Fysiologie van spijsverteringsstelsel

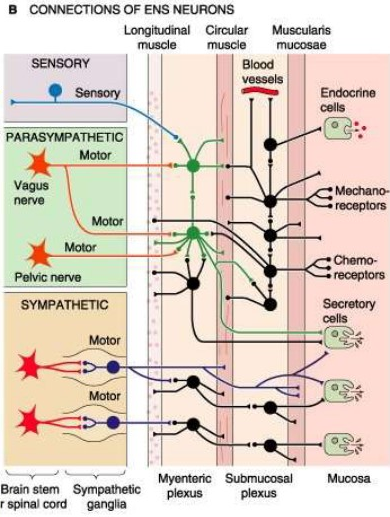
# Inleiding

Het spijsverteringskanaal of de tractus digestivus is een lange holle buis gaande van de mond tot de anus. De voornaamste functies zijn transport, vertering van koolhydraten, lipiden en eiwitten, absorptie en excretie. Daarboven heeft het ook nog een immuunfunctie (MALT en GALT) en een niet-immulogische bescherming voor het lichaam (HCl in de maag en darmpersitaltiek -> steriele dundarm). De mond, oropharynx en speekselklieren kauwen tot kleinere stukjes, vermengen met speeksel en slikken naar slokdarm. De slokdarm voert door naar de maag, waar de voedselbolus tijdelijk gestockeerd wordt. De maag mixt en zeeft en voegt proteasen en maagzuur toe (vertering). De dundarm verteert verder en is de primaire site waar bestanddelen worden opgenomen. De exocriene pancreas secreteert verteringsenzymen en bicarbonaat in de dundarm. De lever secreteert gal in de dundarm, heeft een belangrijke biotransformatie functie (metabolisatie, detoxificatie en inactivatie) en is de stapelingsplaats voor koolhydraten, vetten en vitamines… De dikke darm (colon) staat in voor de finale reabsorptie van water en elektrolyten en bereidt de expulsie voor van faeces.

Via het dieet wordt 1500 ml per dag opgenomen, de GI tract secreteert 7L sappen per dag. De dundarm absorbeert 7L, het colon 1400 ml. 100 ml per dag wordt uitgescheiden in de faeces.

De algemene histologische opbouw van de GI tract bestaat uit 4 lagen: mucosa (epitheel + lamina propria + muscularis mucosae), submucosa (los bindweefsel met bloedvaten, plexus van Meissner, klieren), spierlagen (circulair en longitudinaal, plexus van Auerbach) en serosa (bindweefsel). Het oppervlak van de GI tract wordt vergroot (vnl in dundarm) door plooien in het slijmvlies (plicae circulares), villi en microvilli.

De GI functies worden gecontroleerd door het zenuwstelsel en de hormonen. Neuronaal spelen ENS (enteric nervous system, intrinsiek), ANS (autonoom met para- en orthosympathisch) en CNS (centraal) een rol. Hormonaal spelen hormonen, paracrienen en neuropeptiden een rol (geen autocriene effecten).

Het ENS is het primair controlesysteem van de GI functies en maakt deel uit van het ANS. Kan gedeeltelijke onafhankelijk functioneren in de slokdarm, maag en ano-rectum en volledig onafhankelijk in de dundarm en het colon. Het wordt beïnvloedt door ANS en CNS. Het ENS bevindt zich in de myenterische plexus van Auerbach over de hele tractus en in de submucosale plexus van Meissner in de dundarm en het colon. De sensorische neuronen van het ENS voelen veranderingen in het lumen (baro-, stretch-, chemo-, osmoreceptoren) en sturen signalen naar ANS, CNS, galblaas, pancreas en eigen interneuronen. De interneuronen sturen de info door naar de motorneuronen, die gladde spiercellen, epitheelcellen en GI endocriene cellen stimuleren of inhiberen. ACh stimuleert contractie glas spierweefsel en relaxatie sfincters, secretie in de maag, speeksel en pancreas en gladde spiercelactiviteit. VIP (vasoactief intestinaal peptide) stimleert relaxatie sficters en secretie van intestinaal- en pancreasvocht. Substance P stimuleert de gladde spiercellen en speekselsecretie. NO inhibeert de gladde spieren. Na stimulatie kunnen meerdere neurotransmitters gesecreteerd worden. In dundarm en colon is geen tussenkomst van andere neuronen noodzakelijk: reflexsysteem. De belangrijkste functies van het ENS zijn: bepalen van motiliteitspatronen, controle van secretie maagzuur en verteringsenzymen, regulatie van opname van vocht en nutriënten, regulatie van lokale bloodflow, interactie met GI IS, behoud van integriteit van epitheliale barrière.

Het PNS bevat motorneuronen met hun cellichaam in MO (N. vagus) of sacrale ruggenmerg (sacrale plexus). Ze synapteren in de myenterische plexus en stimuleren motiliteit en secretie en inhiberen sfincters. Ze gebruiken ACh/peptiderg als neurotransmittors. De sensorische vezels synapteren met ENS in de submucosale plexus en gebruiken ACh als neurotransmittor. N. Vagus antwoordt op een afferente sensorische waarneming met een efferent motorisch antwoord, zonder tussenkomst van het CNS: vago-vagale reflex. Dit kan GI <-> GI zijn of GI <-> hart/bloedvaten.

Het ONS bevat preganglionnaire vezels met cellichamen in thoraco-lumbale ruggenmerg en ACh als neurotransmittor. Deze maken synaps in de prevertebrale ganglia (ganglia coeliacus, mes sup en mes inf) op de postganglionnaire vezels, die synaps maken met ENS en effectorcellen (NE als neurotransmittor). Het ONS remt secreties en stimuleert contractie bloedvaten en sfincters.

ENS PATHOLOGIE

* Ziekte van Hirschsprung: congenitale afwezigheid van ENS ganglia in distale colo-rectum -> afwezige motoriek -> belangrijke constipatie (defecatie niet mogelijk).
* Ziekte van Chagas: infectie met parasiet (Trypanisoma Cruzi) -> beschadiging van ENS -> belangrijke motiliteitsstoornissen (slokdarm naar colon): slikstoornissen, constipatie…
* Diabetes gastroparese: langdurig verhoogde glycemie -> beschadiging van maag-ENS -> vertraagde maaglediging (>90min)
* Cholera en rota virus diarree: secretie toxines die secretoire motorneuronen stimuleren -> diarree ++

Neuro-endocriene tumoren: gastrinoom (gastrine), somatostatinoom (somatostatine), carcinoïden (ECL cel, gestimuleerd door gastrine, secreteert serotonine).

# Gastro-intestinale motiliteit

De GI tractus bestaat voornamelijk uit glad spierweefsel, enkel de farynx, het bovenste 1/3de van de slokdarm en de externe anale sfincter bestaan uit gestreept spierweefsel. Het glad spierweefsel in de tractus bestaat uit 2 lagen, een circulaire (binnenste) en een longitudinale (buitenste) laag. De circulaire laag zorgt voor de vernauwing en verlenging van het segment en de buitenste laag zorgt voor de verkorting van het segment. De spieren zorgen voor de peristaltiek (longitudinale contractie, circulaire relaxatie) en segmentatie (circulaire contractie, longitudinale relaxatie). Bij segmentatie zal de darm zichzelf platduwen om voedsel te mengen met verteringssappen en ter plaatse te houden. De spieren contraheren tonisch (langdurig, aanhoudend) of fasisch (kort, over hele GI tract).

De peristaltiek zorgt ervoor dat voedsel door de darm gestuwd wordt in 1 richting. De voedselbolus oefent een verhoogde druk uit op de darmwand, die gevoeld wordt door stretch receptoren. Deze geven signaal naar sensorische neuronen van ENS -> interneuron -> motorneuron. Stroomopwaarts (oraal, propulsive segment) van de voedselbolus resulteert dit in contractie van de circulaire spieren (ACh, substantie P). Stroomafwaarts (aboraal, receiving segment) van de voedselbolus resulteert dit in relaxatie van de circulaire spieren (VIP, NO). De longitudinale spieren werken tegengesteld aan de circulaire.

De PM cellen (interstitiële cellen van Cajal, ICC) in de myenterische plexus in de GI tract hebben een spontane oscilerende de- en repolarisatie: slow waves. De frequentie varieert afhankelijk van de locatie (3-5x/min in maag; 12x/min dundarm). Ze dienen als een soort pacemaker voor de gladde spiercellen. Bij Vth openen voltage gevoelige Ca2+ kanalen -> “spikes” -> spiercontractie. De hoge Ca2+ opent de K+ kanalen -> hyperpolarisatie -> sluiten Ca2+ kanalen en verminderen K+ efflux -> depolarisatie. De slow waves worden niet beïnvloed door neuronale of humorale factoren, de actiepotentialen en contractie echter wel: Ach en “stretch” versterken spikes, NE verhindert de “spikes” (hyperpolarisatie).

## Oesofagus

De slokdarm heeft enkel een transportfunctie en secreteert dus eigenlijk niets buiten bicarbonaat om het zuur van de maagreflux te neutraliseren. Het heeft 2 sfincters: upper esophageal sphincter (UES) en de lower esophageal sphincter (LES). Contractie van het spierweefsel wordt vnl geregeld via N. vagus en ENS. Slokdarm manometrie wordt gebruikt om vermoeden van slokdarm dysmotiliteit (achalasie, atypische thoracale pijn, sclerodermie) te bevestigen of pre-operatief (pre-Nissen) om een dyskinesie uit te sluiten. Men let op de peristaltiek, de amplitude, de basale LES druk en de relaxatie LES.

Het slikken wordt voorafgegaan door het kauwen en de speekselvermenging en bestaat uit 3 fasen: de orale fase, de faryngale fase en de oesofagiale fase. De orale fase kan willekeurig ingezet worden: mond dichtdoen, tong naar snijtanden toe (naar achter en naar boven) -> bolus wordt naar achter geduwd, tot tegen farynx. De druk tegen de farynx zet de slikbeweging in (reflex): sluiten larynx en neusholte, relaxatie UES. Bij zachte stimulatie, gaat men slikken; bij ruwe stimulatie, kokhalzen. Bolus komt in de slokdarm terecht: oesofagiale fase. Primaire peristaltiek volgt op de slikbeweging, secundaire peristaltiek volgt op lokale prikkels in de slokdarm. LES relaxeert (bijna gelijktijdig met UES) o.i.v. NO/VIP en laat bolus door tot in de maag. Bij het slikken zal in de eerste 1/3de van de slokdarm een peristaltische contractie optreden die geregeld wordt door sequentiële activatie van individuele motorneuronen in de nucleus ambiguus in de hersenstam. In de distale 2/3de zal na de slikbeweging eerst inhiberende neuronen in de caudale dorsale motor nucleus van de N. vagus (cDMN) activeren -> sequentiële relaxatie slokdarm. Nadien volgt sequentiële activatie van exciterende cholinerge neuronen in de rostale DMN -> peristaltische slokdarmcontractie. Door de peristaltiek geraakt vloeitsof al na 1s in de maag, voedselbolussen na 6-10s. Tijdens het slikken is ademen niet mogelijk: relaxatie diafragma.

De LES heeft een rustdruk (20-40mmHg) opgebouwd door tonische contractie. Deze rustdruk is hoger dan de intra-gastrische druk en voorkomt zo reflux. De LES druk stijgt ook wanneer intra-abdominale druk stijgt. Bij het slikken relaxeert de LES na 1-2s gedurende 5-6s. Naast het slikken relaxeert de LES ook transiënt tijdens en na het eten (onafhankelijk van slikken) om overdruk in de maag te vermijden (lucht laten ontsnappen). Dit mechanisme berust op de vago-vagale reflex: uitrekken maag -> N. vagus -> NTS -> postganglionair NO -> relaxatie.

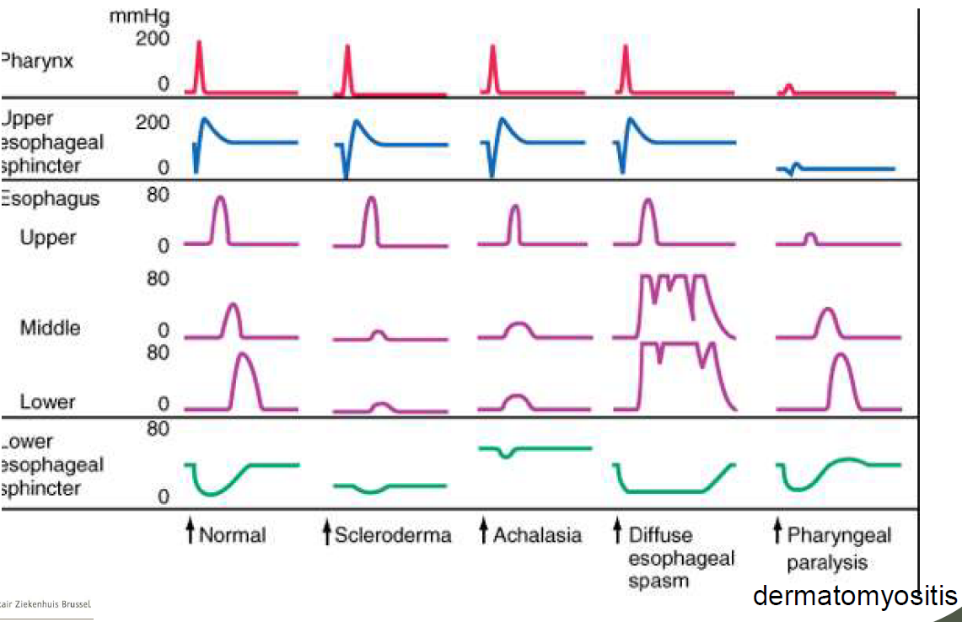
Sommige pathologieën veroorzaken afwijkingen van de slokdarmmotoriek.

**Gastro-(o)esophageal reflux disease (GORD/GERD)** door een slecht werkende LES of hiatale hernia: reflux maaginhoud naar slokdarm. De slokdarm is niet optimaal verdedigd tegen de maaginhoud: lage bicarbonaat/mucus secretie, structurele epitheliale barrière (thight junctions + apicale membraan), functionele epitheliale barrière (intracellulaire buffer en H+ uitwisseling), secundaire peristaltiek (verhoogd H+ in interstitium -> nocireceptoren -> hersenen (pyrosis) en spiercellen (secundaire peristaltiek)). Langdurig contact met zuur leidt tot mucosale schade en/of symptomen. Oesofagitis leidt tot verminderde peristaltiek (-> meer blootstelling aan zuur -> meer schade) en verminderde LES druk (vicieuze cirkel). Een incompetente LES kan het gevolg zijn van een daling in LES druk (roken, eten, alcohol) of een verhoging in intra-abdominale druk (vertraagde maaglediging, obesitas, zwangerschap). Op manometrie is een lage basale LES druk te zien (niet belangrijk voor diagnose). GERD gaat gepaard met meer en langdurigere TRLES. GERD leidt tot chronische inflammatie -> motiliteit dysfunctie, fibrose, carcinogenese. Bij langdurige beschadiging van het slokdarmepitheel kan intestinale metaplasie optreden: Barrett epitheel, met een verhoogd risico op kanker. Bij ernstige, langdurige ontsteking worden myofibroblasten geactiveerd: fibrose -> kan leiden tot stenose of strictuur van de slokdarm.

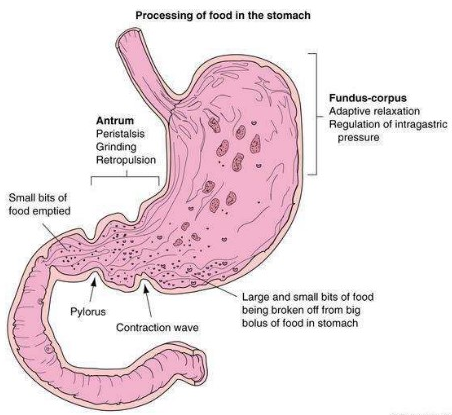
**Achalasie** is een ziekte waarbij neuronen van de myenterische plexus gedegenereerd zijn: het tast dus enkel het glad spierweefsel aan (onderste 2/3e slokdarm + LES). Hierdoor kan LES niet relaxeren en is er geen normale peristaltiek meer -> voedsel kan niet naar de maag + slikstoornis.

**Slokdarmspasmen**: aandoening aan de inhiberende neuronen van de myenterische plexus -> geen peristaltiek, simultane hevige contracties met hoge amplitude na het slikken (-> pijn en dysfagie). LES werkt normaal. De slokdarm ziet er uit als een kurkentrekker.

**Sclerodermie**: atrofie en fibrose van glad spierweefsel -> distale 2/3e: geen peristaltiek, geen LES functie -> reflux -> GERD/stenose. **Dermatomyositis**: gestreept spierweefsel aangetast.



## Maag

De maag dient als reservoir, het mixt voedsel met maagsappen en ledigt in de dunne darm. Het fundus en de corpus hebben een reservoir functie: druk in de maag regelen (adaptieve relaxatie). Het antrum heeft een mixer- en maalfunctie: peristaltiek en retropulsie. De pylorus en het antrum verzorgen de maaglediging.

Wanneer voedsel in de maag komt, neemt de druk in de maag niet toe. Dit komt door de receptieve relaxatie: slikbeweging -> vago-vagale reflex (NO, VIP) -> relaxatie maag(fundus) in anticipatie van voedsel; en de adaptieve relaxatie of maagaccommodatie: stretch R in maagwand -> vago-vagale reactie (NO, VIP) -> actieve dilatatie door vulling van de maag (voedsel/secreties).

Het proximale deel van de maag heeft een dunne spierlaag en geen slow waves. Het distale deel heeft een dikke spierlaag en slow waves met een ritme van 3/min die zich richting de pylorus verplaatsen. Bij een lege maag zal het migrating motor complex (MMC) hongercontracties initiëren. Zodra er voedsel in de maag komt zal de MMC stoppen en verhoogd de motiliteit. Initieel zal de pylorus dan gesloten blijven, waardoor het voedsel teruggestuurd wordt en verder afgebroken wordt (retropulsie). Soms wordt er dan voedsel <2mm doorgelaten naar het duodenum.

De maaglediging wordt door feedback mechanismen t.h.v. het duodenum gereguleerd. Secretine (S-cellen, gestimuleerd door zuur) vermindert maagzuursecretie en motiliteit maag (vertragen lediging) en verhoogt bicarbonaatproductie in duodenum. Cholecystokinine (I-cellen, gestimuleerd door AZ en vetzuren) vertraagt maaglediging, stimuleert pancreas tot aanmaak verteringsenzymen en galblaas tot contractie. Vagale afferente banen (gestimuleerd door hoge osmolariteit) vertragen maaglediging door vermeerdering van sympathische prikkels en vermindering van parasympathische prikkels. Ter hoogte van het ileum wordt PYY gesecreteerd (gestimuleerd door carbohydraten), dat de maaglediging vertraagd. Gastrine, VIP en somatostatine hebben ook een inhiberend effect op de maaglediging.

Men bestudeert dit via de autoradiografie. Indien de maaglediging langer dan 90min duurt is dit pathologisch. Hoe groter het volume hoe sneller de maag zal ledigen (zeker bij vloeistof). Vaste stoffen zullen iets langer duren omdat deze moeten worden afgebroken. Vooral isotone oplossingen worden snel geledigd.

De diagnose van **functionele dyspepsie** wordt gesteld wanneer onderzoek van maag en bovenbuikorganen géén andere afwijkingen aan het licht heeft gebracht en er één of meerdere symptomen aanwezig zijn: postprandiaal volheidsgevoel, snelle verzadiging, epigastrische pijn of branderig gevoel. Er zijn 2 categorieën of klinische subtypes bij functionele dyspepsie: postprandiaal distress syndroom of dysmotility-like dyspepsie (misselijkheid, snel optredend vol gevoel en vroege verzadiging) = maaltijd-gebonden; en epigastrisch pijnsyndroom of Ulcer-like dyspepsie (epigastrische pijn als prominent symptoom) = niet noodzakelijk maaltijd-gebonden. Pathofysiologie: CNS modulatie (stress), viscerale hypersensitiviteit of gestoorde motoriek in de maag. Inflammatie in het duodenum kan heeft ook effecten op de maag: verstoorde motoriek en viscerale hypersensitiviteit door verschillende cytokines.

**Nausea en braken** worden geïnitieerd in het braakcentrum (Nu tractus solitarius) door verschillende invloeden: vestibulair systeem, GI tract, hart (via N. vagus), CNS en chemoreceptor trigger zone (area postrema). Bij stimulatie braakcentrum in MO -> parasympatische en motorische vezels -> contractie abdominale spieren en diafragma, abdominale druk neemt toe, LES relaxatie, antiperistaltis maag, pylorus dicht, maagcontractie -> braaksel naar mond (HES open, glottis toe, neus dicht).

**Vertraagde maaglediging: gastroparese**. Oorzaken: idiopathisch, diabetes, heelkunde (schade N. vagus), medicatie. Isotopisch maagledigingsonderzoek: normaal is 50% weg na 90 min.

**Dumping syndroom**: snelle lediging van de maaginhoud naar dunne darm -> latere vertering dus minder opname. Meestal na operaties: verwijderen van deel van de maag met pylorus of darmlis rechtstreeks gemonteerd op de maag (oa. na bariatrische heelkunde). Door de versnelde lediging stijgt de osmolariteit in het duodenum enorm -> release van vasoactieve moleculen (VIP), incretines, insuline en glucagon. Dit leidt tot vasomotorische symptomen (BD, hoofdpijn), gastro-intestinale symptomen en hyperglycemie. Door de verhoogde glucoseconcentratie wordt meer insuline geproduceerd -> hypoglycemie.

## Dunne darm

De dunne darm motoriek werkt in functie van de vertering en absorptie van het voedsel en wordt geregeld door het ENS, de N. vagus en door motiline, grehline (hongerhormoon), CCK… De transit duurt zo’n 4-8 uur. Na een maaltijd zijn er segmentele en peristaltische contracties. Segmentele, niet-propulsieve contracties mengen voedsel met verteringssappen afkomstig van de pancreas, gal en dunne darm. Peristaltische contracties verplaatsen de darminhoud naar distaal. Hierbij is er hoge elektrische en motorische activiteit. Tussen maaltijden: interdigestieve MMC (om de 90-120 min, maag/duodenum -> terminale ileum). Deze cyclus bestaat uit 4 verschillende fasen: fase 1 is de “rustperiode” (slow waves zonder spikes), fase 2-4 hebben trage propulsieve contracties (5 cm/min).

## Colon

In het proximale colon zijn er niet-propulsieve segmentele contracties die de coloninhoud (vnl water en elektrolyten) ter plaatse houden, zodat er absorptie kan plaatsvinden. Enkele keren per dag zijn er peristaltische 'massacontracties' die de restinhoud naar distaal stuwen. In het distale colon zijn er vnl niet-propulsieve segmentele contracties die de inhoud ter plaatse houden, tot er een massacontractie van in het proximale colon de inhoud wat verder duwt, tot in het rectum. De transit periode van het colon kan 1 dag tot 1 week duren.

**Irritable Bowel Syndrome (IBS)**, spastisch colon of prikkelbaar darmsyndroom: chronische GI motiliteitsafwijking, gekenmerkt door pijn, opgeblazen gevoel, veranderend stoelgangpatroon (diarree, constipatie). Het heeft een multifactoriële etiologie: genetisch, psychologisch (stress, emotie), darmlumen (inflammatie, infectie, dieet, microbioom, galzuren). Wanneer thight junctions minder thight worden -> inflammatie (pathogenen kunnen door) -> neuromusculaire juncties -> versnelde/vertraagde transit.

## Rectum

De anale sfincter bestaat uit een interne (glad spierweefsel, onwillekeurig) en externe sfincter (gestreept, onwillekeurig en willekeurig, N. pudendus). De interne sfincter zorgt voor een hoge rusttonus.

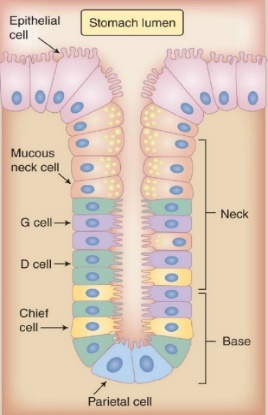
Distensie van het colon wordt waargenomen door stretch R -> signaal naar ruggenmerg: spinale reflex -> parasympatische vezels -> relaxatie interne sfincter, contractie rectum en colon sigmoïdeum. Wanneer de defecatie niet gewenst is, contraheert de externe sfincter. Indien het wel gewenst is, relaxeren de externe sfincter en de bekkenbodemspieren (inhibitie mot. vezels), contraheren de buikspieren en wordt de ano-rectale hoek verkleind.

Voor een normale continentie moeten alle componenten intact zijn: normale sfincters, normaal rectum met rectale accommodatie bij vulling. Incontinentie kan optreden door neuromusculaire ziekten (MS, diabetes, ruggenmergletsels, Hirschsprung), trauma leidend tot scheur anale sfincters (ongeluk, bevalling), chronische ontsteking/inflammatie/tumor rectum leidend tot verminderde accommodatie. Beschadiging van de externe sfincter leidt tot stress incontinentie (stoelgangverlies bij verhoogde abdominale druk). Beschadiging van de interne sfincter leidt tot nachtelijk stoelgangverlies.

Constipatie kan organisch (stenose dor tumor) of functioneel zijn. Functioneel onderscheidt men: slow transit constipation (verminderde peristaltische contracties), normal transit constipation (verhoogde rectale compliance -> opstapeling in recto-sigmoïd) en defecatiestoornis (spasme anale sfincter, geen synergische werking defecatieproces).

Over de hele GI tract zijn er 7 sfincters: UES, LES, pylorus, sfincter van Oddi, ileocaecale sfincter (klep van Bauhin), interne en externe anale sfincter.

# Maag

De maag wordt onderverdeeld in de cardia, het corpus, de fundus en het antrum met de pylorus. De oppervlakte van de maag wordt door de maagklieren vergroot (gastric glands) die bestaan uit een pit, nek en basis. Deze maagklieren bevatten verschillende celtypes en stamcellen. Tussen deze klieren liggen oppervlakte epitheelcellen die HCO3- en mucus secreteren. In de gastric glands liggen mucus cellen (secretie mucus), D-cellen (secretie somatostatine), hoofdcellen (secretie pepsinogeen, maaglipase) en stamcellen. Het corpus heeft ook pariëtale cellen die zorgen voor de secretie van HCl en IF (intrinsic factor, glycoproteïne nodig voor opname B12 in ileum). Het bevat ook enterochromaffin-like cells (ECL) cellen die histamine vrijgeven. Het antrum bevat ook G-cellen die gastrine vrijgeven.

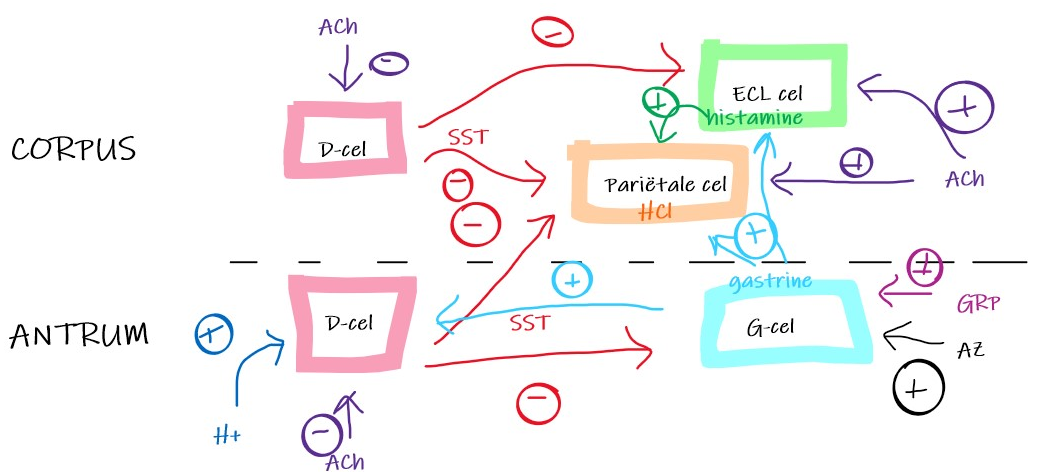
De pariëtale cel heeft een driehoekige vorm met een gespecialiseerde tubulovesiculaire structuur. Bij stimulatie zullen er veranderingen in het cytoskelet optreden waardoor de tubulovesiculaire membranen samensmelten tot canaliculaire membranen waardoor het oppervlak 100 keer groter wordt.

Basolateraal: Na/K ATPase -> Na/K gradiënt. K verlaat de cel apicaal via K-kanalen. De cel neemt H20 en CO2 op, dat omgezet wordt door carboanhydrase tot H+ en HCO3-. H+ verlaat de cel apicaal via H/K ATPase pompen (H uit, K in). HCO3- verlaat de cel basaal via een Cl/HCO3 uitwisselaar: Cl in, HCO3- uit (interstitium). Cl- diffundeert via chloorkanalen naar het lumen: vorming HCl.

De H/K pomp is essentieel bij de behandeling van maagzuur gerelateerde problemen zoals bij GERD, maagulcus… Verschillende proton pomp inhibitoren (PPI) blokkeren de geactiveerde H/K-pompen (half uur voor ontbijt innemen), waardoor de zuursecretie geremd wordt. Enkele van deze PPI’s zijn omeprazol, esomeprazol, lansoprazol,…

De zuursecretie wordt direct gestimuleerd door binding van ACh (muscarine R M3), histamine (H2 R) en gastrine (CCK B R) op G-proteïne gekoppelde receptoren van de pariëtale membraan. G-prot van CCK B R en M3 R activeert PLC: fosfatidylinositol-4,5-bifosfaat (PIP2) -> inositol-1,4,5-trifosfaat (IP3) + diacylglycerol (DAG). IP3 stimuleert calciumvrijgave uit ER. DAG activeert PKC. G-prot van H2 R activeert AC: cAMP productie -> activatie PKA. Calcium, PKC en PKA activeren H/K pomp. ACh en gastrine stimuleren ook indirect via binding op ECL cellen: productie histamine, dat bindt op H2 R op pariëtale membraan. Antihistaminica remmen dus de gastrine en Ach stimulatie.

De zuursecretie wordt geremd door secretine, CCK en PGE2 en somatostatine. Secretine (S-celen duodenum) inhibeert gastrine release, stimuleert somatostatine release en heeft een direct effect op de downregulatie van pariëtale cel. CCK stimuleert eerst licht, maar inhibeert vervolgens de gastrine release. PGE2 bindt EP3 R op pariëtale membraan en inhibeert zo AC, bovendien vermindert het de secretie van histamine en gastrine. Somatostatine (D-cellen) bindt SST R op pariëtale membraan en remt zo ook AC en bindt SST R op ECL cellen en G-cellen en remt zo histamine en gastrine productie.



Gastrine wordt door de G-cellen geproduceerd en zorgt buiten de stimulatie van de zuursecretie en histamine release ook voor de regulatie van de groei van de mucosa in het corpus van de maag, de dunne darm en het colon. De G-cel wordt hiervoor gestimuleerd door intraluminale AZ en peptiden en door GRP (gastrine releasing peptide) dat uit de vagale zenuwuiteinden komt.

De zuursecretie kent 4 fasen.

**Interdigestieve of basale fase**: zuursecretie vrij laag (laagst s ’morgens): pH 3-7. De zuursecretie is evenredig met het aantal pariëtale cellen en is groter bij mannen dan vrouwen.

**Cefale fase**: Deze fase wordt in gang gezet bij het denken, ruiken, zien, proeven of slikken van voedsel -> activatie N. vagus -> synaps in submucosale plexus van Meissner: ACh -> stimuleert pariëtale cellen (HCl) en ECL cellen (histamine), inhibeert D-cellen (SST) en stimuleert release GRP in antrum (-> G-cellen: gastrine). Deze fase is verantwoordelijk voor 30% van de zuursecretie, voordat er zelfs voedsel in de maag is.

**Gastrische fase**: Deze fase start bij de aankomst van voedsel in de maag. Vago-vagale reflex wordt geactiveerd door stretch R en chemo R (gedaalde pH) -> ACh. ACh stimuleert hoofdcellen (pepsinogeen), mucuscellen (mucus), pariëtale cellen (HCl) en G-cellen (gastrine) en de motiliteit (mixing waves). Halfverteerde eiwitten zullen de G-cellen stimuleren. Gastrine stimuleert pariëtale cellen (HCl), hoofdcellen (pepsinogeen) en mixing waves. Mast cellen zullen lokaal histamine vrijgeven. Door de daling in pH (< 3) zal pepsinogeen omgezet worden tot pepsine: vertering eiwitten. Deze fase zorgt voor 60% van de zuursecretie.

**Intestinale fase**: Start wanneer voedsel in de dundarm zit. Distentie van het duodenum -> enterogastrische reflex: inhibitie mixing waves. Lipiden en carbohydraten stimuleren CCK en GIP secretie. Gedaalde pH stimuleert secretine release. CCK, GIP en secretine inhiberen hoofdcellen en pariëtale cellen en de peristaltiek. Deze fase zorgt nog voor 10% van de zuursecretie door de G-cellen van het duodenum (gestimuleerd door AZ en deels verteerde peptiden (peptonen) in de dunne darm).

Pepsinogeen is een precursor enzym dat door de hoofdcellen wordt afgescheiden via exocytose. Na stimulatie stijgt de pepsinogeen secretie snel tot een maximum, waardoor er opnieuw pepsinogeen moet worden aangemaakt en de secretie vertraagd. De hoofdcellen worden door cAMP en calcium gestimuleerd via ACh, CCK en histamine. PGE2, VIP en secretine activeren adenylcyclase en de cAMP productie. Somatostatine inhibeert weer. Pepsinogeen wordt spontaan geactiveerd in een zuur milieu (gebeurt echter traag) bij een pH van 3-5, maar bij een pH onder de 3 zal dit snel gaan. Pepsine is actief tussen pH 1.8 en 3.5 en activeert zelf pepsinogeen. Bij pH >3.5 is pepsine reversibel gedeactiveerd, bij pH >7.2 is er een irreversibele deactivatie.

Andere secreties van de maag. K+, Cl door pariëtale cellen (secretie >> plasma). Bij langdurig braken: hypoCl-, alkalose (door verlies H+). HCO3- door oppervlakkige epitheelcellen (carboanhydrase), stimulatie door Ach en PGE2. Intrinsic factor door pariëtale cellen, zelfde stimuli, maar kortdurend: nodig voor vit B12 opname. Maag lipase door hoofdcellen, alleen actief bij lage pH, geen co-lipase nodig, stimulatie/inhibitie idem als pepsinogeen.

De mucosale barrière voorkomt dat de maag door zuur wordt aangetast. Bovenop het epitheel ligt een laag mucus en bicarbonaat (pH 7), die zuur en pepsine buitenhouden. De epitheelcellen secreteren, naast mucus en bicarbonaat, ook prostaglandines, Hsp en antimicrobiële peptides. TGF alfa en IGF-1 stimuleren cell renewal. Prostaglandines en NO beschermen endotheelcellen en onderhouden de defensiemechanismen van de mucosa. Vlak onder het epitheel zit bicarbonaat opgestapeld, zodat de bloedvaten en zenuwen niet worden aangetast bij lek epitheel.

## Maagpathologie

### Ulceraties

Een peptisch ulcus wordt veroorzaakt door de inwerking van HCl en pepsine op epitheel -> necrose. Een erosie gaat tot de mucosa, een ulcer gaat dieper en kan resulteren in perforatie. Dit komt door een onevenwicht tussen agressie en verdediging: helicobacter pylori, agressie/vermindering van verdedigingsmechanisme (NSAID, verminderde doorbloeding maag) of hoge HCl productie (Zollinger-Ellison syndroom, G-cel hyperplasie).

De Koch bacil en **H. Pylori** (HP) zijn de enige bacteriën die kunnen overleven in de maag. HP infectie veroorzaakt inflammatie in antrum. Bij veel zuurproductie vindt de ulceratie in het duodenum plaats, bij weinig zuurproductie in de maag. HP wordt oro-oraal of faeco-oraal verspreid (vnl in OL). HP migreert naar de mucuslaag en hecht zich hier vast en zet ureum en water om in bicarbonaat en NH3 (oiv urase) -> creëert een basische micro-omgeving. DC presenteren HP antigenen aan Th1 -> ontstekingsreactie -> ulcer. Asymptomatische chronische gastritis ontstaat door activatie van Th1 en Th2 cellen. Tijdens de acute fase (weken-maanden) van infectie wordt de maag gekoloniseerd door HP, die de zuursecretie verminderen (hypochlorhydrie) door pariëtale cellen te inhiberen en SST secretie te stimuleren. Hypochlorhydrie verhoogt overlevingskans HP. Chronische HP infectie resulteert in pangastritis (inhibitie -> vernietiging pariëtale cellen) of antrale gastritis (minder SST -> meer gastrine en HCl). Pangastritis gaat gepaard met intestinale metaplasie en leidt tot een maagulcer (door direct effect van HP: NH3, VacA, CagA) en atrofische gastritis en uiteindelijk tot maagkanker. Antrale gastritis gaat gepaard met gastrische metaplasie in het duodenum en leidt tot duodenale ulcus (door veel HCl). 80% van de ulcera zijn door HP. HP gastritis gaat gepaard met 10-15% meer kans op ulcus en 1% op maagkanker. De diagnose wordt gesteld a.d.h.v. een ureum ademtest: koolstof gemerkt ureum drinken -> enkel HP kan ureum afbreken (tot CO2 en NH3) -> uitgeademd CO2 meten (C13). Met endoscopie kan men de diagnose ook stellen. Minder gebruikte testen zijn serologietest (ELISA), waarbij men voorgaande infecties kan opsporen in bloed; en stoelgang sample.

De tweede belangrijkste oorzaak van ulcers is **NSAID**. Lokaal kunnen deze de gastrische cellen binnendringen (lipofiel) en erosies en bloedingen veroorzaken. Systemisch inhiberen ze PG synthese (COX inhibitie), waardoor de verdediging verminderd is. NSAID veroorzaken meer maag ulcera dan duodenale ulcera. PG stimuleren in normale omstandigheden mucus en HCO3- secretie en mucosale bloodflow en inhiberen HCl secretie.

Het **Zollinger-Ellison syndroom** is een tumor die gastrine produceert (gastrinoom: G-cellen). Dit stimuleert HCl productie -> onvoldoende verdediging, vnl in duodenum -> ulcera.

Een **verminderde doorbloeding van de maag** vindt men vnl bij zwaar zieke pt: deze produceren minder NO en meer endotheline -> vasoconstrictie + slechte verdediging.

### Gastritis

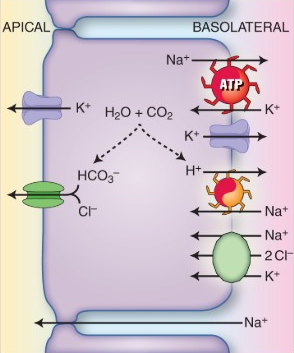
HP, alcohol, NSAID, chemo, gal… leiden tot een acute toxische beschadiging van de maag (heel snel na inname) -> erosies, submucosale bloedingen, weinig inflammatoir infiltraat. Alcohol vernietigt de mucus-bicarbonaat barrière, beschadigt epitheel en verhoogt de permeabiliteit.

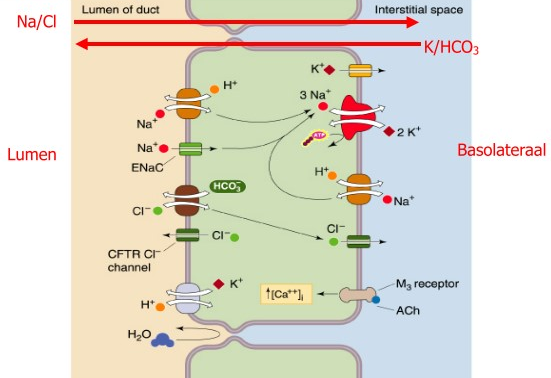
Er bestaan 3 vormen van chronische gastritis. Diffuse antrale gastritis (1) is HP gerelateerd en beschadigt enkel antrum. Atrofie geeft een verhoogd risico op intestinale metaplasie, wat een verhoogd risico geeft op maagkanker. Multifocale atrofische pangastritis (2) is HP gerelateerd (85%) en beschadigt corpus en antrum. Diffuse atrofische gastritis van corpus (3) is een auto-immune aandoening of uitgelokt door HP: Ab gevormd tegen pariëtale cellen of IF -> vernietiging van pariëtale cellen en gastric glands -> minder HCl, meer gastrine met hyperplasie van G-cellen -> hyperplasie ECL cellen (gestimuleerd door gastrine).

# Exocriene pancreas en speekselklieren

## Speekselklieren

De glandula parotis, de glandula submaxillaris en de glandula sublingualis. De speekselklieren bestaan uit lobuli die verder onderverdeeld worden in acini met acinaire celen. Acinaire ducti -> intercalated ducti -> striated ducti -> interlobulaire ducti -> excretory duct. De afvoerkanalen zijn bezet met ductale cellen die het speekselvocht modificeren.

De acinaire cellen (goed ontwikkeld RER en GA) produceren en secreteren enzymen en isotoon sereus vocht. Basolaterale *Na/K pomp* houdt Na laag in de cel, waardoor basolateraal *cotransport Na/K/2Cl* mogelijk is. Hierdoor is de [Cl] intracel hoog, waardoor *Cl/HCO3- cotransport* apicaal mogelijk is. Carbo-anhydrase zorgt voor de omzetting van H20 en CO2 --> HCO3- en H+. Apicaal diffundeert K via *K-kanalen*. Na diffundeert paracellulair naar het lumen. H20 diffundeert paracellulair via leaky junctions en transcelluliar via aquaporines.

De acinaire cellen secreteren ook eiwitten: verteringsenzymen (speeksel amylase, linguaal lipase) en verdedigingseiwitten tegen bacteriën (lysozyme, lactoferrine, IgA).

De ductale cellen (veel mitochondria) secreteren KHCO3 en absorberen NaCl: isotoon -> hypotoon vocht. Basolaterale *Na/K ATPase* houdt intracel Na laag -> reabsorptie van Na via *Na-kanalen* en *Na/H antiporter*. H+ wordt terug opgenomen via apicale *H/K antiporter*. Er moet voldoende chloor in het lumen aanwezig zijn voor de werking van de *Cl/HCO3- antiporter*. Cl verlaat de cel basolat meteen via *Cl-kanalen*. *CFTR Cl kanaal* = mucoviscidose kanaal apicaal: Cl van intra naar extra (lumen) => meer Cl in lumen -> meer uitwisseling met HCO3- mogelijk. De thight junctions zijn hier thight, dus geen reabsorptie van water mogelijk.

De samenstelling van speeksel is afhankelijk van de secretie. In rust (interdigestief) is er weinig secretie -> hoge [K], lage [Na], [Cl], [HCO3-]. Bij stimulatie (eten) is er veel secretie -> verlaagde [K], verhoogde [Na], [Cl], [HCO3-]. Na en Cl hebben een hogere plasmaconcentratie dan speekselconcentratie. Bij K en HCO3- is dit omgekeerd. De samenstelling is ook anders per speekselklier: parotisklier secreteert sereus vocht met speeksel amylase en linguaal lipase, sublinguale klier scheidt muceus vocht af met mucine, submandibularis klier secreteert gemengd vocht.

De glandula parotis wordt geïnnerveerd door de N. facialis (VII) en de glandulae submandibularis en sublingualis worden geïnnerveerd door de n. glossopharyngeus (IX). Conditionering, voedsel, misselijkheid en geur veroorzaken een PNS stimulatie: ACh komt vrij, bindt muscarinerge R op acinaire en ductale cellen -> stimulatie secretie. Dehydratatie, angst, slaap, anticholinerge medicatie (vb atropine = antagonist van ACh) inhiberen PNS stimulatie. SNS stimulatie: NE bindt beta-adrenerge R -> stimulatie AC (adenyl cyclase) -> cAMP -> korte stimulatie secretie (langdurig -> inhibitie secretie).

Het **Sjögrens syndroom** is een auto-immune ziekte van de exocriene klieren (vooral speeksel en traanklieren), waardoor men een droge mond (xerostomie) en droge ogen (xeroftalmie) heeft. Omgevingsfactoren (virale infectie) en hormonale factoren (oestrogeendeficiëntie) bij patiënten met een voorbeschikte genetische achtergrond kunnen SS veroorzaken. SS ontregelt epitheelcellen -> afwijkende homing en activering van DC, T-cellen en B-cellen. Epitheelcellen worden verder geactiveerd door pro-inflammatoire cytokines (IL-1β, IFN-γ en TNF), die worden geproduceerd door aangrenzende T-cellen. pDC's produceren hoge niveaus van type I IFN -> productie van B-celactiverende factor (BAFF) door epitheelcellen, DC's en T-cellen. BAFF stimuleert afwijkende maturatie van B-cellen, wat leidt tot de opkomst van auto-reactieve B-cellen, die lokaal auto-antilichamen produceren.

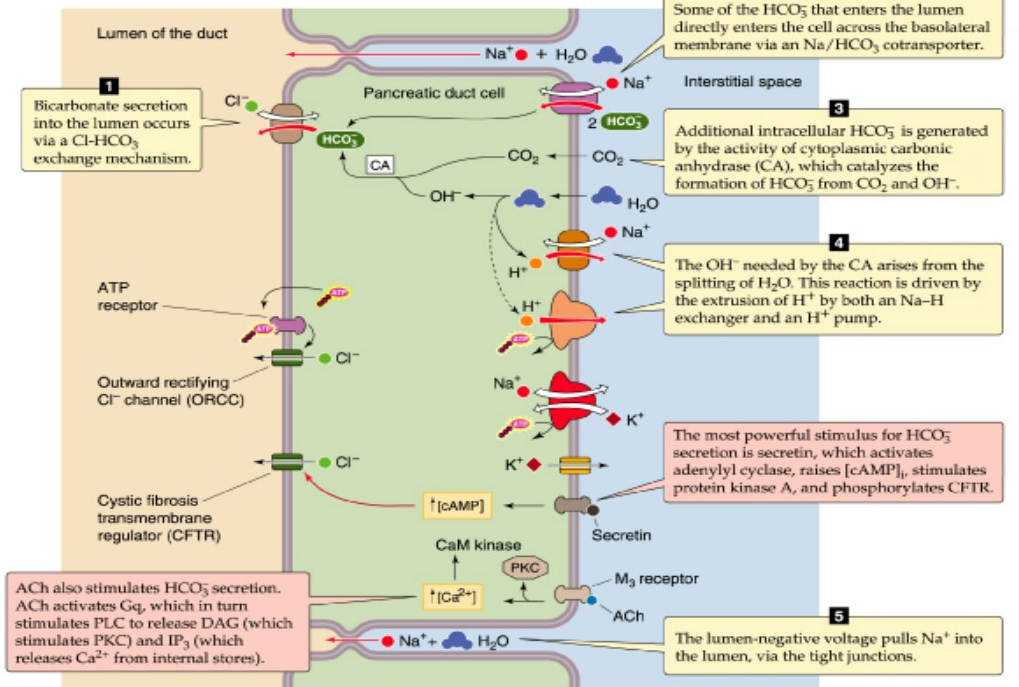
## Pancreas

Acinaire cellen (RER, GA, mito’s) georganiseerd in acini, die lobuli vormen. Ductale cellen (gepolariseerd, mito’s) die ductuli omgeven. Ductuli monden uiteindelijk uit in de ductus van Wirsung, die uitmondt in het duodenum thv de papil van Vater (samen met de ductus choledocus). Gobletcellen produceren mucine dat als bescherming van de epitheelcellen en als bevochtiger en glijmiddel dient.

In rust secreteren de acinaire cellen kleine hoeveelheden enzymen: constitutieve secretoire pathway. Na stimulatie (maaltijd) secreteren ze grote hoeveelheden enzymen: gereguleerde pathway.

ACh en CCK (cholecystokinine) binden R -> stimulatie G-prot -> activatie PLC: PIP2 -> IP3 + DAG. DAG activeert PKC. IP3 zorgt voor vrijstelling calcium uit ER. Ca activeert PKC en calmoduline (CaM), dat PK (proteïnekinase) en PP (proteïnefosfatase) activeert. Secretine en VIP (vasoactive intestinal peptide) binden R -> stimulatie G-prot -> activatie AC: aanmaak cAMP -> activatie PKA. PKC, PK, PP en PKA stimuleren secretie zymogeengranules.

De basolaterale Na/K pomp houdt intracel [Na] laag -> waardoor basolateraal cotransport Na/K/Cl -> intracellulaire [Cl] stijgt sterk. Chloor verlaat de cel apicaal via Cl-kanalen. ACh en CCK stimuleren de inbouw van deze Cl-kanalen en van de basolaterale K-kanalen. Door de verhoogde [Cl] in het lumen, wordt Na, samen met H2O, naar het lumen getrokken via thight-junctions. NETTO SECRETIE: NaCl en H20.

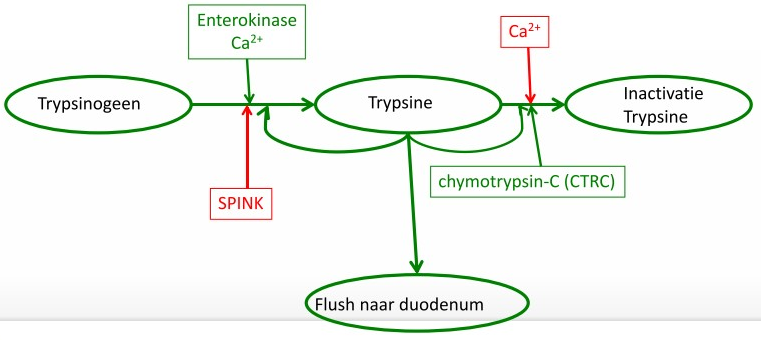
In de ductale lumens zit veel chloor -> uitwisseling met HCO3- via Cl/HCO3- antiporter. Het bicarbonaat dat gesecreteerd wordt, is afkomstig van Na/HCO3- cotransporter en van de aanmaak uit CO2 en H20 door carbo-anhydrase (CA). De H+ die hierbij ook geproduceerd wordt, wordt basolateraal afgevoerd via Na/H antiporter en H+ pomp. Onder invloed van ACh en secretine worden CFTR kanalen ingebouwd, waardoor er nog meer chloor in het lumen komt, waardoor er nog meer uitwisseling met HCO3- kan gebeuren en er meer Na en water aangetrokken worden (negatief geladen lumen). Het vocht is dus rijk aan NaHCO3.

Wanneer de secretie gestimuleerd wordt, stijgt de [bicarbonaat] en daalt de [Cl] in het secreet.

Het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) kanaal is een glycoproteïne dat 2 transmembranaire domeinen (MSD1 en MSD2), 2 nucleotide bindende domeinen (NBD1 en NBD2) en 1 cytoplasmatisch regulatoir domain (R) bevat. In rust is het kanaal gesloten. In aanwezigheid van PKA: fosforylatie van het R-domein -> conformationele verandering van R-domein, waardoor ATP kan binden op NBD1. Een tweede fosforylatie van het R-domein leidt weer tot een conformationele verandering, waardoor ATP kan binden op NBD2. Wanneer ATP bindt op NBD1, gaat het kanaal kort open = flickering. Wanneer ATP ook bindt op NBD2, is het kanaal langdurig geopend.

De acinaire cellen secreteren verschillende enzymen. Zymogenen (proteolytische pro-enzymen): trypsinogeen, chymotrypsinogeen, pro-elastase, proprotease, procarboxypeptidasen. Actieve enzymen: carboxyl ester lipase, amylase, lipase, RNAse, DNAse, colipase. Andere (niet-verteringsenzymen): o.a. trypsine-inhibitor. De zymogenen mogen nog niet actief worden in de pancreas (acute pancreatitis). Trypsinogeen wordt geactiveerd door enteropeptidase (brush border enzym duodenum) tot trypsine. Trypsine kan alle andere zymogenen, inclusief zichzelf, activeren.

Trypsinogeen bestaat uit 2 globulaire domeinen met Trypsin activating peptide (TAP), R122. Op TAP kan Ca en enterokinase/trypsine binden: omzetting trypsinogeen -> trypsine. Op R122 kan trypsine binden -> autolyse + verdere afbraak door chymotrypsine C (CTRC). De autolyse wordt geïnhibeerd door binding Ca. Serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK) inhibeert de activatie van trypsinogeen.



De pancreas verdedigt zich tegen autodigestie door pro-enzymen te stockeren in secretoire granules (die ondoorlaatbaar zijn voor enzymen), die pas in het duodenum geactiveerd worden. De secretoire granules bevatten ook enzyminhibitoren (SPINK1). Trypsine kan zichzelf afbreken (autolyse). De lage pH, lage concentratie van Ca2+ en de condensatie van de zymogenen in de granules limiteren de activiteit van de enzymen. Ductale cellen secreteren een grote hoeveelheid vocht die de enzymen ‘flushen’ uit de pancreaskanalen naar het duodenum. De hoge concentratie van HCO3- houdt de enzymen inactief in de afvoergangen (enzymen zijn enkel actief bij neutrale pH).

De pancreassecretie wordt gereguleerd door:

* CCK: I-cellen duodenum, gestimuleerd door vetten, peptonen en AZ in het lumen. Bindt CCKa R op acinaire cel en activeert PNS
* Secretine: S-cellen dunne darm, gestimuleerd door zuur (en vetten en gal in duodenum), HCO3- secretie
* ACh: PNS, bindt M3 R.

Tijdens de basale interdigestieve fase is er een lage constante productie van enzymen, gestimuleerd door PNS en CCK, geïnhibeerd door alfa-adrenerge tonus. Tijdens de digestieve fase is de secretie 5-20x hoger.

Cefale fase (CZS): zien, ruiken, proeven van eten -> signaal naar hersenen -> dorsale motor nucleus van NX -> stimulatie van maag via GRP (-> gastrine) en stimulatie van ductale en acinaire cellen via ACh (M3 R op acinaire en ductale cellen) -> HCO3- en enzymsecretie. Gastrische fase (eten in maag): stimulatie hersenen (cfr boven) + stimulatie G-cellen -> gastrine. Gastrine bindt CCKa R op acinaire cellen. Intestinale fase (voedsel in duodenum). Vet, eiwitten (aminozuren) -> stimulatie I-cellen (neuro-endocriene cellen duodenum) -> CCK vrijgave -> bindt CCKa R op acinaire cellen -> enzymsecretie + contractie galblaas. Zuur -> stimulatie S-cellen (neuro-endocriene cellen duodenum) -> secretine vrijgave -> bindt R thv ductale cellen -> HCO3- secretie. Vet, eiwitten -> stimulatie NX (vagovagaal effect) -> ACh -> acinaire en ductale cellen -> secretie enzymen en HCO3-.

Na maximale stimulatie zal door de vermindering van de zuur en vetinhoud minder secretine en CCK vrijgesteld worden. De vagale stimulatie valt weg. Somatostatine en polypeptide Y (PYY, gestimuleerd door vetten in distale dundarm) zullen de secretie dan inhiberen.

### Pathofysiologie pancreas

**Acute pancreatitis** is een acute beschadiging van de pancreas die leidt tot een inflammatoire respons. De etiologie is multiple: 2/3 van alle gevallen wordt veroorzaakt door alcoholmisbruik of biliaire pancreatitis. Pathofysiologisch zijn er twee belangrijke mechanismen: (1) obstructie d. van Wirsung of (2) directe toxische effecten op acinaire cellen. Bij obstructie is er geen outflow meer, waardoor de druk stijgt en acinaire cellen beschadigd worden. Wanneer de obstructie zich thv papil van Vater bevindt, is er ook reflux van gal in de d. van Wirsung -> gal wordt opgenomen in acinaire cellen -> IP3 stimulatie -> hoog Ca -> activatie zymogenen. Bij toxische pancreatitis is alcohol de voornaamste oorzaak: alcohol maakt de acinaire cellen gevoeliger voor CCK, waardoor er een hyperstimulatie optreedt. De inhibitie door SPINK en de autolyse van trypsine is niet voldoende, omdat de calciumconcentratie te hoog is. Volgende stap: inhibitie van de apicale secretie van de enzymen, terwijl de synthese verder blijft doorgaan. De vacuoles zullen ruptureren, waardoor actief trypsine vrijkomt en de acinaire cel beschadigt (autodigestie). Hierdoor treedt er mitochondriale dysfunctie op, basolaterale secretie en paracellulaire lek, waardoor enzymen zich verder in de pancreas verspreiden (watervalsysteem). De enzymen beschadigen ook de microcirculatie -> ischemie en verhoogde permeabiliteit -> oedeem. Er komen ROS en cytokines vrij: de lokale inflammatie verspreid zich en kan systemisch worden. De actieve pancreasenzymen, het slecht functioneren van de microcirculatie en de vrijmaking van een groot aantal inflammatoire mediatoren leidt tot de verdere beschadiging van de pancreas en pancreasnecrose. Systemische inflammatie leidt tot systemic inflammatory response syndrome (SIRS) met koorts, ademhalingsproblemen, nierfalen, lage bloeddruk / shock, hartfalen. Door beschadiging van de darmbarrière kunnen bacteriën uit het darmlumen transloceren naar de systemische circulatie.

Acinaire celschade -> lokale inflammatie -> SIRS -> multiple orgaanfalen (vnl hart, nieren, longen).

Andere oorzaken:

* Genetische afwijkingen:
  + Mucoviscidose: defect CFTR -> minder HCO3- en water in secretie -> indikking mucus -> geen flushing.
  + hereditaire pancreatitis: PRSS1 defect: snellere activatie/minder snelle inactivatie
  + familiale pancreatitis: SPINK1 defect -> enkel nog inhibitie door chymotrypsine C.
* Metabole oorzaken:
  + hypertriglycidemie (chylomicronen verstoppen vaten -> ischemie -> schade acinaire cellen, vrije vetzuren zijn toxisch voor acinaire cel)
  + hypercalcemie (neerslag -> obstructie ducti, activatie trypsine).
* Drug-induced
* Post-ERCP (Endoscopische Retrograde Cholangio Pancreaticografie):
  + injectie contrast onder hoge druk -> schade aan de ductus van Wirsung -> schade acinaire cellen -> acute pancreatitis.
  + mbv elektrocoagulatie de papil van Vater opensnijden -> coagulatienecrose -> (niet ernstige) acute pancreatitis.

**Chronische pancreatitis** is een permanente en irreversibele beschadiging van de pancreas met tekens van inflammatie die fibrose met calcificaties/stenen en vernauwingen en dilataties van pancreaskanaaltjes veroorzaakt en een immuun-gemedieerde vernietiging van de endocriene en exocriene pancreas.

Symptomen van chronische pancreatitis zijn pijn, exo- en endocriene pancreasinsufficiëntie. Exocriene pancreasinsufficiëntie leidt tot maldigestie en malabsorptie (vnl vetten en eiwitten) -> steatorree (vetten), azotorree (eiwitten), vermagering en amyotrofie en vitamine KADE + B12 tekort. Endocriene pancreasinsufficiëntie leidt tot diabetes.

Diagnose: directe test (meten secreties) en indirecte tests: opsporen elastase/chymotrypsine in stoelgang, hoeveelheid vet in stoelgang en C13 MTG ademtest (C13 gemerkte vetten).

Etiologie: roken, alcoholmisbruik, genetische factoren (PRSS1, SPINK, CFTR mutaties), obstructie, auto-immune IgG4 pancreatitis en idiopatisch. Pathofysiologisch: schade -> poging tot herstel. Er zijn 2 complementaire theorieën. Ductale obstructie theorie: pancreassappen zijn rijk aan eiwitten: plugvorming -> verkalking -> obstructie. Alcohol verhoogt de gevoeligheid van acinaire cellen voor CCK, waardoor de enzymsecretie toeneemt, wat de plugvorming verergert. Acinaire theorie: vb. alcohol (beschadigt de acinaire cellen rechtsreeks en activeert pancreas stellaat cellen). Two-hit theorie: combi + herhaaldelijke necrose leidt tot periductale fibrose.

Drie belangrijke elementen spelen een rol bij de ontwikkeling van irreversibele beschadiging bij chronische pancreatitis door alcohol:

1. Beschadiging acinaire cel door alcohol en zijn metabolieten: acetaldehyde, cholesterolesters en vetzuurethylesters. Brengen schade aan cellulaire organellen met destabilisatie van lysosomen en zymogeengranulen en afwijking ter hoogte van de activatie en deactivatie van trypsinogeen.
2. Activatie van pancreas stellaat cellen (PSC) door toxines, cytokines en ROS => myofibroblasten: verhoogde productie en afzetting van ECM eiwitten (vnl collageen).
3. Vorming proteïne plugs in de ductuli

**Mucoviscidose** veroorzaakt thv de pancreas: chronische pancreatitis met belangrijke fibrose en pancreasinsufficiëntie; thv longen: recidiverende longinfecties met destructie van longweefsel; thv lever: geobstrueerde galwegen, wat kan leiden tot cirrose. Diagnose wordt gesteld adhv verhoogd Cl in zweet (Cl wordt gereabsorbeerd door CFTR in zweetklieren).

# Vertering en absorptie

## Water- en elektrolyten transport

Het grootste deel van het vocht wordt opgenomen thv (hoog) dunne darm. De thight-junctions worden thighter naar distaal toe, dus hoe minder makkelijk water getransporteerd wordt. De dikke darm kan toch nog 1400ml absorberen (vd 1500ml die nog restte) => 100ml vocht blijft in stoelgang. Het colon heeft een grote reservecapaciteit: tot 5L vocht per dag absorberen. Dus iets meer drinken zal geen verandering geven aan de hoeveelheid water in de stoelgang. De dunne darm heeft villi (uitstulpingen), de dikke darm heeft crypten (instulpingen).

**Watertransport** verloopt volgens de osmotische gradiënt, paracellulair (thight-junctions) en transcellulair (aquaporines).

Na/K ATPase basolateraal: lage interne [Na] -> **opname Na** uit lumen via:

* Na-kanalen (gestimuleerd door aldosteron)
* Na/glucose (SGLT1) en Na+/aminozuren co-transport: belangrijkste mechanisme voor postprandiale Na-absorptie, is sec actief en wordt niet geïnhibeerd door cAMP of Ca (wordt niet aangetast bij secretoire diarree).
* Na/H antiporter (NHE) en Cl/HCO3- antiporter: belangrijkste mechanisme voor interdigestieve Na- en Cl-absorptie, worden geïnhibeerd door cAMP en cGMP. VIP en prostaglandines activeren AC -> cAMP -> PKA -> fosfoylatie kanalen (idem cGMP).

**Cl-absorptie**

* Voltage-dependente Cl- absorptie: paracellulair of transcellulair, passief volgens elektrochemische gradiënt (gemaakt door Na+)
* Elektroneutrale Cl/HCO3- exchange
* Parallelle Na+/H+ en Cl-/HCO3 exchange: interdigestieve periode

**Cl-secretie** (na opname via N/K/Cl cotransport basolat) via apicale Cl-kanalen (CFTR en calcium-afhankelijke): elektrogeen, geregeld door cAMP, cGMP en Ca2+, gestimuleerd door ACh, bacteriële exotoxines, hormonen, histamine uit mastcellen en laxativa. Secretoire diarree -> hypochloremie.

**K+ absorptie en secretie**:

* Passieve K+ absorptie (jejunum, ileum): paracellulair samen het watertransport (solvent drag).
* Actieve K+ absorptie (distale colon): apicale H+/K+ pomp.
* Passieve K+ secretie (colon): paracellulair, belangrijkste mechanisme
* Actieve K+ secretie (colon): K+ kanalen: activatie door VIP, serotonine en cholera enterotoxine -> cAMP en Ca2+. Sec actief (verbruik energie door basolaterale Na+/K+ pomp en Na+/K+/Cl- cotransporter).

Extracellulaire mediators:

* Secretagogen:
  + Bacteriële enterotoxines: Cholera, E. Coli, Clostridium difficile
  + Hormonen en neurotransmitters: VIP, ACh, serotonine
  + Immuuncel producten: histamine, prostaglandines
  + Laxatieven: galzuren
* Absorbogogen: alfa-adrenerge agonisten, aldosteron, SST

-> activeren intracelluliare mediatoren: second messengers: cyclic nucleotides, Ca2+

SST, NE inhiberen cyclasen. VIP, prostaglandines stimuleren cyclasen.

ACh, substantie P stimuleren calcium vrijgave.

## Opname en vertering van voedsel

Voedingsstoffen dienen als energiebron, bouwstoffen en metabole functies. > 95% van ingenomen vetten, suikers en eiwitten wordt opgenomen na vertering. Specifieke plaats van opname: koolhydraten, proteïnen en lipiden in de dunne darm (vnl duodenum): calcium, foliumzuur, ijzer in het duodenum (calcium over hele dunne darm), galzuren vnl in terminale ileum, cobalamine (vitB12) in het ileum.

### Koolhydraten

De vertering van koolhydraten verloopt in 2 fasen: luminale hydrolyse (alfa-amylase uit vnl pancreas) en membraandigestie (brush border disaccharidasen in dunne darm). Alfa-amylase breekt alfa-1-4 binding -> maltose, maltriose, alfa-limit dextrines, oligosacchariden. Deze worden afgebroken door de brush border enzymen (lactase, maltase, sucrase en isomaltase) tot monosacchariden.

De monosacchariden worden vervolgens apicaal opgenomen: glucose en galactose door Na/glucose Transporter SGLT 1 en fructose via gefaciliteerde diffusie via GLUT5. Basolateraal worden de 3 monosacchariden uitgescheiden door gefaciliteerde diffusie via GLUT2, voor fructose ook GLUT5.

### Eiwitten

Dagelijkse inname via voeding: 70-100 g, aanbevolen hoeveelheid: 0.75-1 g/kg/d. Endogene proteïnen van secreties 20-30g/d (speeksel, maag, pancreas, gal) en van afschilfering van cellen 30g/d. 10 -15% wordt als energie gebruikt.

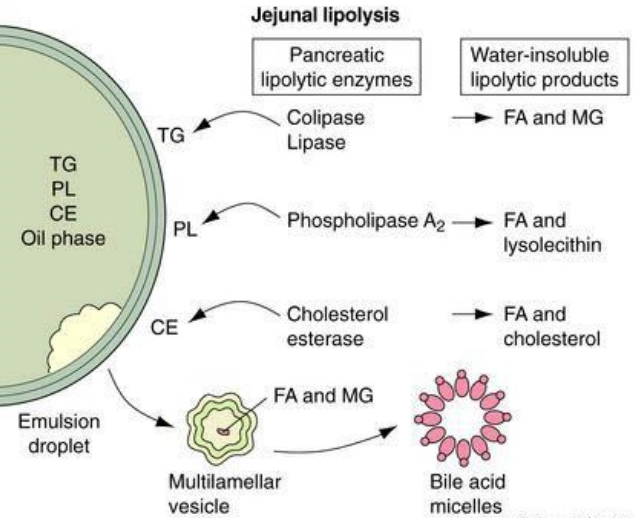
De vertering gebeurt luminaal, door pepsinogeen en pancreas proteasen (pro-enzymen, geactiveerd in lumen) tot AZ en peptiden. Endopeptidasen breken eiwitten af tot peptiden van 2-6 AZ, exopeptidasen knippen telkens 1 AZ af. Brush border peptidasen breken de peptiden (max 4 AZ) verder af tot AZ.

Apicaal worden tri- en dipeptiden opgenomen via cotransport met H+: PEP T1. In de cel worden deze peptiden verder afgebroken tot AZ door peptidasen. Apicaal worden AZ opgenomen via Na/AZ cotransport. Basolateraal worden AZ getransporteerd via minstens 5 transporters (3 voor excretie, 2 voor opname).

### Vetten

Westers dieet: 100 g/d, levert 40% van energiebehoefte. Endogeen vet: gal (fosfolipiden, cholesterol), celafschilfering en bacteriën.

De vertering van vetten gebeurt vnl in het proximale 2/3 van het jejunum en in de maag, in verschillende stappen: mechanische verkleining (kauwen + “mixerfunctie” v/d maag), chemische digestie (hydrolyse door lipasen (linguaal, gastrisch, pancreatisch)) en diffusie naar de “unstirred layer” en de enterocyt -> opname -> opnieuw synthese in enterocyt.

Maag: lipolyse triglyceriden (TG -> DG + VVZ) door maaglipase (bij lage pH actief) en vorming emulsiedruppels, gestabiliseerd door fosfolipiden. Jejunum: emulsiedruppels (TG, DG, cholesterol met een mantel van PL, MG, VVZ en galzouten) worden bewerkt door pancreatisch lipase (enkel met co-lipase en bij neutrale pH): TG -> MG + VVZ. Phospholipase A2 (PLA2) (PL -> lysolecithine + VVZ) en cholesterol esterase (cholesterolester -> cholesterol + VVZ) werken ook in op de emulsiedruppels. Galzouten vormen micellen en nemen MG, VVZ, cholesterol en lysolecithine op -> gemengde micellen (wateroplosbaar). Kleine druppeltjes (uni- en multilammelair) splitsen af van emulsiedruppels en worden opgenomen door enterocyten.

Een unstirred water layer (stabiel waterlaagje) bedekt darmepitheel en is licht zuur (VVZ in niet-gedissocieerde vorm). Korte en middellange VZ, glycerol, PL en MG kunnen opgenomen worden; lange keten VZ, cholesterol, PL, MG kunnen enkel opgenomen worden als in hoge concentratie aanwezig: dit is het geval wanneer vrijgemaakt door micellen die tot aan de brush border gediffundeerd zijn.

Intracellulair worden in het SER: VVZ + CoA -> AcetylCo. AcetylCo + MG -> DG -> TG. AcetylCo + Cholesterol -> cholesterolesters. AcetylCo + Lysolecithine -> Lecithine. Deze producten worden in GA omgezet (na toevoeging glycoproteïnen) tot VLDL en chylomicronen. Chylomicronen en VDL worden uitgescheiden naar lymfevaten (niet naar bloed), om uiteindelijk thv thorax te draineren in grote bloedvaten. Glycerol, korte ketens van vetzuren, medium chain FA kunnen zonder dat ze terug helemaal in elkaar gezet worden, in bloed uitgescheiden worden.

### Vitaminen

Vetoplosbare vitaminen worden opgenomen via diffusie. Wateroplosbare vitaminen worden opgenomen via diffusie of gefaciliteerde diffusie. Vit B12 is een uitzondering. Vit B12 gebonden aan voedsel komt in de maag vrij door de inwerking van HCl. Het bindt aan proteïne R (uit speeksel) en gaat verder naar duodenum: trypsine splitst eiwit R terug af. B12 bindt dan aan IF (intrinsic factor uit maag, pariëtale cellen) en het complex gaat naar ileum. Het comp lex wordt opgenomen in de enterocyt en IF wordt afgesplitst. B12 wordt uitgescheiden en bindt in bloed aan transcobalamine -> lever.

Vit B12 deficiëntie kan door dieet, atrofische gastritis/gastrectomie, pancreasinsufficiëntie, ileumpathologie (vb. ziekte van Crohn) of bacteriële overgroei (gebruiken vit B12 op). De diagnose kan gesteld worden adhv de Shilling test (vnl vroeger):

* IV B12 geven om voorraad aan te vullen (te veel w uitgescheiden in urine).
* Gemerkt B12 innemen per os (mond) -> Urine meten: vit B12 verschijnt in urine want voorraad is aangevuld.
  + Urine positief (uitscheiding): het tekort lag aan het dieet van de pt.
  + Urine negatief (geen uitscheiding): het tekort lag aan absorptieprobleem. -> verder oz
* IF gebonden B12 innemen -> Urine meten.
  + +: gastrisch probleem (bv atrofische gastritis met vernietiging pariëtale cellen).
  + – of laag: bact overgroei of ileum probleem.
* Antibiotica kuur -> Test opnieuw
  + +: bact overgroei was oorzaak.
  + Laag: pancreas en ileum onderzoeken (beeldvorming).

### Calcium

Transport verloopt (1) paracellulair (dunne darm) en (2) via Ca-kanalen (duodenum). Vit D zorgt voor toename synthese van apicale Ca-kanalen, calbindine en basolaterale transporters (Ca/H+ en Na/Ca antiporter). Calindine bindt Ca meteen na opname in enterocyt, waardoor vrije Ca concentratie laag blijft. Calbindine vervoert Ca naar basolateraal, waar het via Ca/H+ of Na/Ca antiporters naar interstitium wordt gevoerd.

### Ijzer

Dagelijkse behoefte Fe is 10/15 mg voor man/vrouw. In vlees en vis (heem Fe), minder in groenten en fruit (non-heem Fe). De absorptie van Fe2+ gebeurt uitsluitend in het duodenum, via dimetaal transporter (DMT1): Fe/H cotransporter. Fe3+ moet dus eerst gereduceerd worden tot Fe2+ door Dcytb (ferric reductase). Aan basolaterale zijde van enterocyt wordt Fe2+ uitgescheiden via ferroportine, haepestin helpt hierbij. In bloed bindt Fe2+ transferrine -> hepatocyten en macrofagen: opname ijzer (als ferritine). Opgenomen ijzer blijft in het lichaam, enkel excretie via bloedverlies of afschilfering van enterocyten. Wanneer er voldoende ijzer is opgenomen thv hepatocyt: hepcidine -> bloed -> inhibeert ferroportine thv enterocyten, hepatocyten en macrofagen. Bij tekort worden DMT1, Dcytb en ferroportin opgereguleerd, waardoor de opname van Fe vergemakkelijkt.

## Malabsorptiesyndroom

Maldigestie is een probleem met afbraak. Malabsorptie is een probleem met opname. Klinisch wordt geen verschil gemaakt. Oorzaken kunnen afwijkingen ter hoogte van de maag, lever, dunne darm, galwegen, pancreas of extra-intestinaal zijn.

**Vetmalabsorptie**: Door een defect in mixen (snelle maaglediging of resecties, abnormaal snelle darmperistaltiek), in emulsifiëring (galzouten tekort (synthese, verlies, deconjugatie) of slechte werking (zure pH)), in lipolyse (tekort aan lipase/co-lipase (chronische pancreatitis/resectie,…), lage pH in duodenum), in absorptie (mucosale atrofie, inflammatie, darmresecties), in aanmaak/transport chylomicronen (congenitale afwijkingen, tumoren).

Defect in galzouten door verminderde synthese en/of secretie (lever/galwegaandoening), door intestinaal verlies (ileumaandoening), door luminale deconjugatie van galzuren (SIBO: small intestinal bacterial overgrowth) of door lage luminale pH.

**Malabsorptie eiwitten**: Door een defect in luminale proteolyse (maagresectie, pancreasinsufficiëntie, enterokinase deficiëntie) of een defect in brush border hydrolyse en in opname (mucosale atrofie/inflammatie, dundarmresecties, specifieke AZ transport defecten).

**Malabsorptie suikers**: Door een defect in luminale hydrolyse (ernstige pancreasinsufficiëntie) of in brush border hydrolyse en in opname (mucosale atrofie (coeliakie), inflammatie (Crohn), uitgebreide dundarmresecties).

**Malabsorptie galzouten**: Door resectie ileum -> galzouten in colon. Als <100 cm resectie: irritatie colon -> secretoire diarree. Als >100 cm resectie: tekort in de galzout pool -> malabsorptie van vetten.

### Gluten intolerantie = coeliakie

Immuunafwijking uitgelokt door een omgevingsfactor, gliadine, bij genetisch voorbeschikte personen (HLA-DQ2 of DQ8). Gluten is eiwit aanwezig in granen; bij afbraak komt gliadine vrij. Bij kinderen: diarree, vermagering en groeiachterstand. Bij volwassenen: pijn, opgezet abdomen en malabsorptie (Fe, Ca, vit D, vit A, vit K, vit B, hypoproteinemie…).

Tijdens infecties of bij verhoogde permeabiliteit komt gliadine in de lamina propria, waar het gedeamineerd wordt door transglutaminase. Ze kunnen vervolgens reageren met HLA-DQ2 of -DQ8 op APCs -> activatie CD4+ T-cellen -> cytokines -> activatie B-cellen (antigliadin, antitissue transglutaminase Abs) + schade slijmvlies, atrofie van villi, crypt hyperplasie, intra-epitheliale lymfocytose (door IL-15).

Diagnose wordt gesteld adhv serologische tests (anti-gliadine, anti-tissue transglutaminase), genetische testing (HLA DQ2 of DQ8), biopt (atrofie villi en toename intra-epitheliale lymfocyten), opsporen deficiënties.

### Lactose intolerantie

Door een lactase deficiëntie -> lactose wordt dan afgebroken door bacteriën in het colon -> gasproductie (H+ en methaan -> opgeblazen, krampen) + osmotische diarree (lactose trekt water mee). Diagnose adhv lactose ademtest (trage stijging, want pas in colon).

### Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)

Abnormaal grote hoeveelheid bacteriën in dundarm door anatomische abnormaliteiten (waar geen enzymen meer passeren -> bacteriën groeien), afwijkingen in motiliteit, verminderde zuursecretie maag, abnormale connectie tussen colon en dunne darm. Gevolg: malabsorptie vet (deconjugatie galzouten), eiwitten (beschadiging mucosa: enterokinase tekort), suikers (beschadiging mucosa: disaccharidase tekort) en verbruik vit B12. Diagnose adhv H2 ademtest (snelle stijging, want al in dd).

### Malabsorptie na heelkunde

GASTRECTOMIE

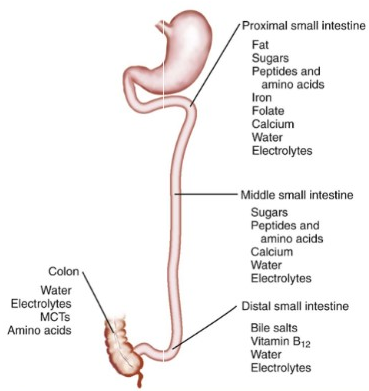
Vetmalabsorptie en vetoplosbare vit, vit B12 tekort (IF en HCl tekort), eiwit-, ijzer- (HCl tekort) en calcium (vit D tekort) malabsorptie.

Bariatrische heelkunde:

* Gastric banding: eten w mondjesmaats doorgelaten. Vnl goed voor grote volume-eters -> zal nt meer mogelijk zijn nu). Dit is nt handig bij mensen die veel snoepen (passeert makkelijk).
* Gastric sleeve: stuk maag w afgesneden en verwijderd -> kleiner volume -> minder eten + hormonen zoals ghreline (hongerhormoon, fundus) worden weggenomen.
* Gastric bypass: combi van restrictieve heelkunde en malabsorptie heelkunde. Stuk maag w afgeniet en verbonden met distale dundarm -> volumeverkleining + minder absorptie (voedsel komt pas veel later in contact met enzymen).

SHORT BOWEL SYNDROOM

Na resectie van groot deel dundarm, afhankelijk van plaats resectie.



## Diarree

> 3 stoelgangen/d of > 200g/d. Symptoom, geen ziekte. Pathofysiologisch 3 categorieën.

**Secretoir**: probleem met elektrolytentransport door verhoogde stimuli uit lumen/subepitheliale ruimte/circulatie -> stimulatie Cl- of HCO3- secretie en/of inhibitie Na+ absorptie. Kan leiden tot liters diarree per dag -> snelle dehydratatie. Infusen toedienen om vocht te behouden OF sportdrank geven (Na en glc in goede osmolariteit) -> Na/glc cotransport (wordt niet geinhibeerd door cAMP).

**Osmotisch**: osmotisch actieve bestanddelen (anionen, kationen, alcohol, suikers) in lumen. Diarree stopt bij stop inname.

**Complexe**: secretoir + osmotisch. Vb. IBD: schade darm (-> malabsorptie) + inflammatie (-> secretie Cl) + exsudaat van beschadigde darmwand.

Klinisch maakt men een onderscheid in acuut vs. chronisch, vet vs. waterig vs. inflammatoir (mucus, bloed, witte bloedcellen in faeces), high vs. low volume.

# GI immunologie en microbiota

Er is een gebalanceerde immuunrespons nodig om enkel de pathogenen te verwijderen en de ‘goede’ bacteriën aanwezig in de GI tract te behouden. Gecontroleerde fysiologische inflammatie met orale tolerantie (actieve, antigen-specifieke non-respons op oraal ingenomen antigenen). Wanneer dit verstoord is, leidt het tot ziekte: voedselallergie. 3 verdedigingssystemen.

Niet-specifieke barrière: HCl, HCO3-, verteringsenzymen, gal, antimicrobiële peptiden (Paneth cellen): defensine, lysozyme -> afbraak bacteriën. Mucine (goblet cellen) -> mucuslaag over epitheel, epitheelcellen hebben tight junctions -> lage permeabiliteit, snelle hernieuwing van epitheel (stamcellen), peristaltiek -> zo snel mogelijk buiten.

Innate IS: MAMPs worden herkend door PRRs op intestinale epitheelcellen (iEC), DC en Paneth cellen -> signaaltransductie -> respons: anti-microbiële peptiden. TLR4 bindt LPS, TLR2 bindt peptidoglycanen en lipoproteïnen, TLR5 bindt flagelline.

Adaptive IS: Pathogenen kunnen op verschillende manieren door de darmwand dringen: via M-cel -> PP of LP, via dendrieten van DC (voelen in lumen) of via iEC. Wanneer pathogenen/antigenen doordringen tot in de lamina propria, worden ze opgenomen door DC (-> mesenteriale lymfeknopen en PP) of door DC, macrofagen en B-cellen in de Peyerse platen (PP). De Peyerse platen zijn intestinale lymfefollikels gelegen juist onder epitheel en bevatten DC, macrofagen, T- en B-cellen. DC presenteren Ag aan T-cellen.

Het immuunsysteem kan het verschil tussen goede en slechte bacteriën maken door kleine verschillen in MAMPs: slechte MAMPs werken agonistisch, goede werken antagonistisch. Slechte bacteriën hebben een grotere concentratie van MAMPs en een combinatie van verschillende MAMPs. Goede bacteriën zitten in de mucuslaag, pathogenen zitten intracellulair of in de LP.

Binnenste mucuslaag is stevig en vast met hoge concentratie IgA, defensines. Buitenste laag is minder vast met lagere concentratie IgA, defensines. O2-gradient (hoogst tegen epitheel).

Microbiota = microflora = normale flora: zitten op de huid, longen, genitale en urinaire tractus en spijsverteringsstelsel (vnl colon). Voor de geboorte: steriele darmen en huid -> infectie bij geboorte. Gedurende 1e levensjaar neemt aantal en verscheidenheid toe. Na 1e levensjaar blijft aantal stabiel, maar gaat samenstelling variëren (en zo leiden tot afwijkingen). Het kernmicrobioom is stabiel en kan worden uitgebreid bij contact, waardoor de diversiteit toeneemt. Lage diversiteit -> pathologische bacteriën nemen de overhand. Selectie van goede darmflora gebeurt door de verdedigingsmechanismen van de gastheer. Het lichaam leeft in symbiose met de darmflora: produceren vit K, verteren polysacchariden en nemen plaats in van pathogenen.

Dysbiose tussen darmflora en lichaam treedt op bij ziekte: IBD, necrotiserende enterocolitis, IBS; metabool syndroom, diabetes, obesitas; MS, RA, asthma, fibromyalgia. Men kan tussenkomen door dieet verandering, pre- en probiotica (AB geassocieerde diarree) en stoelgangtransplantatie (vnl voor clostridium difficile geassocieerde diarree).

Microben scheiden immunomodulines uit die pro- (IFN-gamma, IL17, IL23) en anti-inflammatoir (TGF beta) werken.

Bij schade darmflora -> toedienen: probiotica (nieuwe bacteriën), prebiotica (“meststoffen”) of bacteriotherapie (flora gezond persoon -> ziek persoon). Probiotica produceren bactericide stoffen (bacterie dodend), hebben een anti-toxine effect en verlagen pH en pathogen-binding thv het lumen. Thv het epitheel: stimulatie mucine, defensine, versterken tight-junctions.

## IBS: irritable bowels syndrome = prikkelbaar darm syndroom = spastisch colon

Sommige bacterien maken metabolieten aan -> iEC gaan meer 5-HT aanmaken -> opname -> effect via stimulatie van myogene neuronen en gut motility thv dunne darm (versnelde/vertraagde transit).

## Voedselallergie

Immuun-gemedieerde reactie op voedsel (bestanddeel). Normaal worden voedsel Ag afgebroken tot AZ, maar soms geraken de Ag door het epitheel. De Ag worden dan gepresenteerd aan Th en Treg -> IgA en IgG secretie (bescherming) en downregulatie systemische T cel respons => tolerantie. Soms kan er echter toch reactie optreden: IgE geassocieerde ziekte: B-cellen maken IgE aan -> binden op mastcellen. Bij binding voedselAg -> allergische reactie (histamine). Niet-IgE gemedieerde afwijking: APC zullen T-cellen activeren -> TNFalfa, IL5, IL4 -> systemische respons.

## IBD: Inflammatory Bowel Disease

IBD is een verzamelnaam voor twee chronisch inflammatoire aandoeningen van de darm: ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa (Rectocolitis Ulcerohemorragica, RCUH).

De ziekte van Crohn tast de volledige GI tract segmenteel (discontinu) aan, vnl ileum-colon en wordt gekenmerkt door transmurale inflammatie die leidt tot diepere beschadiging met fistels, stricturen en abcessen.

RCUH tast het colon continu aan (uitbreiding van anus naar proximaal) en wordt gekenmerkt door een inflammatie beperkt tot de mucosa.

De oorzaak van IBD is een abnormale inflammatoire respons op intestinale bacteriën bij genetisch voorbeschikte personen; interacties met vele niet-genetische factoren (dieet, AB, intestinale kolonisatie). Sommige genen voor beide ziektes -> indeterminante colitis (kenmerken van beide, geen zekere diagnose). Er is geen eenduidige bacterie gevonden die IBD veroorzaakt; eerder onevenwicht in microbioom, minder diversiteit.

Onderbreking van mucus- en epitheellaag, verhoogde permeabiliteit, dysfunctie van tight-junctions, adhesie van bacteriën aan epitheel -> meer bacteriën in LP => infiltratie van leukocyten: meer TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1beta, IL-6, IL-23, chemokines. Verstoorde balans tussen Treg en Th. Infiltratie en expansie van B- en CD4+ T cellen (vnl pro-inflam): cytokines, chemokines -> bijkomende rekrutering van inflammatoire cellen uit de circulatie. Onevenwicht tussen pro- en anti-inflammatoire fenomenen.

Integrine alfa4 beta7 (expressie op T cellen) -> gut homing. => target voor behandeling.

# Regulatie voedselinname

Voedsel nodig voor energie, bouwstoffen en metabole functies.

**Verzadigdheid** (Satiation): proces dat aangeeft dat de eetfase naar zijn einde loopt -> doet u stoppen met eten.

**Verzadiging** (Satiety): toestand waarin niet gegeten wordt als gevolg van vorige maaltijd -> regelt de frequentie van maaltijden.

**Honger**: verzadigingsfase is voorbij: start van de eetfase.

CZS: Hypothalamus integreert en beantwoordt perifere signalen (hormonen, vagus) en rechtstreekse signalen (cognitief, visueel…). Twee belangrijke centra. **Verzadigingscentrum** in de Ventromediale kern: stimulatie -> verzadigingsgevoel, ablatie -> hyperfagie. **Hongercentrum** in de Laterale kern: stimulatie -> honger, ablatie -> afagie.

Perifeer: GI hormonen:

* Distentie GI tract (stretch R) -> vagus -> stimulatie verzadigingscentrum en inhibitie hongercentrum
* Ghreline (maagfundus en dd): via bloed of n Vagus -> stimulatie hongercentrum, HCl secretie en GI motiliteit. Enige circulerende orexigeen.
* CCK (I-cellen dd/jejunum, in aanw vetten/eiwitten) -> stimulatie verzadigingscentrum en inhibitie hongercentrum en vertraging maaglediging. Vermindering voedselinname, niet frequentie.
* GLP-1 (L-cellen ileum/colon) -> stimulatie verzadigingscentrum, vertraging maaglediging, stimuleert glucose-geïnduceerde insuline secretie
* PYY (L-cellen ileum/colon). GLP-1 en PYY = neg feedback syst (ileal brake).
* Insuline (pancreas) -> daling glycemie -> hypothalamus: hongercentrum
* Enterostatine en Amyline (pancreas)
* Leptine (adipocyten/maag) -> inhibitie hongercentrum, stimulatie verzadigingscentrum, modulerende effecten: leptine R op vagus -> versterkt effect CCK; leptine R op L-cellen -> secretie GLP-1. Evenredig met totale lichaamsvet.

Glucose: stijging insuline

* Hypoglycemie -> stimulatie hongercentrum
* Opstapeling vetten in adopocyten -> leptine -> inhibitie hongercentrum en stimulatie verzadigingscentrum op lange termijn.

Verzadigingseffecten.

* Pre-absorptie effecten: uitzetting van de maag, snelheid van maag lediging, vrijzetting van verzadigingshormonen zoals CCK uit het duodenum
* Post-absorptie effecten: gevolg van metabolieten na absorptie door de darm (in bloed). glucose en aminozuren.

Grootste verzadigingseffect: hoog eiwitgehalte (hongergevoel uitgesteld), traag verteerbare koolhydraten (lagere glycemiepiek -> lagere insulinepiek), laag vetgehalte (minder effect op verzadiging) en hoog vezelgehalte (verhogen verzadiging).

Energiereserves: 35% fuel (vetten, eiwitten, suikers), rest water en mineralen. Grootste deel is vet: hiermee kunnen we lang leven.

## Vasten

Kortdurend (dagen-weken): spieren (ook hart) schakelen over op FFA en ketonen, glucose wordt vrijgemaakt uit reserves (glycogenolyse, gluconeogenese, lipolyse -> glycerol -> glc) voor hersenen, RBC, WBC, bijniermerg.

Langdurig vasten (60-70d): daling energieverbruik (lagere kerntemp, slaap, verminderde spieractiviteit, gedaalde BD en hartritme), minder nood aan glucose (hersenmetabolisme gaat over op ketonlichamen) en grootste deel energie komt uit vet.

3 fasen:

* Post-absorptie fase: glc, glycogenolyse
* Gluconeogenese fase (na minder dan een dag): lipolyse (vetten en ketonen), gluconeogenese (eiwitten -> glucose voor CNS)
* Proteïne conservatie fase: CNS schakelt over op vetmetabolisme

Hormonale aanpassingen tijdens vasten:

* Catabole hormonen
  + Catecholamines (epinefrine): kortdurende stijging (bevorderen glycogenolyse en gluconeogenese in lever + inhibitie van insuline secretie en glucose uptake perifeer + stimulatie van lipolyse in adipocyten en vrijmaking AZ uit spier)
  + Glucocorticoiden dalen -> minder proteïne synthese (meer afbraak) + meer lipolyse
* Anabole hormonen: ratio insuline/glucagon dealt met factor 10 -> vnl glucagon effecten
  + Insuline: opslag van glucose (glycogenese), inhibitie van gluconeogenese en glycogenolyse, sterke inhibitie van lipolyse, stimulatie van eiwitsynthese
  + Glucagon: stimulatie van gluconeogenese, glycogenolyse, proteolyse, en lipolyse -> voorkomen van hypoglycemie

Water en elektrolyten: Initieel toename van diurese en Na+ excretie door excretie van ketonen in urine. Later dehydratatie -> verminderd circulerend volume en toename osmolaliteit -> Aldosteron en ADH stijgen -> Water en Na+ retentie.

Refeeding syndrome: langdurig ondervoed -> plots veel voedsel. Insuline laag, glucagon hoog, eiwitten, vetten, spieren verbruikt, tekort aan vitaminen en elektrolyten en retentie water en zout. Eten: insuline/glucagon ratio keert om (vnl bij suikers): glc w opgenomen samen met K, Mg, PO4 en thiamine (vit B1) nodig -> synthese eiwit en glycogeen synthese -> probleem: hypokalimie, hypomagnesimie, hypofosfatemie en tekort aan vit B1 en water en zout retentie -> oedeem. Levensbedreigende tekorten van K, Mg, PO4: ritmestoornissen. Vit B1 tekort -> neurologische implicaties.

## Obesitas

Energie inname is langdurig groter dan energie verbruik -> teveel wordt vet . BMI >30 kg/m2.

Hyperplastische obestitas: toename van het aantal adipocyten. In de eerste levensjaren, blijft nadien ongeveer constant. Reageert meestal minder goed op dieet.

Hypertrofische obesitas: toename in grootte van de adipocyten. Volwassen leeftijd, frequent geassocieerd aan andere metabole aandoeningen (diabetes). Reageert wel op dieet en fysische inspanningen.

# Lever

2de grootste orgaan (op huid na), 2-5% van het lichaamsgewicht. Het krijgt een dubbele bloedvoorziening (V. porta en A. hepatica). Het bestaat uit zeshoekige portavelden met portale traides en een centrale vene. Sinusoïden lopen van de portale triades naar de centrale venen. Tussen het gefenestreerd endotheel en de hepatocyten, ligt de ruimte van Disse met Kupffer cellen en stellate cellen. Hepatocyten verzorgen de galsynthese, eiwitsynthese, glucose en lipidenmetabolisme en homeostase, metabolisatie (afbraak/activatie) van medicatie en toxines. Kupffer cellen fagocyteren partikels/bacteriën uit bloed (V. Porta) en secreteren inflammatoire mediatoren. Stellaatcellen verzorgen de opslag van vit A en vetoplosbare vitamines, reguleren de bloed flow en spelen een centrale rol in fibrogenese. De lever is dus een stapelingsplaats, verzorgt de synthese van eiwitten, glucose, cholesterol en vetzuren, de biotransformatie van endogene en exogene substanties, omzetting van hormonen en vitamines, de galproductie (eliminatie endo- en exogene stoffen en verbetering vertering vetten) en het heeft een filterfunctie.

De metabolisatie van stoffen gebeurt in 4 stappen:

* Opname over de basolaterale membraan: via diffusie of kanalen: OATP (Organic Anion Transporter Protein, oa. Bilirubine), NTCP (Natrium Taurinecholaat Cotransporter Protein, galzouten), OCTP (Organic CationTransporter Protein, oa. Medicaties).
* Transport van het materiaal in de cel
* Biotransformatie: intracellulaire chemische verandering of degradatie van de substantie:
  + Fase I: meer polair maken: hydroxylatie (ER, cytochromen) of dealkylatie, dehalogenatie
  + Fase II: conjugatie (nog meer polair): glucuronidatie, sulfatie, methylatie, acetylatie
    - Glucuronidatie: uridine difosfaat glucuronosyl transferasen (UGTs)
    - Sulfatie: sulfotransferasen
    - Gluthation (glutamine-cysteine-glycine): gluthationtransferasen
* Excretie
  + naar gal over de apicale (canaliculaire) membraan: ATP-afhankelijk.
    - BSEP (Bile Salt Export Pump): excretie van galzouten (geconjugeerd met taurine of glycine).
    - MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein): organische anionen, galzouten (geconjugeerd met glucuronaat/sulfaat).
    - MDR (Multidrug resistance protein): excretie van organische kationen (medicaties), fosfolipiden
  + naar bloed over de basolaterale membraan: MRP 3, 4, 5. Meer wnr cholestase

Galzuren en galzouten worden in hepatocyten uit cholesterol gemaakt: hydroxylatie -> primaire galzuren. Deze gaan via gal naar de darm, waar ze worden omgevormd door darmbacteriën met dehydroxylase tot secundaire galzuren. Deze worden opgenomen thv darm -> portale vene -> lever: conjugatie reactie met taurine of glycine -> galzouten. Niet-geconjugeerde galzuren kunnen diffunderen in de hepatocyt, geconjugeerde galzuren worden via NTCP (natrium taurinecholaat cotransporter) getransporteert. Circulerende pool van 3g, 12-36g/d nodig dus pool moet meerdere keren per dag circuleren, deel gaat verloren in stoelgang.

Indirect bilirubine is een afbraakproduct van Hb (RBC), is in bloed gebonden aan albumine. Thv de sinusoïden in de lever komt het vrij -> via OATP opname in hepatocyt. Lever conjugeert bilirubine met 2x glucuronide (UDPGA) mbv UDP glucuronosyltransferase (in SER) -> bilirubinediglucuronide (direct billirbie). (Reactie van vanden Bergh.) Dit wordt uitgescheiden via apicale membraan via MRP2 naar gal (tenzij probleem -> via MRP3 naar bloed). Gal -> na maaltijd in darm -> glucuronzuur afgesplitst door bacteriën en verwerkt tot urobilinogeen (kleurloos). Deel wordt opgenomen in dd (terwijl de rest doorgaat), hiervan doet een deel de enteroepathische urobilliogeen cyclus en een ander deel gaat naar nieren: geel urobilline. Het deel dat in de darm bleef wordt door intestinale bacteriën verwerkt tot bruin sterocobilline.

De galblaas is het reservoir voor geconcentreerde gal. Op moment van maaltijden contraheert de galblaas en relaxeert de sfincter van Oddi oiv CCK -> gal in het duodenum. PNS (Vagus) ook zwakke contractie GB (Ach) + relaxatie sfincter van Oddi (VIP). Somatostatine en NE -> inhibitie.

Levertests

* Laboratoriumparameters:
  + Etiologie opzoeken (genetische tests, Igs…)
  + Common Serum Liver Chemistry Tests
    - Hepatocellulaire schade: ALT (Alanine aminotransferase: cytosol van hepatocyten) en AST (Aspartaat aminotransferase: mitochondrieën en cytosol van lever, spier, hart, hersenen, nier)
    - Synthetische functie:
      * Protrombine tijd (afh van stollingsfactoren die door lever w aangemaakt): F VII heeft kortste halfleven -> acute merker, F V is vit K independent (vit K tekort en cholestase uitsluiten).
      * Albumine hoeveelheid: lange halfwaardetijd -> chronische merker
    - Cholestase parameters:
      * Alkalische fasfatasen (ALP): 4 isoenzymen (lever, bot, nier, placenta), verhoogd vnl bij cholestase
      * γ-Glutamyl transferase (GGT): in lever, hart, milt, nier, pancreas; stijgt na gebruik van alcohol en sommige medicaties (oa. slaapmiddelen), en bij cholestase
      * Bilirubine: bij hemolyse is indirect bilirubine verhoogd; bij cholestase, direct.
      * Galzuren: gevoeligste merker voor cholestase. Ook bij aandoeningen van BSEP (nl bilirubine).
* Ademtest: functionele parameter adhv 13C-Aminopyrine.
* Leverbiopt

## Cholestase en icterus

Stase van gal, kan zonder geelzucht. Meestal stijging van gammaGT, alkalische fosfatase, bilirubine.

Geelzucht of icterus (jaundice) is een gele verkleuring van huid, sclerae en mucosa te wijten aan hyperbilirubinemie. Dit kan niet-geconjugeerd (indirect) bilirubine of geconjugeerd (direct) bilirubine zijn. Bloedonderzoek -> echografie (galwegen).

Verhoogd indirect kan door een verhoogde productie van bilirubine (hemolyse, na BTF), een probleem met opname in de hepatocyt (inhibitie OATP, medicatie), probleem met conjugatie (Uridine glucuronosyl transferasen). UGT defecten bij neonaten: neonatale icterus, wordt beter. Verminderde UGT activiteit: Ziekte v Gilbert. Sterk verminderde/afwezige UGT activiteit: Crigler-Najjar (dodelijk). Inhibitie UGT door medicatie (anti-virale middelen).

Opstapeling van geconjugeerd is te wijten aan intra-hepatisch probleem (MRP2 defect, acute/chronische leverbeschadiging) of extra-hepatisch (post: galwegen) probleem.

* Dubin-Johnson syndroom: defect MRP2 -> MDR3 Up-regulatie: bil via bloed -> verhoogd direct bil, andere levertests zijn normaal.
* ROTOR defect: Rotor voert het teveel aan bil (doordat MRP2 niet meer kan volgen) weg via basolaterale membraan -> stijging direct en indirect bil.
* Acute/chronische leverbeschadiging: stijging direct en indirect bil, verstoring van andere levertests (AST, ALT).

Intra-hepatische cholestase wordt gekenmerkt door verhoogde alkalische fosfatasen, gammaGT (en AST/ALT in mindere mate); Kan met/zonder icterus (bili).

* Infiltratieve leverziekten: lymfoom, granulomen -> drukken galwegen dicht.

Niet zichtbaar op US of CT -> leverbiopt te doen

* Aandoening van de cholangiocyten: vernietiging van cholangiocyten

Hoge gGT, ALP; Leverbiopt

* Defect in transportmechanismen:
  + Drug-induced: Inhibitie van transport: MDR1, MDR3, …
  + Aantal syndromen

Verhoogd galzuren -> jeuk

## Galstenen

Gal = galzuren (70%), fosfolipiden, cholesterol (bili, eiwitten…). De samenstelling van gal wordt in evenwicht gehouden: laag percentage cholesterol, hoog percentage galzouten en variërend PL -> cholesterol oplosbaar. Diagnose op echografie.

2 soorten galstenen:

* Cholesterolstenen (geel, brokkelig): Meest frequent (80%), Samenstelling: > 50% cholesterol + Bilirubine, eiwitten, calcium, vetzuren
* Pigmentstenen (bruin/zwart, hard): Zeldzamer (20%), Samenstelling: Calciumbilirubinaat, <20% cholesterol. Gevormd thv galwegen (zelfs zonder GB gevormd).

Cholesterol is niet oplosbaar in water -> vorming gemengde micellen (cholesterol, PL en galzouten). Als er te veel cholesterol is (obesitas, dieet, verhoogde activiteit van HMG-CoA reductase) ontstaan multilamelaire vesikels met neerslag van cholesterolkristallen = supergesatureerde gal. Vervolgens treedt nucleatie op met mucine -> groei van kristallen -> stenen. Dit heeft tijd nodig: groeien in de GB. Hypomotiliteit van de galblaas en onvolledig ledigen van de GB hebben verhoogd risico op vorming galstenen. Cholesterolstenen geven bij de meeste mensen nooit problemen.

Pigmentstenen worden gevormd door een verhoogde concentratie van niet-geconjugeerd billirubine (niet oplosbaar). Dit kan door chronische hemolyse (toename direct en indirect bilirubine in gal), chronische ziekten/resectie van distale ileum (verminderde reabsorptie galzouten -> colon: stimuleert verhoogde opname niet-geconjugeerd bilirubine), chronische aanwezigheid van bacteriën in de galwegen (deconjugatie bilirubine door glucuronidase).

Complicaties:

* In GB: geen probleem
* In d. cysticus: blokkeert uitgang GB -> bij contractie: galkolieken (pijn). Langdurig (4-6h) -> ontsteking GB = cholecystitis + vergroting GB. Beh: AB of wegnemen GB.
* In d. choledocus: acute pancreatitis + icterus.

## Hepatitis

### Viraal

#### Hepatitis A

RNA virus, overleeft lang in water, oro-fecale besmetting. Na besmetting: darm -> lever, vermenigvuldigt in hepatocyten en in de darm -> stoelgang, minder in bloed. Niet virus zelf, wel IS dat hepatocyten vernietigt (vnl cytotoxische T cellen). IgM en IgG productie. Bescherming na genezing of na vaccinatie. Vnl Afrika, Zuid-Amerika en Azie. 2-3 weken na infectie pas symptomen. Algemene symptomen, vaak asymptomatisch, zz acuut leverfalen en overlijden. Geelzucht, bleke stoelgang, donkere urine zijn zz. Wordt niet chronisch.

Labo: AST, ALT, Bili verhoogd; PT verstoord.

Diagnose: adhv serologie: IgM (al pos voor symptomen, daalt tot negatief), IgG blijft positief -> bescherming tegen nieuwe infectie.

#### Hepatitis B

DNA virus, vnl sexuele besmetting, ook percutaan (naald, tattoo, piercing, dialyse, scheermes ...), uitzonderlijk via verticale transmissie (moeder -> kind bij de geboorte), via alle lichaamsvochten. Heel besmettelijk. Replicatie vnl in hepatocyten.

Virus: core eiwit (HBcAg) rond partieel dubbelstrengig circulair DNA en DNA polymerase + surface eiwit (HBsAg). Het DNA codeert voor 4 genen: Core gen (virale verpakking: HBcAg en HBeAg), Surface gen (oppervlakte eiwitten: HBsAg), X-gen (Transactivatie, rol in carcinogenese), Polymerase (DNA replicatie via reverse transcriptie).

Activatie van APC -> cytotoxische T cellen -> doden geïnfecteerde cellen + secreteren TNF alfa en IFN -> verminderen virale replicatie.

Symptomen +/- 4-6 weken na besmetting (dikwijls geen symptomen), zz leverfalen en dood of transplantatie. Verhoogd ALT, Bili, PTT.

Serologie: na enkele dagen-week HBV DNA, na enkele weken HBeAg en HBsAg. HBcAL (IgM) is het eerste AL dat men ziet.

Spontane genezing bij >95% van de volwassenen, als infectie bij baby: > 95% chronisch. Genezing: HBV DNA, HBsAg en HBeAg worden negatief; Anti-HBc, Anti-HBs, en Anti-HBe antilichamen worden positief. Enkel HBsAL positief = vaccinatie.

Geen spontane genezing binnen 6 maanden: **Chronische HBV**.

Verschillende mogelijkheden:

* **HBsAg en HBeAg blijven aanwezig = HBeAg postitieve chronische HB**: anti-HBc AL positief, anti-HBe en anti-HBs negatief, HBV DNA zeer hoog
  + Immunotolerant (besmet als baby): normale ALT, hoge HBV DNA -> geen fibrose, wel risico op kanker
  + Actieve chronische hepatitis: verhoogde ALT -> fibrose/cirrose/leverkanker
* **HBsAg blijft aanwezig, HBeAg negatief**, anti-HBs negatief, anti-HBc en anti-HBe positief
  + Chronische drager: ALT normaal en HBV DNA heel laag -> geen fibrose/cirrose/leverkanker
  + HBeAg negatieve chronische hepatitis: ALT verhoogd, HBV DNA matig hoog -> fibrose/cirrose/leverkanker

Overgang van immunotolerant -> actieve hepatitis HBe pos -> seroconversie: HBeAg neg -> genezing.

#### Hepatitis D

RNA virus met HBsAg als ‘enveloppe’ -> kan alleen overleven als HBsAg infectie: HBV co-infectie (tegelijke besmetting)/superinfectie (eerst B, dan ook D) = meer ernstig dan HBV mono-infectie.

#### Hepatitis C

RNA virus, besmetting via bloed, verticale transmissie, Sexueel (= uitzonderlijk behalve bij § HIV, andere SOA).

Acute HC: Diagnose:

* HCV-RNA: positief na 1-3 weken, wordt negatief na genezing
* HCV antilichamen: positief na 1-3 maanden. Blijft positief, zelfs als genezen. Geen bescherming tegen nieuwe infectie (virus muteert). Vaccin bestaat (nog) niet.
* Gestoorde levertests na 4 weken.
* Meestal geen klachten.
* Geen onderscheid mogelijk tussen acute en chronische infectie op basis van één bloedafname: Seroconversie moet zichtbaar zijn voor diagnose acute HC.

HCV wordt meestal chronisch (door frequente mutaties in virus): >6 maanden HCV RNA +.

Chronische HCV evolueert na ca tientallen jaren tot cirrose -> eindstadium leverfalen (ESLD).

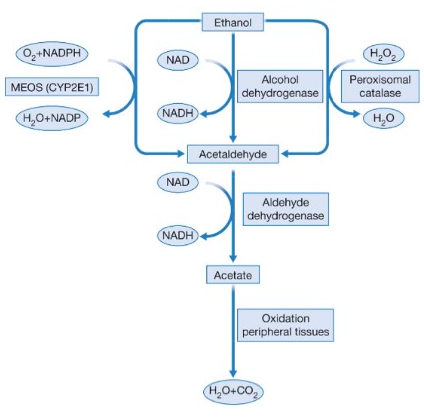
#### Hepatitis E

RNA virus, genotype 1 en 2 via oro-faecale transmissie (Afrika, Azië, Centraal-Amerika), genotype 3 en 4 via dieren (Europa). 30 - 50 % asymptomatisch. Enkel chronisch bij immunosuppressie. Serologie : anti-HEV (IgM en IgG). Vaccin bestaat (nog niet verkrijgbaar).

### Toxisch

#### Alcohol

Wordt snel opgenomen door diffusie in duodenum en jejunum, afgebroken door de lever en klein deel door de maag (ADH): 100 mg/kg lichaamsgewicht per uur, kan verdubbelen bij chronisch alcoholgebruik (CYP2E1 is geactiveerd -> sneller uit bloed). 1 eenheid alcohol = +/- 10g. Excretie via urine (1%) en 1-5% uitgeademd.



Chronische alcoholmisbruik -> steatose (reversibel) -> fibrose -> cirrose -> HCC (Hepatocellulair carcinoom). De transitie van steatose naar fibrose en verder kan door verschillende factoren versneld worden: aanwezigheid hepatitis, drink patroon.

Ontwikkeling van alcohol fatty liver (steatose): meer toevoer vrije vetzuren (dieet + toegenomen aanvoer door lipolyse van vetweefsel en toename van synthese in lever zelf door alcohol) die niet worden gebruikt voor oxidatie (energie), omdat alcohol dit blokkeert -> opstapeling. Ook toename glycerol-3-fosfaat (door toename NADH/NAD uit alcohol metabolisme). VVZ + glycerol-3-fosfaat -> TG. Normaal worden TG geëxporteerd in VLDL, maar alcohol blokkeert dit.

Alcoholische hepatitis kan optreden op elk moment in de loop van de evolutie -> hoge kans op overlijden. Steatose = first hit: maakt lever gevoeliger voor second hit factoren:

* Endotoxines (LPS) uit de darm (toegenomen permeabiliteit door alcohol) -> activatie van Kuppfer cellen -> pro-inflammatoire cytokines (TNF-alfa)
* Toxische effecten van acetaat en acetaldehyde
* Oxydatieve stress:
  + reoxydatie van NADH in mitochondriën waardoor vorming van H2O2 en toename van ROS
  + CYP2E1 kan ethanol metaboliseren met tegelijkertijd oxidatie van NADPH tot NADP, reoxydatie -> ROS
  + Depletie van gluthatione (anti-oxydans) in mitochondriën
* Immuun gemedieerd: Innate respons en Adaptive respons

Ontwikkeling fibrose en cirrose: alcohol -> hepatocyt necrose -> ROS -> stimulatie stellaat cellen (ook gestimuleerd door acetaldehyde en LPS). LPS activeert ook Kupffer cellen -> chemokines, cytokines -> activatie stellaat cellen. Stellaat cellen vormen om tot myofibroblasten -> collageen -> fibrose.

#### Medicatie (drug-induced)

Absorptie darm -> V Porta -> lever: “First pass effect” -> verwerking -> uitscheiding via bloed (urine) of gal (faeces of enterohepatische cyclus).

Mechanismen van leverbeschadiging door medicatie:

* Direct toxische effecten: Beschadigen van mitochondria, celmembraan -> celdood; Oxydatieve stress: vb paracetamol
* Immunologische effecten:
  + Idiosyncrasie: laattijdige reactie bij 1e inname, bij 2e: snel; kan heel hevig zijn -> acuut leverfalen met algemene symptomen (koorts, huiduitslag)
  + Drug-induced auto-immunity: inductie van auto-antilichamen tegen medicatie en organelle in de lever.

Paracetamol (Acetaminofen): Normaal wordt dit afgebroken door glucuronyl transferases en sulfotransferases tot metabolieten die via urine en faeces uitgescheiden worden. Wanneer er te veel paracetamol opname is -> oxidatie door CYP tot N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Deze weg wordt ook gevolgd bij een actiever CYP2E1 (chronisch alcoholgebruik). NAPQI vernietigt hepatocyten. Glutation trasferase mbv N-acetylcysteine zet NAPQI om tot onschadelijke metabolieten.

### Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

NAFLD: vervetting lever zonder ontsteking. Histologisch niet te onderscheiden van alcoholische vorm. NAFLD kan evolueren tot NASH: vervetting + ontsteking -> evolueren naar fibrose, cirrose, kanker. Steatose, fibrose en cirrose zijn reversibel.

Metabool syndroom: 3/5 nodig

* D: dyslipidemie met hoge TG en laag HDL cholesterol
* R: insuline resistentie -> verhoogde nuchtere glycemie (>100)
* O: obesitas (abdominaal: lende omtrek)
* P: bloed pressure: hypertensie

Multipel hit hypothese: genetische, epigenetische factoren, dieet, obesitas. Hyperinsulinemie en glucoseresistentie (glycemie hoog). Thv adipocyten toename lipolyse -> lever: hoog insuline zorgt voor: minder geoxydeerd + toename lipogenese (aanmaak TG uit VVZ) + VLDL secretie verminderd -> TGs accumuleren in lever: NAFLD. Adipocyten secreteren adipokines en pro-inflammatoire cytokines -> mitocodriale disfunctie -> ROS -> inflammatie, fibrose: NASH. Activatie van Kupffer cellen (door schade hepatocyten) -> activatie inflammatoire macrofagen -> activatie stellaat cellen -> fibrose en cirrose.

### Auto-immuun

* Auto Immune hepatitis (AIH): ASMA, ANA -> hepatocyt beschadigen -> chronische hepatitis met hoge ALT
* Primair biliaire cirrose (PBC): aantasting kleine intra-hepatische galwegen -> cholestatische hepatitis met hoge anti mito Ag
* Primair scleroserende cholangitis (PSC): aantasting grote intra- en extra-hepatische galwegen -> chronische hepatitis met cholestase

Kunnen alle 3 leiden tot fibrose en cirrose.

## Fibrose en cirrose

Bij schade aan de hepatocyten -> inflam reactie -> activatie en aantrekking stellaat cellen -> collageen type 1 (steviger dan het normale type 3). Wanneer de inflam weg is: remodelling ECL: collageen 1 wordt vervangen door collageen 4 en laminine. De geactiveerde stellaat cellen ondergaan apoptose en de lever herstelt. Wanneer de inflam blijft (chronisch): geen remodelling en steeds meer collageen 1. Dit leidt uiteindelijk tot cirrose. De herhaaldelijke cyclus van schade-herstel-inflam leidt tot neoplasie en leverkanker.

Onder de complicaties van levercirrose valt onder andere portale hypertensie: door verhoogde weerstand (Structurele veranderingen en Functionele veranderingen) en een verhoogde portale blood flow (verergert de portale hypertensie).

Door cirrose -> fibrotische nodules + stellaatcellen rond sinusoïden contraheren -> duwen sinusoïden dicht -> weerstand sinusoïden verhoogt -> portale hypertensie. Door de verhoogde druk treedt shear stress op -> eNOS -> NO -> vasodilatatie systemisch. Cirrose stimleert ook translocatie bacteriën thv darm -> LPS in portale circlatie -> iNOS -> NO -> vasodilatatie systemisch. De systemische vasodilatatie leidt tot verhoogde flow in de portale vene -> verhoogde druk. Hierdoor zullen ook nog collaterale vaten gegenereerd worden -> verhoogde flow -> portale hypertensie.

Het bloed zal andere wegen zoeken -> maag- en slokdarmvarices, v. umbilicalis (zetten uit). Als hoge druk -> dikkere varices -> hoge wandtensie -> varixwand wordt dunner -> rode “spots” -> varix “ontploft”.

Portale hypertensie gaat gepaard met een verhoogde vasc perm en splanchische vasodilatatie -> vermindering van ECV -> RAAS systeem etc -> water en NaCl retentie. De verhoogde perm en verhoogde waterretentie => ascites (vochtopstapeling in buik).

Hepato-renaal syndroom: extreme vasoconstrictie door activatie van verdedigingsmechanismen, wat uiteindelijk resulteert in een “functionele nierinsufficiente”.

Portale hypertensie gaat gepaard met systemische lage BD en verlaagd ECV door syst vasodil

* activatie RAAS en symp ZS -> vasoconstrictie renaal en waterretentie -> GFR daalt -> acute nierinsufficiëntie (overactivatie van renale arterie).
* Hart compensatie: verhoging cardiac output -> high cardiac output failure.

Spontane bacteriële peritonitis (SBP): spontane infectie van ascitesvocht door toename bacteriële overgroei dd en intestinale permeabiliteit en vertraagde intestinale motiliteit -> meer bacteriën door wand. IS is ook verminderd bij cirrose -> bacteriën komen in de buikholte (ascitesvocht).

Hepatische encefalopathie = porto-systemische encefalopathie (PSE): wordt veroorzaakt door opname toxische stoffen in darm (oa. Ammoniak), die nl door lever gemetaboliseerd wordt, nu niet door leverdisfunctie + via collateralen: naar hersenen: verwardheid, slaperigheid, concentratiestoornissen.

## Leverfalen

Lever gaat op korte tijd in falen (uren/dagen). Acuut (volledig nl onderliggende lever) en “acute on chronic” (al chronisch lijden aanwezig, met acute nieuwe aandoening) leverfalen. Synthetische en metabole functies van de lever falen: stolling, encefalopathie, hyperbilirubinemie. Is niet gelijk aan hoge transaminasen!

Chronisch leverfalen: eind stadium van cirrose -> maanden/jaren. Complicaties -> synthetisch deficit.