, C., Tschopp, A., Hatz, C., Steffen, R. & Mutsch, M. (2011). Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J.Travel Med.* **18**, 250-256.
- Prakash, S., Rodes, L., Coussa-Charley, M. & Tomaro-Duchesneau, C. (2011). Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* **5**, 71-86.
- Rao, K. (2009). Recent research in stress, coping and women's health. *Curr.Opin.Psychiatry.* **22**, 188-193.
- Remes-Troche, J., Cid-Juarez, S., Campos-Ramos, I., Ramos-de-la-Medina, A., Galmiche, A., Schmulson-Wasserman, M. & Roesch-Dietlen, F. (2008). Role of physical, psychological and sexual abuse in functional digestive disorders. A case-controls trial. *Rev.Gastroenterol.Mex.* **73**, 209-216.
- Ren, T. H., Wu, J., Yew, D., Ziea, E., Lao, L., Leung, W. K., Berman, B., Hu, P. J. & Sung, J. J. (2007). Effects of neonatal maternal separation on neurochemical and sensory response to colonic distension in a rat model of irritable bowel syndrome. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* **292**, G849-56.
- Ringel, Y., Drossman, D. A., Leserman, J. L., Suyenobu, B. Y., Wilber, K., Lin, W., Whitehead, W. E., Naliboff, B. D., Berman, S. & Mayer, E. A. (2008). Effect of abuse history on pain reports and brain responses to aversive visceral stimulation: an fMRI study. *Gastroenterology* **134**, 396-404.
- Ringel, Y., Whitehead, W. E., Toner, B. B., Diamant, N. E., Hu, Y., Jia, H., Bangdiwala, S. I. & Drossman, D. A. (2004). Sexual and physical abuse are not associated with rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **53**, 838-842.
- Ritchie, J. (1973). Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* **14**, 125-132.
- Rossel, P., Drewes, A. M., Petersen, P., Nielsen, J. & Arendt-Nielsen, L. (1999). Pain produced by electric stimulation of the rectum in patients with irritable bowel syndrome: further evidence of visceral hyperalgesia. *Scand.J.Gastroenterol.* **34**, 1001-1006.
- Saito, Y. A., Locke, G. R., Talley, N. J., Zinsmeister, A. R., Fett, S. L. & Melton, L. J., 3rd (2000). A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am.J.Gastroenterol.* **95**, 2816-2824.
- Sanoja, R. & Cervero, F. (2005). Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: a model of functional abdominal pain. *Pain* **118**, 243-253.
- Sanoja, R. & Cervero, F. (2008). Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur.J.Pain* **12**, 573-581.
- Sanoja, R. & Cervero, F. (2010). Estrogen-dependent changes in visceral afferent sensitivity. *Auton.Neurosci.* **153**, 84-89.
- Schmulson, M., Adeyemo, M., Gutierrez-Reyes, G., Charua-Guindic, L., Farfan-Labonne, B., Ostrosky-Solis, F., Diaz-Anzaldúa, A., Medina, L. & Chang, L. (2010). Differences in gastrointestinal symptoms according to gender in Rome II positive IBS and dyspepsia in a Latin American population. *Am.J.Gastroenterol.* **105**, 925-932.
- Shiferaw, B., Verrill, L., Booth, H., Zansky, S. M., Norton, D. M., Crim, S. & Henao, O. L. (2012). Sex-Based Differences in Food Consumption: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) Population Survey, 2006-2007. *Clin.Infect.Dis.* **54 Suppl 5**, S453-7.
- Simren, M., Axelsson, J., Gillberg, R., Abrahamsson, H., Svedlund, J. & Bjornsson, E. S. (2002). Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am.J.Gastroenterol.* **97**, 389-396.
- Sperber, A. D., Shvartzman, P., Friger, M. & Fich, A. (2007). A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the 'true' prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* **19**, 441-447.
- Suarez-Hitz, K. A., Otto, B., Bidlingmaier, M., Schwizer, W., Fried, M. & Ehlert, U. (2012). Altered psychobiological responsiveness in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom.Med.* **74**, 221-231.
- Surdea-Blaga, T., Baban, A. & Dumitrascu, D. L. (2012). Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J.Gastroenterol.* **18**, 616-626.

- Talley, N. J., Boyce, P. M. & Jones, M. (1997).** Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut* **41**, 394-398.
- Talley, N. J., Fett, S. L. & Zinsmeister, A. R. (1995).** Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients: association with irritable bowel-type symptoms. *Am.J.Gastroenterol.* **90**, 366-371.
- Tang, Y. R., Yang, W. W., Wang, Y. L. & Lin, L. (2012).** Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* **24**, 702-707.
- Teo, M., Chung, S., Chitti, L., Tran, C., Kritas, S., Butler, R. & Cummins, A. (2004).** Small bowel bacterial overgrowth is a common cause of chronic diarrhea. *J.Gastroenterol.Hepatol.* **19**, 904-909.
- Thompson, W. G., Irvine, E. J., Pare, P., Ferrazzi, S. & Rance, L. (2002).** Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig.Dis.Sci.* **47**, 225-235.
- Thompson, W. G., Longstreth, G. F., Drossman, D. A., Heaton, K. W., Irvine, E. J. & Muller-Lissner, S. A. (1999).** Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* **45 Suppl 2**, II43-7.
- Tillisch, K., Mayer, E. A. & Labus, J. S. (2011).** Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **140**, 91-100.
- Triadafilopoulos, G., Finlayson, M. & Grellet, C. (1998).** Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women Health* **27**, 55-66.
- Unruh, A. M. (1996).** Gender variations in clinical pain experience. *Pain* **65**, 123-167.
- Usai, P., Manca, R., Lai, M. A., Russo, L., Boi, M. F., Ibba, I., Giolitto, G. & Cuomo, R. (2010).** Prevalence of irritable bowel syndrome in Italian rural and urban areas. *Eur.J.Intern.Med.* **21**, 324-326.
- Vandvik, P. O., Lydersen, S. & Farup, P. G. (2006).** Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand.J.Gastroenterol.* **41**, 650-656.
- Vasiadi, M., Kempuraj, D., Boucher, W., Kalogeromitros, D. & Theoharides, T. C. (2006).** Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int.J.Immunopathol.Pharmacol.* **19**, 787-794.
- Veiga, P., Gallini, C. A., Beal, C., Michaud, M., Delaney, M. L., DuBois, A., Khlebnikov, A., van Hylckama Vlieg, J. E., Punit, S. & other authors (2010).** Bifidobacterium animalis subsp. lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* **107**, 18132-18137.
- Vlassoff, C. & Garcia Moreno, C. (2002).** Placing gender at the centre of health programming: challenges and limitations. *Soc.Sci.Med.* **54**, 1713-1723.
- Wallon, C., Yang, P. C., Keita, A. V., Ericson, A. C., McKay, D. M., Sherman, P. M., Perdue, M. H. & Soderholm, J. D. (2008).** Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* **57**, 50-58.
- Wang, A., Liao, X., Xiong, L., Peng, S., Xiao, Y., Liu, S., Hu, P. & Chen, M. (2008).** The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol.* **8**, 43.
- Whorwell, P. J., Bentley, K. J., Atkinson, W. & Sheldon, T. A. (2005).** IgG antibodies to foods in IBS. *Gut* **54**, 1204.
- Wilson, S., Roberts, L., Roalfe, A., Bridge, P. & Singh, S. (2004).** Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. *Br.J.Gen.Pract.* **54**, 495-502.
- Yarandi, S. S., Nasser-Moghaddam, S., Mostajabi, P. & Malekzadeh, R. (2010).** Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J.Gastroenterol.* **16**, 1232-1238.
- Yeo, A., Boyd, P., Lumsden, S., Saunders, T., Handley, A., Stubbins, M., Knaggs, A., Asquith, S., Taylor, I. & other authors (2004).** Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* **53**, 1452-1458.
- Zernicke, K. A., Campbell, T. S., Blustein, P. K., Fung, T. S., Johnson, J. A., Bacon, S. L. & Carlson, L. E. (2012).** Mindfulness-Based Stress Reduction for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Randomized Wait-list Controlled Trial. *Int.J.Behav.Med.* .