



Funkcionalne motnje zgornjih prebavil

Functional upper gastrointestinal disorders

Živa Makovec*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 47–58

Ključne besede: funkcionalne motnje prebavil, dispepsija, disfagija, sindrom cikličnega bruhanja, kronična slabost in bruhanje, sindrom prežvekovanja, spahovanje, zgaga, preobčutljivost na refluks, nekardiogena bolečina v prsih

Keywords: functional gastrointestinal disorders, dyspepsia, dysphagia, cyclic vomiting syndrome, chronic nausea and vomiting, rumination syndrome, rumination, heartburn, reflux hypersensitivity, non-cardiogenic chest pain

IZVLEČEK

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije. Osnova za postavitev diagnoze je klasifikacija Rimske fundacije, ki temelji na prisotnosti kroničnih simptomov brez dokazov o drugi organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi jih lahko verjetneje pojasnila. Klasifikacija obsega pet motenj iz področja požiralnika s skupno globalno prevalenco 6 % ter štiri gastroduodenalne funkcionalne motnje, s skupno prevalenco 10,6 %. Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in heterogeni. Ključen izmed njih je spremenjeno periferno in centralno zaznavanje. Pri večini motenj se za mlajše bolnike brez znakov alarma priporoča empiričen začetni pristop k zdravljenju brez endoskopije zgornjih prebavil. Zdravljenje je multimodalno in vedno temelji na pozitivni diagnozi, močnem podpornem odnosu med zdravnikom in bolnikom ter edukaciji bolnika. Dolgoročna prognoza je ugodna.

ABSTRACT

Functional gastrointestinal disorders are the most common diagnoses in gastroenterology. Diagnostic criteria are based on the Rome Foundation classification. The classification is based on the presence of chronic symptoms without evidence of other organic, systemic or metabolic diseases as a more likely explanation. The classification includes five oesophageal disorders with an overall global prevalence of 6% and four gastroduodenal disorders with an overall prevalence of 10.6%. The underlying pathophysiological mechanisms are complex and heterogeneous. A major pathophysiological mechanism is altered peripheral sensation and central perception. For most disorders, the initial approach to treatment can be empirical in younger patients without signs of alarm. Treatment is multimodal and is always based on a positive diagnosis, a strong supportive doctor-patient relationship and patient education. The long-term prognosis is favourable.

*Živa Makovec, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: ziva.makovec@kclj.si

FUNKCIONALNE MOTNJE ZGORNJIH PREBAVIL

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije. Definicija funkcionalnih motenj se je skozi leta z novimi znanstvenimi spoznanji spremenila iz simptomov, ki se pojavljajo v odsotnosti organskih bolezni, ali ki so posledica stresa in psihiatričnih motenj, v simptome, ki izhajajo iz različnih kombinacij motenj v motiliteti, delovanju sluznic, imunskega sistema in črevesne mikrobiote, visceralne preobčutljivosti ter motene obdelave signalov v osrednjem živčevju. V zvezi s slednjim se v sodobni literaturi pogosto imenujejo tudi motnje interakcije med črevesjem in možgani (ang. disorders of gut-brain interaction, DGBI) (1).

Trenutni zlati standard za postavitev diagnoz funkcionalnih motenj prebavil pri kliničnem in raziskovalnem delu predstavlja klasifikacija po Rimski fundaciji iz leta 2016, ki vključuje 33 odraslih in 20 pediatričnih motenj, zbranih po anatomskih regijah. Izdaja posodobljene, V. verzije je predvidena v letu 2026. Diagnoze temeljijo na simptomih in ne na patofizioloških merilih zaradi številnih vztrajajočih nejasnosti glede vpliva in signifikance posameznih patofizioloških sprememb (1). Tipičen naravni potek funkcionalnih motenj je kroničen, z velikimi dolgoročnimi nihanjem v simptomih, kar se izkazuje z arbitrarno postavljenjo mejo začetka simptomov vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze. Vodilni avtorji Rimske fundacije so nedavno za uporabo v klinični praksi predlagali uporabo prilagojenih kriterijev, z manj strogo časovno opredelitvijo in večjim poudarkom na tem, kako moteči so simptomi za bolnika (2).

Največja globalna epidemiološka raziskava Rimske fundacije na vzorcu 73 tisoč anketirancev iz 33 držav ocenjuje, da ima do 40 % populacije vsaj eno izmed funkcionalnih motenj prebavil, z znatnim vplivom na kakovost življenja ter na uporabo in stroške zdravstvenih storitev. Pojavnost je v splošnem večja med ženskami in s starostjo upada (3). V 22 % so imeli bolniki sočasno prisotne motnje iz dveh, v 9,4 % pa treh ali štirih anatomskih regij prebavnega sistema,

kar si lahko razlagamo s skupnimi dejavniki tveganja in patofiziološkimi mehanizem nastanka. Ti bolniki so pogosteje iskali zdravstveno pomoč in so imeli slabšo kvaliteto življenja kot bolniki s tipično organskimi boleznimi prebavil (4).

FUNKCIONALNE MOTNJE POŽIRALNIKA

Funkcionalne motnje požiralnika se kažejo z značilnimi simptomi, ki niso povezani s strukturnimi, vnetnimi ali motoričnimi motnjami. Bolečina ali nelagodje v prsih je vključena v kriterije funkcionalne bolečine v prsih, funkcionalne zgage ter preobčutljivosti na refluks. Razlikujejo se po karakterju bolečine in povezavi s (fiziološkim) refluksom na objektivnih meritvah. Med simptome iz požiralnika spadata še občutek cmoka v žrelu (globus) ter zatikanja ali spremenjenega prehajanja hrane (disfagija). Diagnostični kriteriji za vseh pet motenj so povzeti v tabeli 1.

Epidemiologija

Po globalni študiji Rimske fundacije je ocenjena prevalenca vseh funkcionalnih motenj požiralnika 6 %, z večjo pojavnostjo pri ženskah in upadom po 65. letu (tabela 2). Incidenco in prevalenco je na populacijski ravni težko opredeliti zaradi potrebe po invazivni diagnostiki. Funkcionalna bolečina v prsih po ocenah predstavlja tretjino ne-kardiološke bolečine v prsih (5). Med bolniki z ne-erozivno refluksno boleznijo (NERB) ima do 60 % normalen izvid pH-metrije in gre torej za funkcionalno zgago ali preobčutljivost na refluks (6). Neraziskana globus in disfagija sta zelo pogosta simptoma v splošni populaciji in se vsaj občasno pojavljata pri 46 % oz. 23 % odraslih v primarnem zdravstvu (7, 8).

Pogosteje kot v splošni populaciji so prisotne komorbidne psihiatrične motnje, kot sta anksioznost in depresija, k čemer pa vsaj deloma prispeva dejstvo, da bolniki s psihološkimi komorbidnostmi pogosteje poiščejo zdravniško pomoč (9). Nedavna raziskava je dokazala signifikantno več anksioznosti in depresije pri bolnikih s funkcionalno zgago ali preobčutljivostjo

na refluxu kot pri kontrolah, vendar je enako dokazala tudi za bolnike z objektivno opredeljeno NERB (10).

Patofiziologija

Domnevni patofiziološki mehanizem nastanka funkcionalnih motenj požiralnika je spremenjeno periferno in centralno procesiranje signalov, kar vodi do

občutenja simptomov ob fiziološkem ali mejno spremenjenem delovanju požiralnika (9).

Poškodba sluznice, vnetje ali ponavljajoči se mehanski dražljaji lahko senzibilizirajo periferne aferentne živčne končiče, kar vodi v visceralno preobčutljivost, ki lahko vztraja tudi po razrešitvi originalnega dražljaja. Študije so dokazale, da lahko pri bolnikih z motnjami

Tabela 1. Povzetek diagnostičnih kriterijev funkcionalnih motenj zgornjih prebavil po IV. izdaji Rimske fundacije (9, 59). Vsi kriteriji morajo biti izpolnjeni v zadnjih treh mesecih z začetkom simptomov vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze. Moteč simptom pomeni dovolj močan, da vpliva na običajne dejavnosti

A. MOTNJE POŽIRALNIKA	
- odsotnost dokazov, da je vzrok simptomov patološki gastroezofagealni reflux ali eozinofilni ezofagitis - odsotnost velikih motilitetnih motenj požiralnika	
A1. Funkcionalna bolečina v prsih	- retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj enkrat tedensko - izključeni kardiološki vzroki - brez pridruženih simptomov iz požiralnika, kot sta zgaga in disfagija
A2. Funkcionalna zgaga	- pekoča retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj dva dni v tednu - brez olajšanja simptomov kljub optimalni antisekretorni terapiji
A3. Preobčutljivost na reflux	- pekoča retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj dva dni v tednu - objektivno dokazana povezava med simptomi in epizodami refluxa ob fiziološki celokupni izpostavljenosti požiralnika kislini - odziv na antisekretorno zdravljenje diagnoze ne izključuje
A4. Globus	- stalni ali občasni neboleči občutek cmoka ali tujka v žrelu, ki se pojavlja v času med obroki, vsaj enkrat tedensko - brez disfagije ali odinofagije - brez strukturnih sprememb na laringoskopiji ali endoskopiji - brez ektopične želodčne sluznice v proksimalnem delu požiralnika
A5. Funkcionalna disfagija	- občutek, da se trdna in/ali tekoča hrana zalepi, zatika ali nenormalno prehaja skozi požiralnik, vsaj enkrat tedensko - brez dokazov, da je vzrok simptomov sluznična ali strukturna nepravilnost požiralnika
B. GASTRODUODENALNE MOTNJE	
B1. FUNKCIONALNA DISPEPSIJA	
- vsaj en od naslednjih simptomov: moteči občutek polnosti po obroku, zgodnja sitost, bolečina v žlički ali pekoč občutek v žlički (glej B1a in B1b) - podporni kriteriji so občutek napihnjenosti v žlički, pretirano spahovanje, slabost ali bruhanje (vztrajno bruhanje verjetneje kaže na drugo motnjo) - pogosto se sočasno pojavlja zgaga, ki pa ni simptom dispepsije, prav tako ne simptomi, ki popustijo po odvajanju blata ali plinov. - brez dokazov o organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi lahko verjetno pojasnila simptome, pri rutinskih preiskavah (vključno z endoskopijo zgornjih prebavil)	
B1a. Sindrom postprandialne stiske	- vsaj en izmed simptomov mora biti prisoten vsaj tri dni v tednu: moteč občutek polnosti po obroku in/ali moteča zgodnja sitost (tj. dovolj huda, da ne more pojesti običajnega obroka) - lahko je prisotna tudi bolečina ali žgoč občutek v žlički po obroku
B1b. Sindrom epigastrične bolečine	- vsaj en izmed simptomov mora biti prisoten vsaj enkrat tedensko: moteča bolečina in/ali moteč pekoč občutek v žlički - lahko ju povzroči zaužitje obroka, ublaži zaužitje obroka ali pa se pojavita na tešče - bolečina ne izpolnjuje meril za biliarno bolečino

Tabela 1. Nadaljevanje

B2. MOTNJE SPAHOVANJA	
- moteče spahovanje več kot tri dni na teden - za razlikovanje med supragastričnim in želodčnim bruhanjem je potrebna objektivna meritev intraluminalne impedance.	
B2a. Prekomerno supragastrično spahovanje	
B2b. Prekomerno gastrično spahovanje	
B3. MOTNJE SLABOSTI IN BRUHANJA	
B3a. Sindrom kronične slabosti in bruhanja	- moteča slabost, ki se pojavlja vsaj enkrat tedensko, in/ali ena ali več epizod bruhanja na teden - brez dokazov o organskih, sistemskih ali presnovnih boleznih, ki bi lahko pojasnile simptome, pri rutinskih preiskavah (vključno z zgornjo endoskopijo) - izključeni so motnje hranjenja in samoizzvano bruhanje, regurgitacija ali ruminacija
B3b. Sindrom cikličnega bruhanja	- epizode bruhanja s stereotipnim akutnim začetkom in trajanjem (manj kot en teden), brez bruhanja med posameznimi epizodami - vsaj tri ločene epizode v preteklem letu in vsaj dve v zadnjih šestih mesecih, v razmaku vsaj enega tedna - pogosto pridružena (družinska) anamneza migrenskih glavobolov
B3c. Sindrom kanabinoidne hiperemeze	- stereotipno epizodično bruhanje, ki po začetku, trajanju in pogostosti spominja na sindrom cikličnega bruhanja, se pojavi po dolgotrajni uporabi konoplje ter olajša po trajni prekinitvi uživanja konoplje
B4. SINDROM PREŽVEKOVANJA	- stalna ali ponavljajoča se regurgitacija nedavno zaužite hrane v usta, s izpljuvanjem ali ponovnim prežvekovanjem in požiranjem - pred regurgitacijo ni bruhanja in običajno ni slabosti - prežvekovanje se običajno ustavi, ko vsebina postane kisla

simptome bolečine v prsih, disfagije ali globusa sprožimo z raztezanjem balona v požiralniku, in to pri nižjih pragih, kot jih zaznavajo zdrave kontrole (11, 12). Predvsem pri funkcionalni zgagi in preobčutljivosti na refluks je hipersenzitivnost domnevno povezana z zmanjšano integriteto in povečano permeabilnostjo sluznice (13). Bolniki s funkcionalno disfagijo veliko pogosteje od zdravih kontrol zaznavajo požirke s fiziološkim zastankom bolusa in pogosto poročajo o občutku disfagije ob požirkih brez zastoja (14).

Ni jasnih dokazov o vplivu spremenjene motilitete. Bolečine v prsih se lahko pojavljajo tudi pri ahalaziji in hiperkontraktlnih motnjah, vendar ni jasnih dokazov, da bi bili mišični krči mehanizem nastanka funkcionalne bolečine v prsih (15). Akt požiranja in tonus zgornjega požiralnikovega sfinktra sta pri funkcionalnem globusu normalna (9). Neučinkovita peri-

staltika in zastajanje trdnih bolusov v požiralniku sta pogosto prisotna tako pri bolnikih s funkcionalno disfagijo kot pri zdravih kontrolah (16).

Spremenjeno centralno procesiranje signalov je povezano s psihološkimi in kognitivnimi dejavniki, kot je hipervigilanca, z zdravjem povezana anksioznost in katastrofiziranje. Študije so tudi so pri drugih boleznih požiralnika, kot so eozinofilni ezofagitis (EoE), gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) in ahalazija, dokazale, da stopnja disfagije korelira s hipervigilanco pri bolniku, in to bolje, kot patohistološke in endoskopske spremembe pri EoE ali kot rezultati funkcionalnih preiskav pri GERB (17). Prekrivanje med temi boleznimi požiralnika in funkcionalnimi motnjami lahko pojasni delež bolnikov, ki imajo na zdravljenje neodzivne ali z objektivno dokazanimi spremembami nesorazmerne simptome (18).

Tabela 2. Ocenjena prevalenca funkcionalnih motenj zgornjih prebavil po Global Rome Foundation Study na vzorcu 54,127 ljudi iz držav z anketiranjem preko interneta (3)

Motnja	Prevalenca (% in 95 % interval zaupanja)
Vse funkcionalne motnje prebavil	40,3 (39,9–40,7)
Vse motnje požiralnika	6,0 (5,8–6,2)
Funkcionalna bolečina v prsih	1,4 (1,3–1,5)
Funkcionalna zgaga	1,1 (1,0–1,2)
Preobčutljivost na refluks	0,8 (0,8–0,9)
Globus	0,8 (0,7–0,8)
Funkcionalna disfagija	3,2 (3,0–3,3)
Vse gastroduodenalne motnje	10,6 (10,4–10,9)
Funkcionalna dispepsija	7,2 (7,0–7,4)
Sindrom postprandialne stiske	6,1 (5,9–6,3)
Sindrom epigastrične bolečine	2,4 (2,3–2,5)
Motnje spahovanja	1,0 (0,9–1,1)
Sindrom prežvekovanja	2,8 (2,7–2,9)
Sindrom kronične slabosti in bruhanja	0,9 (0,8–1,0)
Sindrom cikličnega bruhanja	1,2 (1,1–1,2)
Sindrom kanabinoidne hiperemeze	0,05 (0,03–0,07)

Diagnostika

Definicija vseh funkcionalnih motenj požiralnika predvideva izključitev strukturnih nepravilnosti z endoskopijo z biopsijami normalne sluznice za izključitev EoE ter izključitev velikih motilitetnih motenj. Pred pristopom k bolečini v prsih je bistvena izključitev kardioloških vzrokov. Simptom globusa običajno obravnavajo otorinolaringologi, prav tako disfagijo, pri kateri sumimo na orofaringealni vzrok.

Pri ne-kardiološki bolečini v prsih ter simptomih refluksa se glede na visoko prevalenco GERB najprej

priporoča empiričen poskus zdravljenja z zaviralci protonske črpalke (ZPČ). V kolikor to kljub optimizaciji odmerka ni učinkovito, pristopimo k stopenjski diagnostiki z endoskopijo, pH-metrijo ter manometrijo požiralnika (v Sloveniji zaradi tehničnih lastnosti aparatov sicer vedno opravimo manometrijo pred pH-metrijo) (9).

Ameriške in kanadske smernice empiričen poskus jemanja ZPČ (dvakrat dnevno v trajanju 4 tedne) še pred endoskopijo priporočajo tudi pri mlajših od 50 let z disfagijo, če imajo hkrati tudi simptome refluksa in nimajo drugih znakov alarma (19). V prospektivni študiji 2000 zaporednih gastrokopij za indikacijo disfagije je bil vzrok v 41,3 % GERB, v 10 % peptična striktura ter v 11 % malignom. Napovedni dejavniki za prisotnost malignoma so bili starost nad 60 let, moški spol, trajanje disfagije manj kot dva meseca, progresivno slabšanje disfagije, hujšanje in odsotnost simptoma refluksa (20). Za izključitev strukturnih vzrokov za disfagijo si lahko dodatno pomagamo s kontrastnimi pasajznimi preiskavami.

Zdravljenje

Kliničnih študij o prognozi in zdravljenju funkcionalnih motenj požiralnika je malo. Osnova terapevtskega pristopa je, tako kot pri ostalih funkcionalnih motnjah, pozitivna diagnoza, edukacija in pomiritev bolnika, s čemer tudi preprečujemo ponavljajoče se invazivno testiranje. Pri funkcionalni disfagiji lahko svetujemo prilagoditve v načinu prehranjevanja, da se zmanjša fiziološko zastajanje bolusov v požiralniku. Pri delu bolnikov s preobčutljivostjo na refluks lahko pride do izboljšanja ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke. V splošnem pa velja zdravljenje z modulacijo perifernega in centralnega zaznavanja za bolj učinkovito od zdravljenja, usmerjenega v izboljšanje mejne motorične disfunkcije ali zmanjšanje obremenitve z refluksom na subnormalno raven (9).

Nevromodulatorji, kot so triciklični antidepresivi (TCA), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonin (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonin in noradrenalin (SNRI), gabapentin in

trazodon, so dokazano učinkoviti za zdravljenje nekaterih funkcionalnih boleznih prebavil. Delujejo neodvisno od vpliva na morebitne pridružene razpoloženske motnje, predvsem preko modulacije bolečine. Nedavna metaanaliza je dokazala učinkovitost pri zmanjšanju simptomov pri bolnikih s funkcionalno bolečino v prsih in bolnikih z globusom, vendar brez vpliva na kakovost življenja. Rezultati študij učinka pri preobčutljivosti na refluks in funkcionalni zgagi so bili neenotni. Za zdravljenje disfagije ni bilo učinkovitosti (21). Kot učinkovite se za funkcionalne motnje požiralnika uveljavljajo tudi usmerjene vedenjske terapije (ang. brain-gut behavioral therapies), kot je v prebavne simptome usmerjena vedenjsko kognitivna terapija in hipnoterapija. Delujejo neodvisno od prisotnosti psihiatričnih komorbidnosti in nimajo stranskih učinkov (22).

Obstajajo zelo omejeni dokazi o možnostih invazivnega zdravljenja. Antirefluksne operacije sicer lahko zmanjšajo simptome, ki jih sprožijo fiziološki refluksni dogodki pri refluksni preobčutljivosti, vendar jih mednarodne smernice zaradi slabih dokazov in možnosti zapletov ne svetujejo pri bolnikih, ki nimajo dokazanega GERB (23). Nekaj starejših študij empirične dilatacije požiralnika pri bolnikih z disfagijo brez obstrukcije je dokazalo potencialno učinkovitost bužiranja, vendar se dilatacija v edini neposredni primerjavi ni izkazala za boljšo od medikamentozne terapije, populacija bolnikov pa je poleg funkcionalne disfagije vključevala tudi bolnike z GERB, EoE in neobstruktivnimi obroči v požiralniku (24).

Prognoza

Pri večini bolnikov ni pričakovati hitrega izboljšanja. Manjše študije so pokazale, da so simptomi funkcionalne zgage pri 66 % spremljanih bolnikov vztrajali vsaj dve leti, simptom globusa pa pri 75 % več kot tri leta (25, 26).

FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

Za funkcionalno dispepsijo so značilni kronični ali ponavljajoči se dispeptični simptomi (zgodnja sitost,

občutek polnosti po obroku, bolečina in pekoč občutek v epigastriju). Glede na prevladujoče simptome se deli na dva podtipa: sindrom postprandialne stiske in sindrom epigastrične bolečine (tabela 1), ki se lahko prekrivata. Pogosto so pridruženi napihnost v zgornjem delu trebuha in slabost ter občasno bruhanje. Tretjina bolnikov ima pridružene simptome refluksa in/ali sindroma razdražljivega črevesja (27). Funkcionalna dispepsija lahko vključuje tudi pomembno izgubo telesne teže, ki je povezana predvsem z zgodnjo sitostjo, bolečinami v epigastriju in zmanjšano toleranco za volumen hranil ter je prisotna pri do 40 % bolnikov v terciarni oskrbi (28).

Epidemiologija

Kriterije za (neraziskano) funkcionalno dispepsijo izpolnjuje približno 7 % odrasle populacije (tabela 2) (3). Zaradi simptomov poišče zdravniško pomoč približno polovica, na kar poleg stopnje izraženosti simptomov vplivajo sočasne razpoloženske motnje ter nižji socioekonomski status (29).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in heterogeni ter se verjetno razlikujejo v podskupinah bolnikov. Dokazano so pri delu bolnikov prisotne motena akomodacija in praznjenje želodca, preobčutljivost želodca na raztezanje ter spremenjeno centralno procesiranje signalov iz gastroduodenalne regije. Vendar so te spremembe brez dosledne korelacije s simptomi in odzivom na zdravljenje, zato testiranje senzomotorične funkcije želodca zaenkrat ni vključeno v definicijo in se ne priporoča pri diagnozi ali zdravljenju. Številne raziskave zadnjih let izpostavljajo pomen povečane permeabilnosti v sluznici dvanajstnika ter imunske aktivacije s povečanim številom mastocitov in eozinofilcev, manjše študije pa so kot možen patofiziološki mehanizem dokazale še prisotnost gastroduodenalne disbioze ter zmanjšano aktivnost živca vagusa (27).

Glede na prisotnost upočasnjenega praznjenja želodca ter pridruženih simptomov slabosti in bruhanja

pri delu bolnikov se lahko po mnenju številnih avtorjev funkcionalna dispepsija in gastropareza obravnava kot del skupnega spektra nevro-muskularne disfunkcije želodca. Obsežna prospektivna študija je dokazala, da ob ponavljanju testov praznjenja želodca bolniki lahko prehajajo med eno in drugo diagnozo, brez pomembnih sprememb v simptomih (30).

Funkcionalna dispepsija pogosto sovpada tako z anksioznostjo kot depresijo, teža katerih korelira s težo simptomov dispepsije. Depresija, somatizacija ter zgodovina zlorabe k teži simptomov in hujšanju prispevajo bolj kot izmerjena stopnja senzomotorične disfunkcije želodca (31), posamezne študije pa so akutni psihološki stres povezale z upočasnjem praznjenjem želodca ter povečano permeabilnostjo črevesnih sluznic (32). Vendar gre po večletnih prospektivnih študijah za obojesmerno povezavo: anksioznost je dejavnik tveganja za funkcionalno dispepsijo, funkcionalna dispepsija in sindrom razdražljivega črevesja pa sta neodvisen napovedni dejavnik za nastanek anksioznosti in depresije. Pri dveh tretjinah bolnikov s hkratno razpoložensko motnjo in funkcionalno motnjo prebavil se prebavna motnja razvije pred anksioznostjo ali depresijo in ne obratno (33).

Bolniki svoje težave pogosto pripisujejo hrani, vendar obsežna metaanaliza ni uspela jasno dokazati povezave med simptomi in različnimi pijačami ali živili. Posamezne študije so našle dokaze v prid maščobe, pšenice, glutena in fermentabilnih ogljikovih hidratov ter kofeina in kapsaicina kot možnih sprožilcev, raziskujejo pa se tudi vplivi prehranjevalnih vzorcev, kot sta število in velikost obrokov (34).

Diagnostika

Diagnostični kriteriji predvidevajo, da so bile z endoskopijo zgornjih prebavil izključene osnovne organske bolezni. Evropske smernice priporočajo takojšnjo endoskopijo za izključitev malignoma pri bolnikih, starejših od 60 let, ter pri mlajših bolnikih z znaki alarma. Endoskopija pri ostalih bolnikih po evropskih smernicah ni potrebna – v tem primeru po definiciji sicer zdravimo ‘neraziskano dispepsijo’ (27).

Ameriške smernice pa endoskopijo odsvetujejo tudi pri večini mlajših od 60 let s prisotnimi znaki alarma, ker imajo ti po metaanalizah le nizko senzitivnost in specifičnost za odkrivanje organske patologije (35).

Izvid endoskopije pri bolnikih z napotno diagnozo dispepsije je po metaanalizi študij s skupno 41 tisoč preiskovancev v več kot 85 % normalen; v 11 % je bil opisan erozivno ezofagitis, v 4,4 % peptični ulkus ter v < 0.4 % rak zgornjih prebavil, pri čemer se je le peptični ulkus pojavljal nekoliko pogosteje kot pri bolnikih brez dispepsije (36). V kanadski retrospektivni študiji je pri bolnikih z dispepsijo, mlajših od 55 let in brez znakov alarma ali pomembnih komorbidnosti, endoskopija v le 3,3 % doprinesla klinično uporabno rezultate (37). Glavni razlog za napotitev na ali izvedbo gastroskopije pri dispeptičnih bolnikih z nizkim tveganjem za organske spremembe je pričakovanje, da bomo s tem bolnika pomirili (38), vendar študije niso uspeli prepričljivo dokazati pozitivnega učinka endoskopije na zmanjšanje tesnobe ali izboljšanje psihološkega blagostanja (39).

Za vse bolnike z dispepsijo priporočamo lahko neinvazivno testiranje na prisotnost *Helicobacter pylori* (40). Eradikacija *H. pylori* ima sicer po številnih raziskavah le majhen vpliv na izboljšanje dispepsije – na vsakih 12 bolnikov z uspešno eradikacijo bomo pri enem pomembno izboljšali dispeptične simptome (ang. number needed to treat, NNT = 12,5). Poln učinek lahko pričakujemo šele 6–12 mesecev po eradikaciji (41). Bolnike z dispeptičnimi simptomi in histološko potrjenim *H. pylori* negativnim gastritisom, ne glede na njegovo stopnjo, v odsotnosti drugih pomembnih endoskopskih sprememb, štejemo za bolnike s funkcionalno dispepsijo, saj ni dokazov, da bi prisotnost vnetja želodčne sluznice povzročala simptome (42).

Zdravljenje

Pristop k zdravljenju je individualiziran in multimodal. V nedavni odprti pragmatični študiji so ugotovili, da je imela multidisciplinarna oskrba, v katero so bili vključeni tudi dietetiki, psihologi in vedenjski

fizioterapevti v primerjavi s standardno oskrbo pri gastroenterologu po enem letu spremljanja znatno boljše klinične rezultate in je bila stroškovno bolj učinkovita (43).

Ob pomanjkanju dokazov za specifične dietetske intervencije je po Evropskih smernicah smiselno bolnikom svetovati le pogostejše manjše obroke ter izogibanje živilom z visoko vsebnostjo maščob. Kot potencialno učinkovite se raziskujejo dieta z nizko vsebnostjo fermentabilnih oligosaharidov (ang. low FODMAP diet), diete brez glutena ali pšenice ter izločevalne diete šestih najpogostejše alergeni živil (ang. 6-food elimination diet) (44).

Mednarodne smernice kot medikamentozno zdravljenje prvega izbora priporočajo ZPČ v standardnem odmerku enkrat dnevno, v trajanju 4–8 tednov (27, 35, 45). Metaanaliza Cochrane je potrdila, da so ZPČ učinkovitejši od placeba, vendar je učinek majhen (NNT 11). Njihova glavna prednost je, da jih bolniki dobro prenašajo, so poceni in dostopni. Metaanaliza ni našla razlik med različnimi vrstami in odmerki ZPČ (46). Izločanje želodčne kisline pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo ni spremenjeno – delovanje ZPČ zato razlagamo s tem, da zmanjšajo imunsko aktivacijo in prepustnost sluznice dvanajstnika (47).

Skladno z verjetnim vplivom motene motilitete želodca na tvorbo simptomov za simptomatsko zdravljenje lahko uporabljamo prokinetike. Obsežna ameriška metaanaliza je pokazala pomemben učinek prokinetikov na zmanjšanje dispeptičnih simptomov (NNT 7.2; NNT 12.2 ob izključitvi cisaprida, ki je bil vmes umaknjen iz tržišča zaradi stranskih učinkov), vendar so bile študije heterogene in kakovost dokazov zelo nizka. Učinek prokinetikov ni bil odvisen od podtipa funkcionalne dispepsije ter od izhodiščne vrednosti ali spremembe v hitrosti praznjenja želodca (48). Izmed v to metaanalizo vključenih prokinetikov je v Sloveniji na voljo le domperidon; v Evropi sta dosegljiva še itopride, kombinirani antagonist D2 in zaviralec acetilholinesteraze, med drugim v Avstriji ter na Hrvaškem, ter cinitapride (agonist 5-HT1 in

5-HT4 ter antagonist 5-HT2) v Španiji. Nedavna kitajska metaanaliza, ki je vključevala tudi metoklopramid, je največjo učinkovitost našla pri njem, in ni našla razlik v tveganju za stranske učinke med posameznimi prokinetiki (49). Pri metoklopramidu gre predvsem za nevarnost ekstrapiramidnega sindroma, pri domperidonu pa podaljšanje QT dobe. Običajni odmerek je pri obeh 10 mg 3–4 x dnevno pol ure pred obrokom. Ameriške smernice zaradi nevarnosti neželenih učinkov kot zdravilo drugega izbora pred prokinetiki priporočajo TCA (35).

Z vidika visceralne preobčutljivosti in motenega centralnega procesiranja bolečine se lahko uporabljajo psihotropna zdravila. Ta so se v metaanalizi izkazala kot boljše od placeba, z NNT 6, vendar so študije vključevale tudi bolnike s pridruženimi motnjami razpoloženja. Dokazano učinkoviti so TCA in nekateri antipsihotiki (npr. sulpirid in pregabalin), medtem ko SSRI in SNRI učinka niso imeli (50). Za amitriptilin je bilo dokazano, da deluje tudi pri bolnikih brez depresije, preko bolečinske modulacije, brez vpliva na psihično stisko. V študiji niso ugotovljali signifikantno več neželenih učinkov od placeba, k čemur verjetno prispevajo tudi nizke uporabljene doze (25 do 50 mg 1x dnevno zvečer) (51). Največji učinek ima pri bolnikih z bolečinami in z normalnim praznjenjem želodca, vendar je bilo dokazano, da vpliva tudi na zmanjšanje občutka polnosti po obroku (52). Busiprone, 5-HT1A agonist in anksiolitik, po nekaj manjših študijah deluje na zmanjšanje simptomov dispepsije preko relaksacije fundusa in izboljšanja akomodacije želodca – v Evropi je med drugim na voljo v Nemčiji in na Madžarskem (53).

Pri bolnikih s pomembno izgubo telesne teže evropske smernice priporočajo razmislek o prehranski podpori z enteralnim (preko perkutane želodčne ali želodčno-jejunalne sonde) ali parenteralnim hranjenjem (27). Antidepresiv mirtazapin v odmerku 15 mg dnevno je v manjši randomizirani študiji pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo in izgubo telesne teže za več kot 10 % ter brez anksioznosti ali depresije povzročil pomemben porast telesne teže, zmanjšal simptome in izboljšal kakovost življenja (54).

Posamezne majhne klinične študije nakazujejo, da so za simptome dispepsije lahko učinkoviti še rifaksimini (v odmerku 3 x 400 mg 14 dni, predvsem za simptome spahovanja in občutka polnosti oz. napihnjenosti po obroku (55)), zeliščni pripravek STW-5 (Iberogast), olje poprove mete in japonsko zeliščno zdravilo Rikkunshito, hipnoterapija in kognitivno-vedenjska terapija, po metaanalizah študij sicer zelo nizke kvalitete pa tudi pripravki tradicionalne kitajske medicine ter akupunktura (27).

Prognoza

V študijah so se simptomi izboljšali ali izginili po 5 letih pri polovici, po 10–12 letih pa pri okoli dveh tretjinah bolnikov. Neugodna napovedna dejavnika sta anksioznost in hušanje ob postavitvi diagnoze. Pričakovana življenjska doba pri bolnikih ni skrajšana. (56)

MOTNJE SLABOSTI IN BRUHANJA

Diagnostični kriteriji in ocenjena prevalenca sta predstavljena v tabeli 1 in 2. Sindrom kronične slabosti in bruhanja ima izredno številne diferencialne diagnoze in je med slabše raziskanimi motnjami. Po mnenju nekaterih avtorjev predstavlja del spektra želodčnih živčno-mišičnih motenj skupaj s funkcionalno dispepsijo in gastroparezo (57). Med bolniki z gastroparezo in bolniki s kronično slabostjo in bruhanjem ter z normalnim praznjenjem želodca ni statistično pomembnih razlik v epidemioloških značilnostih, psiholoških komorbidnostih, teži simptomov, uporabi zdravstvenega sistema ter kvaliteti življenja (58). Za diagnozo zadostuje prisotnost samo slabosti ali samo bruhanja. Možnosti zdravljenja vključujejo terapijo z antiemetiki, TCA, kognitivno vedenjsko terapijo, električno stimulacijo želodca ter mirtazapin (59).

Sindrom cikličnega bruhanja se od sindroma kronične slabosti in bruhanja klinično razlikuje predvsem po tipičnem časovnem vzorcu simptomov, ki obsega štiri faze: prodormalno fazo z bledico, potenjem in slabostjo, hiperemetično fazo z do 30 epizodami bruhanja dnevno, ki jih lahko spremlja bolečina v tre-

buhu ali diareja, fazo okrevanja s postopno umiritvijo simptomov, ki traja nekaj ur do nekaj dni, ter vmesno obdobje med napadi bruhanja, ko je bolnik pretežno brez težav, lahko pa sta prisotna slabost ali dispepsija. Napadom je pogosto pridružen migrenski glavobol, foto- ali fonosenzitivnost in se pogosteje pojavljajo pri bolnikih s pridruženimi (družinsko) anamnezo migrene in motnjami v delovanju avtonomnega živčevja (59). Bolniki v stik z zdravstvom najpogosteje pridejo v urgentnih službah, do postavitve diagnoze pa po navadi traja več let (60). Postavitev diagnoze je pomembna za uspešno zdravljenje in v izogib vsakokratni obsežni diagnostiki. V obdobju med napadi lahko uvedem profilaktično zdravljenje. Ameriške smernice kot prvo linijo profilakse svetujejo TCA (npr. amitriptilin), v primeru njegove neučinkovitosti pa antiepileptike (topiramid, zonisamid ali levetiracetam) ali antiemetik aprepitant. Zdravljenje akutnih napadov obsega agresiven pristop k prekinitvi napada, pri čemer lahko uporabimo antimigrenska zdravila, kot je sumatriptan, ali antiemetike, kot sta ondansetron ali aprepitant, ter parenteralno hidracijo, nadomeščanjem elektrolitov in protibolečinsko terapijo po potrebi. Pri hudih akutnih epizodah bruhanja je lahko koristna sedacija z intravenskimi benzodiazepini (61).

Sindrom kanabinoidne hiperemeze je edina izmed funkcionalnih motenj zgornjih prebavil, ki se pogosteje pojavlja pri moških kot ženskah. Pojavlja se običajno pri mlajših moških z anamnezo dolgotrajne vsakodnevne uporabe konoplje (3–5 x dnevno vsaj dve leti). Lahko je pridružen tipičen patološki vedenjski vzorec dolgotrajnih vročih kopeli ali prh. Klinični vzorec težav je enak kot pri sindromu cikličnega bruhanja, težave pa se omilijo ali prenehajo po prekinitvi uporabe konoplje (59).

SPAHOVANJE IN PREŽVEKOVANJE

Spahovanje se definira kot slišno uhajanje zraka skozi žrelo in je običajen fenomen, ki pa ga štejemo za motnjo, če je močno pretirano in moteče. Glede na izvor zraka ločimo gastrično in supragastrično spahovanje, pri katerem se zrak iz ust v požiralnik

pogoltno ali izsesa s krčenjem prepone ter nato takoj izloči nazaj skozi usta z napenjanjem trebušnih mišic in povečanjem tlaka v želodcu. Supragastrično spahovanje se ustavi med govorjenjem, distrakcijo in spanjem. Prekomerno spahovanje je pogosto povezano s funkcionalno dispepsijo, zgago, razpoložljivskimi motnjami in motnjami spanja. Prežvekovanje je ponavljajoča se regurgitacija nedavno zaužite hrane brez napora, do katere pride s kombinacijo krčenja mišic trebušne stene in medrebrnih mišic ter zmanjšanega tlaka v spodnjem požiralnikovem sfinktru. Sindrom prežvekovanja se lahko prekriva z motnjami hranjenja in je lahko povezano z izgubo telesne teže. Diagnostični kriteriji in prevalenca so povzeti v tabeli 1 in tabeli 2. Motniji združuje dejstvo, da gre v ozadju najverjetneje za vedenjske mehanizme, ki se jih bolniki poslužujejo za lajšanje nelagodnih občutkov napihnjenosti ali pritiska. (62)

Obe motnji se pogosto napačno obravnava kot refraktaren GERB. Spahovanje ali ruminacija res lahko inducirata tudi refluks gastroezofagealne vsebine in sta lahko pomemben dejavnik generiranja simptomov pri preobčutljivosti na refluks. Bistvena za postavitev pravilne diagnoze je podrobna anamneza. Sindrom prežvekovanja se lahko loči od GERB s postprandialno manometrijo z impedanco, na kateri lahko tudi vidimo značilno povečanje abdominalnega tlaka, ali 24-urno pH-metrijo z impedanco, s katero lahko dokažemo tudi spahovanje ter razločimo med gastričnim in supragastričnim spahovanjem. Od bolnika je odvisno, koliko spahovanja šteje za moteče oz. patološko (62).

Osnova zdravljenja supragastričnega spahovanja in sindroma prežvekovanja so kognitivno vedenjske terapije, logopedija ter tehnike diafragmatskega dihanja z biofeedback-om, ki so uspešne pri do 80 % bolnikov (63, 64). Kombinacija diafragmatskega dihanja in TCA je bila učinkovita pri več kot 90 % bolnikov s sindromom prežvekovanja (65). Mišični relaksant baklofen se je v manjši randomizirani študiji izkazal kot učinkovitejši od placeba za sindrom ruminacije, ne pa tudi za supragastrično spahovanje. Njegovo uporabo sicer omejujejo pogosti stranski

učinki, kot sta zaspanost in omotičnost (66). V literaturi so objavljeni posamezni primeri uspešnega zdravljenja sindroma ruminacije s fundoplikacijo (67).

Osnova zdravljenja gastričnega spahovanja je zmanjšanje požiranja zraka s spremembami načina hranjenja in izogibanjem pijačam z mehurčki. Študij na populaciji bolnikov s funkcionalnim gastričnim spahovanjem ni. Spahovanje pri bolnikih z GERB dokazano zmanjša uporaba ZPČ in baklofena, pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo pa po manjših študijah še rifaksimil, H₂ antagonist famotidin in antiholinergik akotiamid (68).

Literatura

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150:1257-61.
2. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022; 162:675-9.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021; 160:99-114.e3.
4. Sperber AD, Freud T, Aziz I, et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 20: e945-56.
5. Fass R, Navarro-Rodriguez T. Noncardiac Chest Pain. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008; 42:636-46.
6. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2011;47:159-68.
7. Wilkins T, Gillies RA, Thomas AM, et al. The Prevalence of Dysphagia in Primary Care Patients: A HamesNet Research Network Study. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2007; 20:144-50.
8. Moloy PJ, Charter R. The Globus Symptom: Incidence, Therapeutic Response, and Age and Sex Relationships. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1982; 108:740-4.
9. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1368-79.
10. Losa M, Manz SM, Schindler V, et al. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional oesophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterology Motil*. 2021;33.
11. Rao SSC. Unexplained Chest Pain: The Hypersensitive, Hyperreactive, and Poorly Compliant Esophagus. *Ann Intern Med*. 1996; 124:950.
12. Deschner WK, Maher KA, Cattau EL Jr, et al. Manometric responses to balloon distention in patients with nonobstructive dysphagia. *Gastroenterology*. 1989; 97:1181-5.
13. Tobey N, Hosseini S, Argote C, et al. Dilated Intercellular Spaces and Shunt Permeability in Nonerosive Acid-Damaged Esophageal Epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:13-22.
14. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, et al. The sensation of stasis is poorly correlated with impaired oesophageal bolus transport. *Neurogastroenterology Motil*. 2013; 26:538-45.

15. McIntosh K, Paterson WG. Sustained oesophageal longitudinal smooth muscle contraction may not be the cause of noncardiac chest pain. *Neurogastroenterology Motil.* 2018;30.
16. Poudoux P, Shi G, Tatum RP, et al. Oesophageal Solid Bolus Transit: Studies Using Concurrent Videofluoroscopy and Manometry. *American Journal of Gastroenterology.* 1999; 94:1457-63.
17. Guadagnoli L, Yadlapati R. The role of hypervigilance in chronic oesophageal diseases: a scoping review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9:44-44.
18. Wei M, Chen C, Lee H, et al. Prevalence of functional oesophageal disorders and associated clinical characteristics in patients with proton-pump-inhibitor-unresponsive reflux symptoms. *J of Gastro and Hepatol.* 2024.
19. Liu LWC, Andrews CN, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Assessment of Uninvestigated Oesophageal Dysphagia. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2018; 1:5-19.
20. Murray IA. Predictive value of symptoms and demographics in diagnosing malignancy or peptic stricture. *WJG.* 2012; 18:4357.
21. Yeh J-H, Chen C-L, Sifrim D, et al. Central neuromodulators for patients with functional oesophageal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2024; 56:1675-82.
22. Luo Y, Keefer L. The Clinical value of brain-gut behavioural therapies for functional oesophageal disorders and symptoms. *Neurogastroenterology Motil.* 2022;34.
23. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20:984-994.e1.
24. Naini P, Dutta SK, Karhadkar AS, et al. Critical Evaluation of Esophageal Dilation in Nonobstructive Dysphagia with and Without Oesophageal Rings. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2007; 41:362-5.
25. Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche J-P, et al. Functional heartburn. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2013; 25:282-90.
26. Timon C, Cagnoy D, O'Dwyer T, et al. Globus Pharyngeus: Long-Term Follow-up and Prognostic Factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991; 100:351-4.
27. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *UEG Journal.* 2021; 9:307-31.
28. Tack J, Jones MP, Karamanolis G, et al. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterology Motil.* 2009; 22:29.
29. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Who Consults with Dyspepsia? Results from a Longitudinal 10-Yr Follow-Up Study. *Am J Gastroenterology.* 2007; 102:957-65.
30. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al. Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes with Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology.* 2021; 160:2006-17.
31. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut.* 2008; 57:1666-73.
32. Oshima T. Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *Digestion.* 2023; 105:26-33.
33. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44:592-600.
34. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, et al. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Human Nutrition Diet.* 2017; 31:390-07.
35. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 112:988-1013.
36. Nasseri-Moghaddam S, Mousavian A-H, Kasaeian A, et al. What is the Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Subjects with Dyspepsia? Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023; 21:1739-1749.e2.
37. Halasz JB, Burak KW, Dowling SK, et al. Do Low-Risk Patients with Dyspepsia Need a Gastroscopy? Use of Gastroscopy for Otherwise Healthy Patients with Dyspepsia. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2021; 5:32-8.
38. Barber T, Crick K, Toon L, et al. Gastroscopy for dyspepsia: Understanding primary care and gastroenterologist mental models of practice: A cognitive task analysis approach. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2023; 6:234-43.
39. van Kerkhoven L, van Rossum L, van Oijen M, et al. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy.* 2006; 38:879-85.
40. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto Global Consensus Report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64:1353-67.
41. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 112:988-1013.
42. Jönsson K-Å, Gotthard R, Bodemar G, et al. The Clinical Relevance of Endoscopic and Histologic Inflammation of Gastrointestinal Mucosa in Dyspepsia of Unknown Origin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1989; 24:385-95.
43. Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, et al. Long-Term Outcome of Multidisciplinary Versus Standard Gastroenterologist Care for Functional Gastrointestinal Disorders: A Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20:2102-2111.e9.
44. Tack J, Tornblom H, Tan V, et al. Evidence-Based and Emerging Dietary Approaches to Upper Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117:965-72.
45. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015; 50:125-39.
46. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2018.
47. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients with Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 2021; 160:1521-1531.e9.
48. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2018; 114:233-43.
49. Qi Q, Wang N, Liu H, et al. Prokinetics for treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2023;23.
50. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2015; 66:411-20.
51. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicentre, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology.* 2015; 149:340-349.e2.
52. Caviglia GP, Sguazzini C, Cisarò F, et al. Gastric emptying and related symptoms in patients treated with buspirone, amitriptyline or clobopride: a 'real-world' study by ¹³C-octanoic Acid Breath Test. *Minerva Med.* 2017;108.
53. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of Buspirone, a Fundus-Relaxing Drug, in Patients with Functional Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012; 10:1239-45.
54. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients with Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016; 14:385-392.e4.

55. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45:767-76.
56. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: Comparison of two longitudinal population-based studies. *Digestive and Liver Disease.* 2012; 44:211-7.
57. Harer KN, Pasricha PJ. Chronic Unexplained Nausea and Vomiting or Gastric Neuromuscular Dysfunction (GND)? An Update on Nomenclature, Pathophysiology and Treatment, and Relationship to Gastroparesis. *Curr Treat Options Gastro.* 2016; 14:410-9.
58. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, et al. Characteristics of Patients with Chronic Unexplained Nausea and Vomiting and Normal Gastric Emptying. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011; 9:567-576.e4.
59. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150:1380-92.
60. Hejazi RA, McCallum RW. Review article: cyclic vomiting syndrome in adults – rediscovering and redefining an old entity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:263-73.
61. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on the management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterology Motil.* 2019;31.
62. Sawada A, Fujiwara Y. Belching Disorders and Rumination Syndrome: A Literature Review. *Digestion.* 2023; 105:18-25.
63. ten Cate L, Herregods TVK, Dejonckere PH, et al. Speech Therapy as Treatment for Supragastric Belching. *Dysphagia.* 2018; 33:707-15.
64. Barba E, Accarino A, Soldevilla A, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Biofeedback for the Treatment of Rumination. *American Journal of Gastroenterology.* 2016; 111:1007-13.
65. Robles A, Romero YA, Tatro E, et al. Outcomes of Treating Rumination Syndrome with a Tricyclic Antidepressant and Diaphragmatic Breathing. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2020; 360:42-9.
66. Pauwels A, Broers C, Van Houtte B, et al. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study Using Baclofen in the Treatment of Rumination Syndrome. *American Journal of Gastroenterology.* 2018; 113:97-104.
67. Oelschlager BK, Chan MM, Eubanks TR, et al. Effective Treatment of Rumination with Nissen Fundoplication. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2002; 6:638-44.
68. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, et al. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux - a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:1036-44.