

Als een blok aan het ‘onderbeen’!

Overbelastingsgerelateerde onderbeenklachten



Afstudeeropdracht Fysiotherapie
Juni 2010

Hogeschool Utrecht

Als een blok aan het ‘onderbeen’!

Overbelastingssgerelateerde onderbeenklachten

Samenvatting

Achtergrond: Deze literatuurstudie is gemaakt naar aanleiding van het ontbreken van duidelijkheid over de differentiaal diagnostiek bij overbelastingssklachten aan het onderbeen. Door middel van deze literatuurstudie wordt er een overzicht gemaakt van de differentiaal diagnostiek, vooral gericht op fysiotherapeuten en fysiotherapeuten in opleiding.

Doel: Het doel van deze literatuurstudie is een duidelijk beeld krijgen van de differentiaal diagnostiek bij de drie meest voorkomende overbelastingssklachten van het onderbeen namelijk, MTSS, chronisch compartiment syndroom en stress fractures. Om tot die differentiaal diagnostiek te komen is er een vraagstelling gemaakt, ‘Welke differentiaaldiagnostiek moet worden overwogen bij patiënten met inspanningsgebonden onderbeenklachten?’.

Methode: Om antwoord te geven op de vraagstelling is gezocht naar RCT's en Systematic reviews. Om literatuur hierover te vinden is gezocht in de databanken Pubmed, Science Direct en CINAHL. Google scholar is gebruikt wanneer literatuur niet full-text te verkrijgen was. De inclusie criteria die beschreven moesten worden, zijn differentiaal diagnostiek van de overbelastingssklachten van het onderbeen, de drie meest voorkomende onderbeenklachten, literatuur in engels of Nederlands. Het niveau van de literatuur wordt gescoord door middel van ‘Level of evidence’, PEDro-score, QUOROM en STROBE.

Resultaat: Uit de literatuurstudie is gebleken dat weinig bekend is over diagnostische testen voor de fysiotherapeut. Beeldende diagnostiek wordt meestal gebruikt om de overbelastingssklachten van het onderbeen te bevestigen of uit te sluiten.

Discussie/Conclusie: In de literatuur staat weinig beschreven over het lichamelijk onderzoek bij overbelastingssklachten van het onderbeen. Daardoor is het lastig om in een fysiotherapeutisch onderzoek te differentiëren tussen de overbelastingssklachten van het onderbeen, bestaande uit MTSS, chronisch compartiment syndroom en stress fractures.

De belangrijkste informatie om te kunnen differentiëren tussen MTSS, chronisch compartiment syndroom en stress fractures, is het moment, waarop klachten ontstaan en de lokalisatie/soort van de pijn.

Aanbeveling: Om meer te weten te komen over lichamelijk onderzoek bij overbelastingssklachten van het onderbeen, is meer wetenschappelijk onderzoek nodig om evidence based te differentiëren. Wanneer meer onderzoek wordt gedaan stijgt het niveau van de wetenschappelijke literatuur over overbelastingssklachten van het onderbeen en wordt er meer bekend over de betrouwbaarheid en validiteit van bepaalde lichamelijke testen.

Inleiding

Jaarlijks komen veel sportletsels voor en van deze sportletsels worden zo'n 50% veroorzaakt door overbelasting. Bij hardlopers komen dergelijke sportletsels voor, de meerderheid van deze sportletsels zijn overbelastingssgerelateerde klachten en 20% van deze klachten zitten in het onderbeen.²³ Veel van deze overbelastingssklachten aan het onderbeen worden gevonden bij atleten en militairen en daarnaast komen ze vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.¹⁸ De meest voorkomende overbelastingssklachten in het onderbeen zijn het mediaal tibiaal stress syndroom (MTSS), het compartimentsyndroom (CECS), stress fractures, zenuwinklemmingen en inklemmingssyndroom van de a. poplitea.⁵

Overbelasting houdt een zodanige belasting in, dat het belaste weefsel beschadigd wordt.¹³ Overbelastingssletsels ontstaan door herhaalde microtraumata, die leiden tot locale weefsel schade in de vorm van cellulaire en extracellulaire degeneratie. Dit komt vaak voor als de atleet de vorm, intensiteit of de duur van de training verandert. Dit fenomeen heet ook wel ‘principle of transition’.²³ Het begrip belastbaarheid is veel complexer. De factoren die bepalen of een belasting een overbelasting wordt zijn: de sterkte van de spieren, de algehele conditie, de voedingstoestand en de mate waarin een persoon vermoeid of uitgerust is en gespannen of ontspannen is. Een juiste balans tussen activiteit en rust geeft het bindweefsel enerzijds belastingprikkel en anderzijds bouwstoffen om de aanpassing mogelijk te maken.¹³ Als er geen goede verhouding is tussen belasting en belastbaarheid en tussen overload en herstel kan dit leiden tot afbraak op cellulair, extracellulair of een systemisch niveau.

In de laatste decennia is veel onderzoek gedaan naar de risicofactoren van overbelastingssklachten van het onderbeen bij lange afstandlopers en militairen en dan vooral naar het mediaal tibiaal stress syndroom, het compartimentsyndroom en stressfracturen. Daarom wordt hieronder een beschrijving gegeven over deze drie aandoeningen.

MTSS

MTSS, ook wel mediaal tibiaal stress syndroom genoemd, is een veel voorkomende overbelastingssklacht bij atleten (6-16%) en bij militairen (4-10%).¹⁵ MTSS is een inspanningsgebonden diffuse pijn in het been. Deze pijn bevindt zich aan de posteromediale zijde op 1/3 van de distale tibia.^{5,11} Het mediaal tibiaal stress syndroom staat ook wel bekend onder de noemer ‘shin splint’.¹ De pijn ontstaat aan het begin van de inspanning en neemt af naarmate de inspanning vordert of wanneer de persoon rust neemt. In meer ernstige situaties kan het echter zijn dat de klachten ook in rust aanhouden.²³ Er worden verschillende oorzaken beschreven over het ontstaan van MTSS. De eerste oorzaak is dat MTSS wordt veroorzaakt

door meer botresorptie dan botvorming in de tibiale cortex.¹² Daarnaast worden als oorzaak van MTSS ook het posterior compartiment syndroom en fascie ontsteking beschreven.²³ Verder wordt er in Moen et al. 2009 verschillende literatuurstudies met elkaar vergeleken. In deze literatuurstudies wordt vooral gesproken over periostitis en periostalgie. De periostitis of periostalgie zou voortkomen uit een tractie aan het periost door de m. tibialis posterior, de m. soleus en de m. flexor hallucis longus. De patiënten met MTSS hebben klachten op het distale 1/3 deel van de tibia, terwijl de aanhechtingen van deze spieren proximaler zitten. Dit zou dus geen oorzaak kunnen zijn. Moen et al. 2009 beschrijft dat er aanwijzingen zijn dat MTSS wordt veroorzaakt door botoverbelasting wat kan leiden tot botoedeem. En dat geen ontsteking van het periost plaatsvindt. Er zijn maar in twee studies over MTSS, patiënten waarbij ontstekingscellen te vinden waren.¹²

Chronisch compartimentsyndroom

Chronisch compartimentsyndroom is een overbelastingsklacht aan het onderbeen. Het wordt ook wel CECS genoemd. Dit is een afkorting voor 'chronical exertional compartment syndrome'. Het onderbeen bestaat uit vier compartimenten; cruris anterieus, cruris laterale, cruris posterius pars profunda en cruris posterius pars superficialis. De meeste compartiment syndromen, bevinden zich in het anterieure compartiment (76%).⁶ In dit compartiment bevinden zich de volgende structuren: a. tibialis anterior, v. tibialis anterior, n. fibularis profundus, m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor hallucis longus en de m. fibularis peroneus tertius. Een compartiment syndroom is vaak bilateraal.⁴ De klachten ontstaan tijdens inspanning en bestaan uit kramp, een branderig gevoel en zeurende en drukkende pijn.^{4,5} Daarnaast worden spierkrachtvermindering en paraesthesieën als klachten vaak vermeld.¹⁹ Een van de oorzaken van CECS is een verhoogde bloedtoevoer voor het herstel van spieren. Tegelijkertijd met deze verhoging van de bloedtoevoer, wordt de doorlaatbaarheid van de spiervezels tijdens activiteit verhoogd. Normaal gesproken leidt dit tot een stijging van water binnen het compartiment, wat zich vervolgens snel verspreidt nadat de activiteit gestopt is. Bij een compartiment syndroom is er echter sprake van een vertraging of een belemmering voor het weg laten lopen van vloeistof uit het spiercompartiment. Dit komt waarschijnlijk door een verandering in membranen van de spiervezels of een verandering in de spierfascie. Dit leidt tot een verhoogde druk in het compartiment, waardoor er hypoxie in de spier ontstaat als gevolg van verminderde veneuze/arteriële doorstroming of van mechanische druk op de zenuwen.⁹

Stressfracturen

Een stressfractuur is een letsel, dat ontstaat door overbelasting, waarbij het bot microtraumata oploopt door herhaalde belasting. 80% tot 95% van alle stressfracturen bevinden zich in het onderbeen.⁵ Stressfracturen ontstaan wanneer normale stress wordt uitgeoefend op bot, dat een te kleine elasticiteit heeft. Als de activiteit wordt verlaagd, dus als er voldoende hersteltijd wordt toegelaten, dan neemt de botmassa uiteindelijk toe en zal de schade herstellen op dezelfde manier als bij een gewone fractuur.^{7,23}

De meest aangedane plek is de tibia. Een stressfractuur van de mediale tibia gaat samen met mediale pijn aan de tibia, die verergerd wordt door beweging. Gevoeligheid is meestal gelokaliseerd op de posteromediale zijde van het distale deel van de tibia en de klachten zitten proximaler dan de klachten van MTSS. Een stressfractuur van de anterieure cortex van het middenstuk van de tibia behoort tot de kritieke stressfracturen. De stressfracturen kunnen een delayed union fractuur, een non union fractuur of een complete fractuur veroorzaken. De fibula heeft een minimale rol wat betreft het dragen van gewicht. Daarom wordt bij een stressfractuur van de fibula meestal gedacht aan spiertractie en/of aan torsiekrachten.²³ De klachten ontstaan meestal door een verandering in activiteit. De pijn komt in eerste instantie als een milde pijn na sportactiviteiten en zakt weer weg. Het is vooral lokale pijn, maar de pijn kan ook uitstralen of meer diffuus worden. Als de schade erger wordt, is de pijn aanwezig aan het begin van de activiteit en na de activiteit. Soms is de pijn zelfs constant te voelen. Nachtelijke pijn is mogelijk, maar alleen in zeldzame gevallen.^{5,7,18,19}

Er wordt weinig onderzoek gedaan naar de diagnostiek van overbelastingsklachten van het onderbeen en er wordt dus ook weinig over dit onderwerp geschreven. Daarom wordt in dit artikel geprobeerd het fenomeen breder onder de aandacht te brengen door een overzicht te geven over de diagnostiek van de verschillende onderbeenklachten en over de differentiatie tussen de verschillende onderbeenklachten vanuit de beschikbare literatuur.

De vraagstelling die door middel van deze literatuurstudie wordt beantwoord is: Welke differentiaaldiagnostiek moet worden overwogen bij patiënten met inspanningsgebonden onderbeenklachten?

Methode

Om een antwoord te geven op de vraagstelling is gezocht naar Systematic reviews en RCT's. Om deze literatuur te vinden is gebruik gemaakt van de databanken van de Hogeschool Utrecht en van de Universiteit Utrecht. De gebruikte databanken waren Pubmed, Science Direct en CINAHL. Wanneer de artikelen niet full text konden worden geopend in de gebruikte databanken, is gebruik gemaakt van Google Scholar om de full-texten te verkrijgen.

Om de juiste literatuur te vinden zijn de volgende zoektermen alleen of gecombineerd gebruikt: *overuse injuries, lower leg, chronic exertional compartment syndrome, medial tibial stress syndrome, stress fractures, shin splints, chronic lower leg pain en diagnosis*. In tabel 1 zijn de zoektermen, het aantal hits en de geïncludeerde literatuur weergegeven.

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt:

- In de literatuur moet de differentiaal diagnostiek worden beschreven van de verschillende overbelastingssklachten van het onderbeen.
- De drie meest voorkomende overbelastingssklachten van het onderbeen moeten beschreven staan, omdat er tal van onderbeenklachten zijn en dit te breed zal worden voor een specifiek literatuuronderzoek.
- Artikelen moeten in het Nederlands of in het Engels geschreven zijn.

Als eerste werd geselecteerd op basis van de titel en de taal. De niet relevante artikelen en de niet Engelstalige artikelen werden geëxcludeerd. De tweede selectie werd gemaakt na het lezen van de samenvatting. Alle artikelen die differentiaal diagnostiek, symptomen, lichamelijk en aanvullend onderzoek, extrinsieke en intrinsieke factoren en de etiologie omvatten werden geïncludeerd. Artikelen die alleen de behandeling van de overbelastingssklachten beschreven werden geëxcludeerd, omdat dit niet het onderwerp is waarover dit artikel gaat. Aangezien de laatste vijf jaar niet veel artikelen zijn geschreven over de differentiaal diagnostiek, is literatuur gebruikt vanaf 1985.

Database	Zoektermen	Hits	Geïncludeerd
CINAHL	Medial tibial stress syndrome 2005-2010	12	Moen 2009, Craig 2008, Brushøj 2008
	Compartment syndrome AND leg AND treatment 2005-2010	32	Edwards 2005
	Diagnosis and chronic compartment syndrome	14	Pedowitz 1995
Science direct	Compartment syndrome lower leg 2005-2010	6561	Tweed, 2008
Pubmed	Chronic exertional compartment syndrome diagnosis	115	Pham 2007, Litwiller 2007, Wilder 2004
	(Chronic lower leg pain) AND (Diagnosis/Narrow[filter])	18	Gaeta, 2008
Google Scholar	MTSS 2005-2010	1060	Raissi 2009, Madeley 2007
	Shin splints	7530	Reinking 2006, Batt 1995
	Chronic compartment syndrome AND diagnosis	68400	Detmer 1985, Turnipseed 1989
	Chronic compartment syndrome lower leg	4315	Turnipseed, 2002
	Bone stress injuries 2002-2010	18800	Kiuru, 2004
	Compartment syndromes lower leg diagnosis 2005-2010	6560	Konstantakos, 2007
	Lower leg pain AND diagnosis	104000	Touliopolous, 1999

Tabel 1: zoekstrategie

Data-analyse

De literatuur wordt beoordeeld op 'Level of Evidence' door middel van de level of evidence lijst van de 'oxford centre for evidence-based medicine'.^{24, 26} Een voorbeeld hiervan is te zien in tabel 2. Alle 'randomised controlled trials' worden beoordeeld aan de hand van de PEDro schaal¹⁰, alle 'systematic reviews' worden beoordeeld aan de hand van de QUOROM scorelijst²⁵ en alle 'cohort studies' en 'case-control studies' worden beoordeeld door middel van de STROBE scorelijst.²⁷ De literatuur die Level of evidence niveau 5 hebben (mening van auteur) worden niet beoordeeld.

Graad van evidentie	Level of evidence	Type van evidentie	Auteur artikel	Level of evidence	Grade of recommendation
A	1A	SR van een RCT	Batt, 1995	5	D
	1B	Individuele RCT	Brushøj, 2008	1b	A
	1C	'all or none'	Craig, 2008	1a	A
B	2A	SR van een cohort studie	Detmer, 1985	4	C
	2B	Cohort studie	Edwards, 2005	5	D
	2C	Resultaten van een onderzoek	Gaeta, 2008	5	D
	3A	SR van een case-control studie	Kiuru, 2004	5	D
C	3B	Individuele case-control studie	Konstantakos, 2007	5	D
	4	Slechte kwaliteit case-control of een cohort studie	Litwiller, 2007	4	C
D	5	Mening van een auteur	Madeley, 2007	3b	B

Tabel 2: Level of evidence^{24,26}

Moen, 2009	1a	A
Pedowitz/Gershuni, 1995	5	D
Pham, 2007	5	D
Raissi, 2009	2b	B
Reinking, 2006	2b	B
Touliopolous, 1999	5	D
Turnipseed, 2002	2b	B
Turnipseed, 1989	4	C
Tweed, 2008	3a	B
Wilder, 2004	5	D

Tabel 3: 'Level of evidence' en 'grade of recommendation' van de gebruikte literatuur²⁴

Resultaten

Alle studies die zijn gevonden, hebben betrekking op de diagnostiek bij overbelastingsklachten van het onderbeen. In sommige studies worden alle overbelastingsklachten beschreven en in andere studies wordt maar 1 overbelastingsklacht beschreven.

Level of evidence literatuur

Negen van de twintig studies scoren niveau 5 op de 'level of evidence scale' van de 'oxford centre for evidence based medicine'.^{24, 26} De 'grade of recommendation' is dan slechts niveau D. Drie studies scoren niveau C, vijf studies scoren niveau B en drie studies scoren niveau A. Dit betekent dus dat de meeste studies die gevonden zijn over onderbeenklachten van een slechte wetenschappelijke kwaliteit zijn. In tabel 3 zijn de studies weergegeven met 'level of evidence' en 'grade of recommendation'.

PEDro

Slechts één artikel is beoordeeld met behulp van de PEDro-score, omdat dit artikel een individuele RCT is.

Artikel/Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Som
Brushøj C. Et al. 2008	Nee	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	8/10

Tabel 4: PEDro-score van Brushøj C. Et al 2008.

QUOROM

Door middel van de QUOROM scorelijst worden drie 'systematic reviews' beoordeeld op de kwaliteit. Daaronder vallen Craig D.L. 2008, Moen M.H. Et al. 2009 en Tweed J.L. Et al. 2008. In tabel 5 wordt per item aangegeven of het item aanwezig is (Yes) of afwezig is (No).

Artikel/Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Som Y/N
Craig, 2008	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	11/7
Moen, 2009	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	10/8
Tweed, 2008	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	9/9

Tabel 5: QUOROM score

STROBE

De 'cohort-studies' en 'case-control studies' worden beoordeeld door middel van de STROBE scorelijst. In de onderstaande tabel worden de items beantwoord, bij aanwezigheid van het item wordt gescoord met Y (yes) en bij afwezigheid van een item wordt er gescoord met een N (no).

Artikel/Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
	A	B				A	B					A	B	C	D	E
Detmer, 1985	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N
Litwiller, 2007	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y
Madeley, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N
Raissi, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N
Reinking, 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N
Turnipseed, 2002	N	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N	N
Turnipseed, 1989	N	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N

Artikel/Item	13			14			15	16			17	18	19	20	21	22	Som Y/N
	A	B	C	A	B	C		A	B	C							
Detmer, 1985	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N	nvt	N	Y	N	N	Y	Y	15/18
Litwiller, 2007	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N	nvt	Y	Y	Y	N	Y	Y	17/16
Madeley, 2007	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	nvt	Y	Y	Y	Y	Y	Y	27/6
Raissi, 2009	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	nvt	Y	Y	Y	Y	Y	Y	25/8
Reinking, 2006	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	nvt	Y	Y	Y	Y	Y	Y	28/5
Turnipseed, 2002	Y	nvt	N	Y	N	Y	Y	N	N	nvt	N	Y	N	N	N	Y	11/21
Turnipseed, 1989	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N	nvt	N	Y	N	N	N	Y	13/20

Tabel 6: STROBE score

Symptomen, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek

Per overbelastingsklacht van het onderbeen wordt in de onderstaande tabellen (tabel 7, 8 en 9) beschreven wat de symptomen, het lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek zijn. Daarnaast worden in een aparte tabel de intrinsieke en extrinsieke factoren die de overbelastingsgelateerde onderbeenklachten kunnen veroorzaken beschreven.

MTSS	CECS	Stress fractuur
- Diffuse doffe pijn, posteromediale zijde 1/3 distale tibia, begint bij starten van inspanning en vermindert naarmate de inspanning vordert (vroege stadium MTSS) ^{5,11}	- Tijdens inspanning: kramp, branderig gevoel, zeurende/drukkende pijn. ^{4,5}	- Pijn lokaal, kan uitstralen en diffuser zijn. Zit proximaler dan MTSS ^{5,7}
- Pijn verlicht met rust en komt 's nachts niet voor (alleen bij ernstige MTSS). ⁵	- Meer ernstige CECS spierkrachtvermindering, paraesthesieën. ¹⁹	- Sluipend begin met gelijktijdige verandering in sportactiviteit. Meestal pas na 2-3 weken klachten. ^{5,7}
	- 5 P's: pain, pulselessness, paresis, paresthesia, pressure ⁸ Dus: Pijn, pulsaties niet voelbaar, beginnende verlamming, sensibiliteitsveranderingen, druk	- Pijn begint meestal na marsen, rennen of inspanning en wordt erger bij doorzetten van activiteit en kan dan ook tijdens inspanning ontstaan. ^{5,7}
	- Meestal bilateraal ⁶	

Tabel 7: Symptomen onderbeenklachten

MTSS	CECS	Stress fractuur
- Palpatie gevoelig 1/3 deel van de posteromediale distale tibia⁵ Over minstens 5 cm¹² - Soms rode huid en/of zwelling van de mediale tibia⁵ - Range of motion van de enkel/voet toont geen bijzonderheden⁵ - Pijn met springen¹² - Naviculaire droptest is positief¹⁷	- Na inspanning gevoelig/stevig compartiment. Gevoelig voor diepe palpatie en passieve rek¹⁵ - Vocht in de enkel⁴ - Pijn en stugheid van het weefsel, pijn bij passieve en actieve ROM⁸ - Anterieure compartiment: ▪ spierkracht dorsaalflexie is verminderd, spierkracht m. extensor hallucis longus verminderd, paresthesiën op de bovenkant van de voet en een klapvoet - Diepe posterieure compartiment: ▪ Paresthesiën aan de plantaire zijde van de voet en zwakte van de spieren die flexie geven in de teen en inversie geven in de voet. - Superficiële posterieure compartiment ▪ hypoesthesie aan de dorsolaterale zijde van de voet en zwakte van de plantair flexoren. - Laterale compartiment samen met compressie van n. peroneus superficialis ▪ Sensibiliteitsveranderingen van anterolaterale zijde van het been, zwakte van de spieren die in- en eversie doen en er kan een spitsvoet aanwezig zijn.²³ - Neurologisch onderzoek: Uitval gebonden aan aangedane compartiment¹⁵	- Palpatie gevoelig op de plek van de fractuur, proximaler dan 1/3 deel van de tibia⁵ - Lokale gevoeligheid van het bot met eventuele knobbel (als gevolg van periostale botvorming)^{7,19} - Roodheid met warmte⁷ - Incidentele pitting oedeem⁷ - Kloppijn¹⁹ - Ultrageluid is pijnlijk¹⁹ - Trillende stemvork t.h.v. stress fractuur is pijnlijk²³ - Gevoeligheid en specificiteit van stemvork/ultrageluid stress test, 75% en 67%.⁵ - Ander looppatroon/ mank lopen^{5,7}

Tabel 8: Lichamelijk onderzoek onderbeenklachten

MTSS	CECS	Stress fractuur
- 3-fase botscan. Je ziet dan een donker stuk langs het periost van de tibia. Periost is botvlies. Dit heet ook wel 'longitudinal uptake pattern'⁵ - Botscan specificiteit 33% en sensitiviteit 74-84%¹² - Röntgen negatief bij MTSS, maar sluit stress fractures en tumoren uit⁵ - MRI (periostitis/weke delen oedeem)⁶ - MRI 79-88% sensitiviteit en 33-100% specificiteit¹²	- Drukmetingen in het compartiment voor, tijdens en na inspanning. 1. Slit catheter 2. Side-port naald 3. Compartment fluid removal system^{5, 8, 9, 21, 22, 23} - CECS wordt gediagnosticeerd als: 1. druk gelijk of meer dan 15mmHg in rust 2. gelijk of meer dan 30mmHg 1 min na inspanning 3. gelijk of meer dan 20mmHg 5 min na inspanning. Wanneer de druk stijgt in 5-10 minuten na inspanning^{5 20} - Differentiëren met vaatlijden is belangrijk. Daarom wordt een pulse volume recording gemaakt in rust en na inspanning²⁰	- Röntgen, na 2-4 weken (verdikking bot/callusvorming). In de eerste twee weken vaak nog negatief^{5, 19} - Röntgen vals negatief met een sensitiviteit van 26-56%¹² - 3-fase botscan^{15, 19} - MRI/CT, vooral MRI sensitief/specifiek^{15, 19}

Tabel 9: Aanvullend onderzoek onderbeenklachten

Klacht	Intrinsiek	Extrinsiek
MTSS	- Biomechanische afwijkingen⁵ (overmatige pronatie van de voet)^{3, 5, 11, 12, 15, 23} - Korte kuitspier^{11, 12} - Vergrote externe of interne heuprange¹¹ - Spierdysfunctie (Vergrote spierkracht plantairflexoren en verminderde spierkracht m. tibialis anterior)^{2, 3, 11, 23} - Vrouwelijk geslacht. Uit meerdere studies is gebleken dat de incidentie van MTSS bij vrouwen hoger ligt dan die bij mannen. - Hoog BMI¹² - M. soleus letsel t.h.v. van de fascia periosteum bij de aanhechting van de m. tibialis posterior¹⁹ - Onvoldoende calcium^{3, 23}	- Competitie niveau¹¹ - Langdurige stop na een wedstrijdseizoen en daarna weer begonnen zonder goed op te bouwen¹¹ - Trainingstype (trainingsintensiteit, afstand, snelle overgang in de training, weersomstandigheden en slechte warming-up)^{3, 11, 12, 23} - Harde/oneffen trainingsondergrond^{3, 11, 12, 23} - Verkeerd schoeisel^{3, 11, 12, 23}
CECS	- Biomechanische afwijkingen^{5, 22} - Limbalignment⁵ - Spier disfunctie flexibiliteit^{5, 20} - Veranderde fasciecompliance (dikere fascie en verminderde elasticiteit)^{6, 14, 19, 20} - Myofasciale littekenvorming²⁰ - Veneuze hypertensie/insufficiëntie^{14, 20, 21} - Vrouwelijk geslacht⁹ - Fascieletsel¹⁴	- Trainingsondergrond^{5, 22} - Verkeerd schoeisel^{5, 22} - Trainingstype (intensiteit, verandering en verhoging training)^{5, 22} - Inklemming weke delen (bijvoorbeeld strakke bandages)^{14, 21}
Stress fractuur	- Biomechanische afwijkingen (pes planus, varus alignment)^{15, 19} - Spierdisfunctie⁵ - Vrouwelijk geslacht⁷ - Female triad. De volgende drie factoren die de kans op een stressfractuur vergroten komen dan tegelijk voor: Eetstoornis^{7, 15, 19} Osteopenie^{7, 15, 19} Abnormaliteiten in de menstruatie^{5, 7, 15, 19} - Stressfracturen in het verleden¹⁵	- Stop na wedstrijdseizoen⁵ - Trainingstype (hardlopen, verandering in duur, intensiteit en frequentie, techniek, snelheid en afstand)^{5, 7, 19} - Schoeisel/steunzolen^{5, 19} - Trainingsondergrond^{5, 19}

Tabel 10: Intrinsieke en extrinsieke factoren

Differentiaaldiagnostiek

Anamnese

In tabel 7 staan de symptomen beschreven. De verschillende overbelastingssyndromen hebben verschillende symptomen. Zo is het ontstaansmoment bijvoorbeeld anders. Bij MTSS ontstaat de pijn aan het begin van de training en neemt de pijn daarna af.⁵ Naarmate het mediaal tibiaal stress syndroom erger wordt, is de pijn constant aanwezig. Bij stressfracturen begint de pijn na inspanning en naarmate de ernst toeneemt is de pijn ook constant aanwezig.^{5,7} En bij CECS begint de pijn aan het begin van de inspanning en houdt de pijn gedurende de hele inspanning aan.^{4,5} Tijdens de anamnese is het dus belangrijk om uit te vragen hoe de pijn is begonnen en of de pijn weg gaat met rust of juist erger wordt. Een ander belangrijk item is het uitvragen van de 5 P's ('pain', 'pulselessness', 'paresis', 'paresthesia', 'pressure'). Deze kunnen namelijk een teken zijn van CECS.⁸ Ook is het belangrijk om te vragen of de klachten bilateraal zijn en wat voor pijn iemand heeft. Als de pijn wordt omschreven als kramp en als de klacht aan beide benen voorkomt is dit een mogelijk teken voor het chronisch compartiment syndroom.⁶

Verder is de plaats van de pijn ook erg belangrijk. Zit de pijn op de posteromediale zijde van het distale 1/3 deel van de tibia, dan gaat het om MTSS,^{5,11} zit de pijn in het compartiment dan gaat het om CECS en zit de pijn proximaler dan MTSS dan gaat het om een stressfractuur.^{5,7} Als laatste wordt de pijn van MTSS meestal aangegeven als diffuse doffe pijn^{5,11}, de pijn van CECS wordt meestal aangegeven als zeurende drukkende pijn^{4,5} en de pijn van een stressfractuur wordt meestal aangegeven als pijn op één aanwijsbare plaats.^{5,7}

In de anamnese is het belangrijk om de intrinsieke en extrinsieke factoren uit te vragen. Deze staan beschreven in tabel 10. Er zijn vijf intrinsieke en extrinsieke factoren die altijd uitgevraagd moeten worden. Deze komen namelijk bij alle drie de overbelastingsklachten voor. Verder zijn er nog intrinsieke en extrinsieke factoren die alleen bij één soort overbelastingsklacht voorkomen. Met behulp van die factoren kan gedifferentieerd worden tussen MTSS, CECS en stressfracturen. Een voorbeeld van een drietal intrinsieke factoren die bij een overbelastingsgerelateerde onderbeenklacht uitgevraagd moet worden is de 'female triad'.^{5,7,15,19} De female triad is het tegelijkertijd voorkomen van een menstruatiestoornis, een eetstoornis en osteopenie. Dit kan namelijk de oorzaak zijn voor een stressfractuur. Deze drie intrinsieke factoren heb je niet bij MTSS en CECS. Twee andere voorbeelden zijn een verhoogd BMI¹² en onvoldoende inname van calcium.^{3, 23} Deze twee intrinsieke factoren staan namelijk in verband met MTSS.

Samenvattend:

De 8 algemene vragen die bij overbelastingsklachten van het onderbeen gesteld moeten worden zijn:

- Is er een verandering van trainingstype geweest?^{3,5,7,11,12,19,22,23} (verandering in duur, intensiteit, frequentie)
- Wat is de trainingsondergrond?^{3,5,11,12,19,22,23}
- Hoe oud is het schoeisel en is het aangepast schoeisel?^{3,5, 11,12,19,22,23}
- Zijn er steunzolen aangemeten?^{5,19}
- Wat is het geslacht?^{7,9,12}
- Wanneer ontstaat de klacht?
- Waar zit de pijn?
- Wat voor pijn is het?

De typische vragen die voor één overbelastingsklacht gelden zijn:

MTSS:

- Hoe hoog is het BMI?¹²
- Wordt er voldoende calcium ingenomen per dag?^{3, 23}
- Was er een langdurige stop na bijvoorbeeld een wedstrijdseizoen en is daarna weer begonnen met sporten?¹¹

CECS:

- Was er een inklemming van weke delen (bijvoorbeeld een bandage) tijdens het sporten?^{14,21}
- 5 P's⁸

Stressfractuur:

- Is er sprake van het 'female triad syndrome'?^{5,7,15,19}
 - o Eetstoornis
 - o Menstruatiestoornis
 - o Osteopenie
- Was er al eerder een stressfractuur?¹⁵
- Was er een langdurige stop na bijvoorbeeld een wedstrijdseizoen en is daarna weer begonnen met sporten?⁵
- Is er nachtelijke pijn?¹²

Lichamelijk onderzoek

In tabel 8 staat het lichamelijk onderzoek beschreven. De drie overbelastingsklachten hebben veel verschillende onderzoeksresultaten. Zo is bij MTSS palpatie gevoelig over 1/3 deel van de posteromediale distale tibia⁵ en dan over minstens 5 cm.¹² Gevoeligheid voor diepe palpatie en passieve rek is juist weer een typische klacht bij CECS¹⁵ en een stressfractuur geeft tijdens palpatie pijn op de plek van de fractuur, proximaler dan 1/3 deel van de tibia.⁵ Pijn met springen¹², een rode huid en/of zwelling van de mediale tibia⁵ en een positieve naviculaire droptest¹⁷ zijn typische klachten bij MTSS. Zowel MTSS als stressfracturen geven geen klachten tijdens beweging van de enkel en voet. Dit is wel het geval bij het chronisch compartiment syndroom, zowel actieve als passieve bewegingen zijn pijnlijk en de pijn zit dan in het aangedane compartiment.^{5, 8} Verder zit er soms vocht in de enkel⁴ bij CECS en hebben de verschillende compartimenten verschillende klachten.²³ Dit staat beschreven in de tabel. Alleen stressfracturen geven kloppijn^{12,19}, daarnaast kan er bij stressfracturen een knobbel voelbaar zijn op de plaats van de stressfractuur^{7,19} en kan er een ander looppatroon aanwezig zijn^{5,9}.

De intrinsieke factor 'biomechanische afwijkingen', komt bij alle drie de aandoeningen voor. Toch kan deze factor differentiëren tussen de 3 overbelastingsklachten. Een typische biomechanische intrinsieke factor voor MTSS is namelijk overpronatie van de voet,^{3, 5, 11, 12, 15, 23} terwijl een typische biomechanische intrinsieke factor voor een stressfractuur pes planus of een varus alignment is^{15, 19} en een typische biomechanische intrinsieke factor voor CECS is 'limb alignment'.⁵ Deze drie factoren dienen dus onderzocht te worden. Verder heeft MTSS nog 3 intrinsieke factoren die van belang zijn om uit te testen, namelijk: de heuprange, spierdysfunctie en m. soleusletsel. De interne of externe heuprange is vergroot en de de plantairflexoren hebben een vergrote spierkracht terwijl m. tibialis anterior een verminderde spierkracht heeft.^{2, 3, 11, 23}

Samenvattend:

De algemene onderzoeksitems zijn:

- Biomechanische factoren
- Palpatie

De typische onderzoeksitems die voor één van de overbelastingsklachten gelden zijn:

MTSS:

- ROM heup en voet bekijken. Vergrote interne of externe heuprange overmatige pronatie voet
- Spierfunctie bekijken. Er is vaak een vergrote spierkracht plantairflexoren en verminderde spierkracht m. tibialis anterior
- M. soleus testen¹⁹
- Springtest doen¹²
- Inspectie huis mediale tibia⁵
- Naviculaire droptest¹⁷

CECS:

- ROM heup en knie bekijken⁵
- Spieren aangedane compartiment passief rekken¹⁵
- Vocht in de enkel bekijken⁴

Stressfractuur:

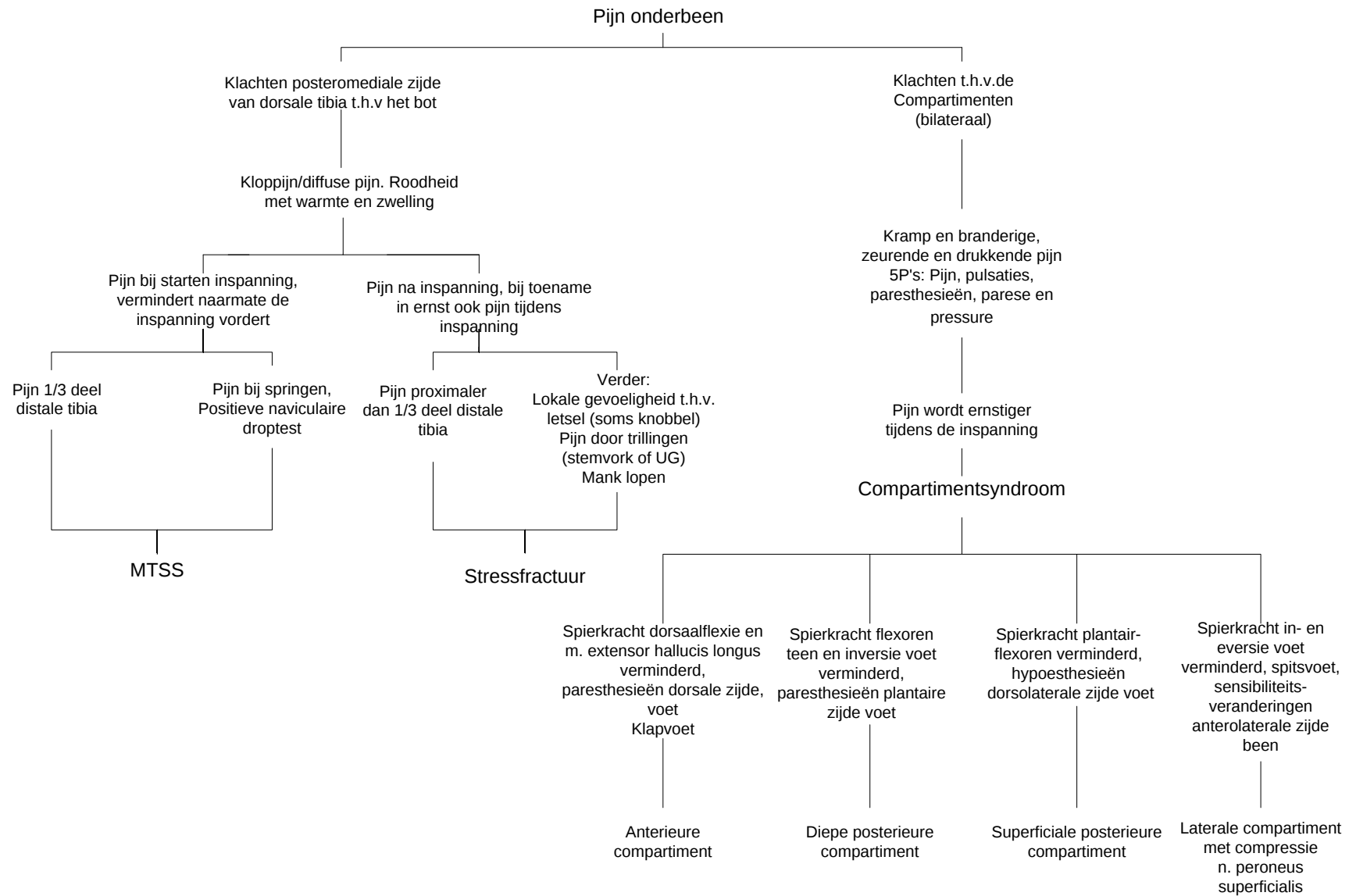
- Is een pes planus of varus alignment aanwezig^{15,19}
- Kloppen op de pijnlijke plaats^{12,19}
- Looppatroon bekijken^{5,9}
- Palpatie: knobbel op de plaats van de stressfractuur^{7,19}

Aanvullend onderzoek

MRI en CT spelen een belangrijke rol in het diagnosticeren van de soort onderbeenklachten. Voor het diagnosticeren van mediaal tibiaal stress syndroom heeft MRI een sensitiviteit van 79-88% en een specificiteit van 33-100%.¹² Röntgen is meestal negatief voor het diagnosticeren van MTSS, bij stressfracturen is röntgen vaak vals negatief en heeft een sensitiviteit van 26-56%.¹² Wanneer röntgen negatief is, wordt gekozen voor MRI of botscan. De meest sensitieve en specifieke test voor het diagnosticeren van CECS is de intracompartimentale drukmeting. Bij stressfracturen wordt meestal eerst een röntgenfoto gemaakt. Als daarop niets te zien is, wordt een MRI gemaakt.

Volgens Moen et al. 2009 is aanvullend onderzoek alleen nodig wanneer er geen duidelijk beeld gekregen wordt vanuit het lichamelijk onderzoek.¹² Er zijn weinig diagnostische testen voor de fysiotherapeut, wat opvallend is. In de andere literatuur wordt bij de diagnose van onderbeenklachten meer verwezen naar aanvullend onderzoek. Verder bestaat nog steeds weinig duidelijkheid over MTSS. In de artikelen wordt niet duidelijk één beeld beschreven voor MTSS. Daarnaast wordt over het chronisch compartiment syndroom ten opzichte van de andere klachten, meer beschreven over symptomen en diagnostiek.

In figuur 1 is een beslisboom gemaakt waarin de symptomen en het lichamelijk onderzoek zijn opgenomen. Aan de hand van deze beslisboom wordt gedifferentieerd tussen MTSS, chronisch compartiment syndroom en stress fracturen. Daarnaast staat ook beschreven hoe wordt gedifferentieerd tussen de verschillende compartiment syndromen.



Figuur 1 Differentiaal diagnostiek

Discussie

Het doel van dit literatuuronderzoek is om tot een antwoord te komen op de vraag “Welke differentiaaldiagnostiek moet worden overwogen bij patiënten met inspanningsgebonden onderbeenklachten”.

De literatuur is eenduidig over de verschillende locaties van de pijn bij de verschillende overbelastingssklachten. Ook is de literatuur eenduidig over de intrinsieke en extrinsieke factoren die in verband worden gebracht met de overbelastingssgerelateerde klachten.

Deze literatuurstudie heeft een aantal beperkingen, namelijk het niveau van de literatuur en geringe literatuur over de differentiaaldiagnostiek.

De meeste literatuurstudies zijn van niveau D op de level of Evidence. Door het niveau van de literatuur, is het niveau van dit literatuuronderzoek lager. Het artikel van Brushøj C. Et al. 2008 scoort 8/10 op de PEDro-score, dit betekent dat het artikel een goede methodologische kwaliteit heeft.¹⁰ De QUOROM checklist bevat geen beoordeling die de kwaliteit van het artikel aangeeft. Het artikel van Craig D.L. 2008 heeft 11 van de 18 items die aanwezig zijn in het artikel. De andere twee artikelen hebben minder aanwezige items. Dit betekent dus dat het artikel van Craig D.L. 2008 een betere kwaliteit heeft dan de andere twee studies. De STROBE heeft net zoals de QUOROM geen beoordeling die de kwaliteit aangeeft van de artikelen. De artikelen die de meeste items hebben verwerkt waren Madeley L.T. Et al. 2007, Raissi G.R. Et al. 2009 en Reinking M.F. 2006. Zij scoren in vergelijking met de andere 4 artikelen een hoge score en daaruit kan worden opgemaakt dat deze drie artikelen van een beter niveau zijn.

In de literatuur is geen eenduidig beeld te maken van MTSS en is het nog niet duidelijk hoe MTSS veroorzaakt wordt. De meest recente oorzaak van MTSS wordt beschreven in Moen et al. 2009. Hierin staat dat MTSS een botoverbelasting is. Bij aanvullend onderzoek (MRI) is botoedeem te zien en in de tibiale cortex is er osteopenie. De botdichtheid in de tibia is bij iemand met MTSS lager dan bij iemand zonder MTSS. Moen et al. 2009 raadt aan om botdichtheidonderzoek te doen bij iemand met deze klachten.

Daarnaast staat in de literatuur weinig beschreven over de anamnese en het lichamelijk onderzoek bij overbelastingssklachten van het onderbeen en de betrouwbaarheid van het lichamelijk onderzoek. Daardoor is het lastig om in een fysiotherapeutisch onderzoek te differentiëren tussen de overbelastingssklachten van het onderbeen, te weten MTSS, chronisch compartiment syndroom en stress fractures. Om te differentiëren is meestal aanvullend onderzoek nodig, zoals röntgen, MRI, CT en botscaans. Volgens Moen et al. 2009, kan een differentiaaldiagnose tussen MTSS, tibiale stressfracturen en CECS echter bestaan uit enkel lichamelijk onderzoek. De belangrijkste test die MTSS bevestigt is de 5 cm palpatiegevoeligheid over het 1/3 distale deel van de tibia. Dit is een diffuse pijn. Er is geen kloppijn en nachtelijke pijn. Bij stressfracturen is de pijn meer lokaal en is er minder dan 5 cm gevoeligheid en bevindt de plek zich meestal proximaler. Bij stressfracturen is er in de eerste drie weken op de röntgenfoto nog helemaal niets te zien. Bij CECS bestaan de klachten vooral uit kramp, brandende pijn en zeurende pijn en een beklemmend gevoel bij inspanning. Ook is palpatie meestal niet pijnlijk.

Wanneer meer bekend wordt over lichamelijke testen bij onderbeenklachten, wordt het makkelijker om een fysiotherapeutische differentiaal diagnose te maken en te bevestigen. Op dit moment is er nog maar één lichamelijke test waarvan de sensitiviteit en de specificiteit bekend is namelijk; de stemvork/ultrageluid test die de aanwezigheid van een stressfractuur kan bevestigen. Van deze test is de sensitiviteit 75% en de specificiteit 67%.⁵ Doordat weinig onderzoek is gedaan naar de betrouwbaarheid van lichamelijke testen bij onderbeenklachten, worden de klachten nu altijd gediagnosticeerd door middel van aanvullend onderzoek.

Om meer te weten te komen over lichamelijk onderzoek bij overbelastingssklachten van het onderbeen, is meer wetenschappelijk onderzoek nodig om evidence based te differentiëren. De incidentie van overbelastingssklachten aan het onderbeen zijn het hoogst bij militairen en atleten. Dit zou een goede onderzoekspopulatie kunnen zijn.

Een voorbeeld van een onderzoek zou kunnen zijn: Een groep mensen met MTSS klachten en een controle groep die bestaat uit mensen zonder klachten. Er wordt bij alle patiënten naar de palpatiegevoeligheid gekeken van het distale 1/3 deel van de tibia. Deze palpatiegevoeligheid moet tenminste 5 cm zijn. Er wordt genoteerd wanneer deze test positief of negatief is waarna alle patiënten een MRI krijgen. Een MRI is van alle aanvullende onderzoeken het meest sensitief en specifiek. Een beperking van dit onderzoek zou zijn dat MRI veel geld kost. Want wanneer meer en betrouwbaarder onderzoek wordt gedaan, stijgt het niveau van de wetenschappelijke literatuur over overbelastingssklachten van het onderbeen en wordt er meer bekend over de betrouwbaarheid en validiteit van bepaalde lichamelijke testen.

Conclusie

Uit deze literatuurstudie blijkt dat weinig bekend is over de differentiaal diagnostiek van overbelastingssklachten van het onderbeen, er is weinig wetenschappelijk onderzoek naar gedaan. In ieder geval kan uit het moment waarop klachten ontstaan, de lokalisatie/soort van de pijn en de intrinsieke en extrinsieke factoren, onderscheid worden gemaakt tussen het mediaal tibiaal stress syndroom, chronisch inspanningsgebonden compartiment syndroom en stress fracturen. Vooral MRI is een specifieke en sensitieve test om MTSS vast te stellen. De 3-fase botscan is vooral belangrijk bij het vaststellen van een stressfractuur.

De belangrijkste items in het onderzoek zijn dus:

1. De anamnestiche gegevens
2. De lokalisatie van de pijn
3. De hoeveelheid cm pijnlijke palpatie
4. Indien geen duidelijk beeld is, het aanvullend onderzoek (MRI en botscaans)

Literatuur

1. Batt, M.E. 1995. Shin Splints: a review of terminology. *Clinical journal of sport medicine*. 5(1): 53-57
2. Brushhøj, C. Larsen, K. Albrecht-Beste, E. Bachmann Nielsen, M. Løye, F. Hölmich, P. 2008. Prevention of overuse injuries by a concurrent exercise program in subjects exposed to an increase in training load: a randomized controlled trial of 1020 army recruits.
3. Craig, D.L. 2008. Medial Tibial Stress Syndrome: Evidence-based prevention. *Journal of athletic training*. 43(1): 316-318
4. Detmer, D.E. Sharpe, K. Sufit, R.L. Girdley, F.M. 1985. Chronic compartment syndrome: diagnoses, management and outcomes. *The American journal of sports medicine*. 13(3):162-170
5. Edwards, P.H. Wright, M.L. Hartman, J.F. 2005. A Practical Approach for the Differential Diagnosis of Chronic Leg Pain in the Athlete. *The American journal of sports medicine*. 33(8):1241-1249
6. Gaeta, M. et.al. 2008. Diagnostic imaging in athletes with chronic lower leg pain. *American journal of roentgenology*. 191:1412-1419
7. Kiuru, M.J. Pihlajamäki, H.K. Ahovuo, J.A. 2004. Bone stress injuries. *Acta radiologica*. 45(3):317-326
8. Konstantakos, E.K. Dalstrom, D.J. Nelles, M.E. Laughlin, R.T. Prayson, M.J. 2007. Diagnosis and management of extremity compartment syndromes: An orthopaedic perspective. *The American surgeon*. 73(12): 1199-1209
9. Litwiller, D.V. Amrami, K.K. Dahm, D.L. Smith, J. Laskowski, E.R. Stuart, M.J. Felmee, J.P. 2007. Chronic exertional compartment syndrome of the lower extremities: improved screening using a novel dual birdcage coil and in-scanner exercise protocol. *Skeletal radiology*. 36: 1067-1075
10. KNGF richtlijn beroerte verantwoording en toelichting, 2006
11. Madeley, L.T. Munteanu, S.E. Bonanno, D.R. 2007. Endurance of the ankle joint plantar flexor muscles in athletes with medial tibial stress syndrome: A case-control study. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 10: 356-362
12. Moen, M.H. Tol, J.L. Weir, A. Steunebrink, M. Winter de, T.C. 2009. Medial tibial stress syndrome. A critical review. *Sports medicine*. 39(7): 523-546
13. Morree de, J.J. 2001. Dynamiek van het menselijk bindweefsel
14. Pedowitz, R.A. Gershuni, D.H. 1995. Pathophysiology and diagnosis of chronic compartment syndrome. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 3(4):230-236
15. Pham, T.T. Kapur, R. Harwood, M.I. 2007. Exertional leg pain: teasing out arterial entrapments. *Current sports medicine reports*. 6: 371-375
16. Putz, R. Pabst, R. 2001, Sobotta deel 2 Romp, organen, onderste extremiteit
17. Raissi, G.R. Cherati, A.S. Mansoori, K. Razi, M. 2009. The relationship between lower extremity alignment and medial tibial stress syndrome among non-professional athletes. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology*. 1(11)
18. Reinking, M.F. 2006. Exercise-related leg pain in female collegiate athletes. The influence of intrinsic and extrinsic factors. *The American Journal of Sports Medicine*. 34(9):1500-1507
19. Touloupoulos, S. Hershsman, E.B. 1999. Lower leg pain. Diagnosis and treatment of compartment syndromes and other pain syndromes of the leg. *Sports medicine*. 27(3):193-204
20. Turnipseed, W. Detmer, D.E. Girdley, F. 1989. Chronic compartment syndrome An unusual cause for claudication. *Annals of surgery*. 210(4):557-562
21. Turnipseed, W.D. 2002. Diagnosis and management of chronic compartment syndrome. *Surgery*. 132(4):613-619
22. Tweed, J.L. Barnes, M.R. 2008. Is eccentric muscle contraction a significant factor in the development of chronic anterior compartment syndrome? A review of the literature. *Elsevier, the foot*. 2008 (18): 165-170

23. Wilder, R.P. Sethi, S. 2004. Overuse injuries: tendinopathies, stress fractures, compartment syndrome, and shin splints. *Clinical sports medicine*. 23: 55-81
24. www.cebm.net/index.aspx?o=1025
Geraadpleegd op 14-04-2010
25. www.consortstatement.org/mod_product/uploads/QUOROM%20checklist%20and%20flow%20diagram%201999.pdf
Geraadpleegd op 10-05-2010
26. www.scielo.br/img/revistas/rcefac/v11n3/42tab01.gif
Geraadpleegd op 15-04-10
27. www.strobe-statement.org
Geraadpleegd op 10-05-2010

Bron voorkant:

<http://blog.runalong.se/?p=232>

Geraadpleegd op 08-06-2010

