

Aantekeningen week 1

Maagklachten

Een kwart van de mensen heeft wel eens **maagklachten** gehad. Slechts een tiende daarvan zoekt medisch hulp voor deze klachten. In een gemiddelde huisartsenpraktijk komt de klacht 1-2 keer per week voor. De helft van de maagklachten zijn 'nieuwe' klachten, dus van mensen die nooit eerder maagklachten hebben gehad. Bepaalde klachten komen niet heel vaak voor, zoals melaena, haematemesis en braken.

Een patiënte van 54 jaar heeft aanvalsgewijze pijn in de bovenbuik die naar de rug trekt. In de DD maak je hierbij onderscheid tussen maagziekten en ziekten buiten de maag. Qua ziekten buiten de maag moet je denken aan Crohn, voedselintoxicatie, cardiale problemen als coronaria lijden, prikkelbare darm syndroom, coeliakie, galstenen, pancreatitis, hepatitis, pneumonie en ontregelde DM.

Maagklachten vallen uiteen in verschillende groepen. De groep **dyspepsie/functioneel** heeft een niet bekende oorzaak en omvat 60-70% van de maagklachten in de eerste lijn. Bij 5% is er sprake van een **ulcus**. **Refluxziekte** is in 20-25% oorzaak van de maagklachten. **Maligniteit** slechts bij minder dan 1%.

Bij een ulcus is er meestal hongerpijn (vooral 's ochtends voor het ontbijt), soms een ulcus in de voorgeschiedenis en soms vind je **Helicobacter Pylori**. Bij refluxziekte is er **zuurbranden** dat erger wordt bij bukken of liggen. Ook kom je vaak een **hiatus hernia** in de voorgeschiedenis tegen. **Refluxziekte** is een syndroomdiagnose. Bij maligniteit is er vaak sprake van alarmsymptomen, zoals melaena, afvallen, passageproblemen, anemie, bloed braken of aanhoudend braken. Ook eerste klachten op latere leeftijd zonder eerdere soortgelijke klachten is een alarmsymptoom. Bij maligniteit van maag en slokdarm zijn er vrijwel altijd alarmsymptomen, die vaak ook meer op de voorgrond staan dan de dyspeptische klachten.

Factoren die dyspeptische klachten kunnen beïnvloeden zijn eetpatroon, intoxicaties, roken en alcohol, medicatie (zoals NSAID's, die gewoon bij de drogist te verkrijgen zijn) en psychosociale problematiek.

Bij alarmsymptomen doe je altijd een endoscopie. Bij recidiverend kan je ook endoscopie doen als je dat nodig acht, anders kan je bij refluxklachten een **protonpompremmer** geven of bij overige klachten H. Pylori diagnostiek doen. Bij een eerste presentatie van maagklachten geef je voorlichting/advies, een **antacidum** of een **H2 receptor antagonist**. Qua niet medicamenteuze adviezen moet je denken aan roken staken en alcohol minderen, geen NSAID's meer gebruiken en bepaalde voedingsmiddelen mijden. Als het antacidum of de H2 receptor antagonist niet werkt, kan je een protonpompremmer geven. Na 8 weken kan je de therapie geleidelijk aan staken. De behandeling is symptomatisch en vaak gaan de klachten vanzelf over.

Helicobacter Pylori diagnostiek kan met **serologie**, **faecetest** en **ureumademtest**. Is die test negatief, dan kan je een proefbehandeling met een protonpompremmer instellen, net als bij typische refluxklachten en als je geen afwijkingen ziet bij endoscopie.

Vind je bij endoscopie geen afwijkingen, dan spreek je van **functionele dyspepsie**. Vaak gaat dat niet over. Vind je oesofagitis, dan geef je een protonpompremmer. Bij een **ulcus duodeni** start je H. Pylori eradication. Bij een **ulcus ventriculi** ga je diagnostiek naar H. Pylori doen.

a

Bij vulling van de maag komt **gastrine** productie op gang, wat de maagwand stimuleert tot maagzuursecretie. Het **parasympatisch zenuwstelsel** kan via stimulatie ook zorgen voor maagzuursecretie. Als je honger hebt en iets lekkers ruikt, krijg je ook al maagzuursecretie. Gesplitste producten van voedsel leiden tot hormoonafgifte die maagzuursecretie remmen. Deze hormonen kunnen ook vrij komen onder psychische invloeden zoals pijn.

De maagwand heeft geplooid epitheel. Er zijn **enterochroomaffine cellen** en **pariëtale cellen**. Op deze cellen zitten verschillende receptoren, bijvoorbeeld voor **histamine**, **gastrine** en **ACh**. Gastrine geeft een prikkel aan de pariëtale cel tot zuurproductie. Enterochromaffinecellen gaan er histamine door produceren. Histamine komt dan weer bij de **type II histaminereceptoren** op de pariëtale cel. Prikkeling van de pariëtale cel leidt ertoe dat protonpompen zuur naar buiten pompen, waardoor het maagzuur zijn lage pH krijgt. Roken kan acetylcholineprikkeling stimuleren, wat ook leidt tot maagzuurproductie. Verder spelen omgevingsfactoren als eetpatroon en koffie een rol. Bij eerste presentatie moet je je daar op richten.

Helpen de niet-medicamenteuze adviezen niet, dan kan je overgaan op **algedraat/magnesium (hydr)oxide suspensie** of een H2-receptor antagonist. Als ook dat niet helpt kan je een protonpompremmer inzetten, diagnostiek doen naar H. Pylori of een endoscopie doen. Algedraat en magnesium(hydr)oxide zijn antacida. Antacida zijn voor tijdelijk gebruik, rennie is een voorbeeld van een antacida. Ze neutraliseren de pH van de maag.

Er zijn magnesiumzouten en aluminiumzouten die als antacida werken. De eerste werken **laxerend**, de aluminiumzouten werken **obstiperend**. Sommige antacida binden andere geneesmiddelen, waardoor de opname daarvan verslechtert. Ook kan resorptie van geneesmiddelen door de verhoogde pH van de maag verminderen. Antacida zijn vrij verkrijgbaar, waardoor veel mensen het niet beschouwen als geneesmiddelen. Randon kerst en oud en nieuw zie je duidelijk een verhoogd gebruik van antacida. Na het acuut stoppen van de middelen kunnen klachten een paar weken erger worden dan voorheen, omdat de maag als reactie op de medicijnen meer maagzuur is gaan uitscheiden.

Cimetidine is één van de meest krachtige H2-receptorantagonisten, maar heeft veel interacties. **Ranitidine** is de meest voorgeschreven H2-receptorantagonist en is ook vrij verkrijgbaar. Deze middelen verminderen de maagzuursecretie. Ze worden gemetaboliseerd door de lever en hebben affiniteit voor CYP450. Ze worden uitgescheiden via de nieren. Ze worden gebruikt bij lichte tot matige klachten van gastro-intestinale reflux, lichte tot matige klachten van dyspepsie zonder aanwijzing voor een ulcus pepticum en profylaxe en behandeling van ulcus pepticum en NSAID-ulcus. In het laatste geval worden echter ook vaak protonpompremmers gebruikt.

Zowel door affiniteit voor CYP450 als door de verhoging van de pH in de maag kan de resorptie van andere geneesmiddelen toe of afnemen. Bijwerkingen zijn diarree, hoofdpijn, duizeligheid, rash en leverfunctiestoornissen.

COX-1 zorgt voor de productie van **prostaglandine E2**. Dit is belangrijk voor slijmproductie met als buffer natriumcarbonaat, waardoor er net aan de oppervlakte van de maagwand een hogere pH is en de maagwand minder snel beschadigd wordt door de hoge pH in de maag. **NSAID's** remmen COX-1, waardoor de maagwand steeds meer bloot komt te staan aan maagzuur. Dat kan tot maagklachten leiden.

Risicofactoren voor een gastro-intestinale bloeding zijn een hoge leeftijd, een eerdere maagulcus of maagbloeding, helicobacter infectie, gebruik van corticosteroïden, coumarines, aspirines, SSRI of veel NSAID's, ernstige RA, hartfalen en diabetes.

b

Achalasie

Patiënt: man, 14 jaar. 1,5 jaar geleden zijn de klachten begonnen. Bij het drinken voelde het dan alsof de vloeistof bleef hangen. Dat heet een **globus gevoel**. Later kwam het gevoel ook bij het eten. De patiënt is daardoor ook veel afgevallen, omdat hij minder snel kon eten. Hij had geen pijn en geen zuurbranden en ook geen slechte adem. Bij het slikken deed hij de armen in de lucht, dat maakte het slikken makkelijker.

Tumor komt bij kinderen nagenoeg niet voor, net zoals een spastische slokdarm.

Bij LO werden er geen afwijkingen te vinden. Op de slikfoto was de peristaltiek goed, en ook de ligging van **Treitz** was normaal (anatomie van de dunne darm, bij draaiing kunnen er slikklachten ontstaan, maar dat gaat doorgaans wel gepaard met braken). Wel werd een verhoogde rustdruk van de onderste slokdarmsfincter gevonden. De therapie was prednison en **pneumodilatatie**.

Er zijn verschillende aandoeningen die aan het beeld ten grondslag zouden kunnen liggen. Zo moet je bijvoorbeeld ook altijd denken aan anorexia nervosa. Er zijn verschillende primaire oesophageale bewegingsstoornissen, zoals **achalasia, diffuus oesophageaal spasme, notenkraker oesophagus en geïsoleerde hypertensieve LES**.

Bij **achalasia** is de peristaltiek van de slokdarm afwezig en is de relaxatie van de onderste slokdarm sfincter niet goed. Normaal gaat als je slikt de onderste slokdarm sfincter open. In de rest van de oesophagus gaat de peristaltiek van de mond naar de maag. Bij achalasia is er geen goede peristaltiek maar een simultane samentrekking. De amplitude van deze samentrekking is laag en ook is er geen goede relaxatie van de onderste oesofagus sfincter. Er kan foetor ex ore ontstaan door stase van voeding. Ook kun je vaak een 'muizenstaartje' in de slokdarm zien, met dilatatie van de rest van de slokdarm. Andere symptomen zijn braken, afvalen, dysfagie, retrosternale pijn, 's nachts hoesten en regurgitatie.

Het **Triple-A-syndroom** is een combinatie van **achalasia, alacrima** (hullen zonder tranen) en **bijnier insufficiëntie**. Er is een associatie met klasse II HLA antigenen en bepaalde SNPs, maar de precieze etiologie is niet bekend.

Ook de etiologie van **idiopathische achalasia** is niet helemaal bekend. Men denkt dat het komt door een interactie tussen bijvoorbeeld pathogenen en het immuunsysteem, wat leidt tot ontsteking, waarbij cytotoxische T-cellen en auto-immuun antilichamen een rol spelen. Dan ontstaat ganglionitis of verlies van neuronen, wat uiteindelijk leidt tot achalasia.

De patiënt heeft prednison gekregen. Dit werkte echter juist averechts, doordat hij meer honger kreeg en dus meer wilde eten, terwijl dat nog steeds niet makkelijker ging. Daarna werd pneumodilatatie gedaan. Het nadeel daarbij is dat je de onderste oesofageale sfincter kapot maakt, waardoor je kans hebt op refluxklachten. Daar heeft de patiënt echter gelukkig geen last van, en zijn andere klachten zijn grotendeels verholpen.

De **plexus myentericus** ligt tussen spierlagen. De parasympaticus stimuleert het via acetylcholine, waardoor het contraheert. Door die stimulatie te blokkeren, kun je overmatige contractie blokkeren. Je kan daarvoor een acetylcholinereceptorantagonist geven, maar dat komt dan in het hele lichaam en is dus niet specifiek genoeg.

Botuline toxine kan lokaal tot spierontspanning leiden. Het blokkeert de acetylcholinevrijzetting, waardoor het contractie voorkomt. Botox gaat een irreversibele binding aan met blaasjes in de eindknop voor de synapsspleet. De zenuwen worden zo

verlamd. Het kan enkele maanden duren voordat er weer nieuwe blaasjes en eiwitten zijn aangemaakt.

Via een scopie kan je naar de oesophagus-sphincter toe en zo kun je de botox injecteren. Als je de injectie te ver doet, kan je echter een pneumothorax veroorzaken. Een andere complicatie van deze behandeling is reflux. Ook pijn en mediastinitis kunnen voorkomen.

Bij achalasia kunnen ook **calciumantagonisten** of **nitraten** ingezet worden. De eerste verminderen de calcium-influx, de tweede zorgen voor vrijzetting NO en zo voor relaxatie van glad spierweefsel. Bijwerkingen van beide zijn hoofdpijn, flushing, reflex tachycardie en tensiedaling. Bij nitraten kan ook gewenning optreden.

Butylscopolamine en **Mebeverine** zijn spasmolytica. Butylscopolamine is een antagonist van muscarinerge ACh-receptoren. Het is een tertiair ammoniumzout en wordt slecht geabsorbeerd. Het wordt vooral iv toegepast bij acute spasmen. Mebeverine remt natrium opname in glad spierweefsel. Er komt minder calcium vrij. Het wordt vooral toegepast bij IBS en heeft maagdarmklachten, hoofdpijn en slaperigheid als bijwerkingen.

Peptisch ulcuslijden

Patiënt: mevrouw L, 56 jaar

Mevrouw kwam met pijn in de rug en in de buik in het maagkuiltje. De pijn kwam met vlagen, vooral op een lege maag. Ze had al geprobeerd haar eetpatroon aan te passen, maar dat maakte geen verschil. Verder had ze een misselijk en vol gevoel.

In de DD staan maagzweer (hieronder vallen ulcus ventriculi en ulcus duodeni), alvleesklier-afwijkingen, darmafwijkingen en galblaasproblemen. Bij een zweer is het slijmvlies van de maag of het duodenum weg.

Eerst dacht men aan galstenen, waarvoor men een echo van de bovenbuik deed. Daarna deed men een scopie, waarop zweren werden gezien in zowel maag als duodenum. Mevrouw heeft toen maagzuurremmende medicijnen gekregen. Die medicijnen hielpen echter niet, wat best wel uitzonderlijk is. Er werd een vernauwing gezien tussen maag en duodenum, die daarna werd opgerekt.

Daarna kreeg de patiënt haematemesis en melaena. Ze braakte dus donkerrood en helderrood bloed en kreeg daarna zwarte ontlasting. Er bleek een bloedende zweer te zijn. Dat kan je dichtbranden, dichtbinden met een klipje, inspuiten met adrenaline en radiologisch emboliseren.

Bij de patiënte hebben het oprekken en de zuurremmende medicatie dus niet gewerkt. Ze is daarna onderzocht op helicobacter pylori, wat ook kan zorgen voor recidiverende maagzweren, maar die werd niet gevonden.

Toen is overgegaan op chirurgie. Men heeft een **distale maagresectie met Billroth II anastomose** gedaan, waardoor de maagzuurproductie verminderde. Het duodenum wordt dan dichtgemaakt en het jejunum wordt aangesloten op de maagstomp. Het eten kan dan echter wel een omweg maken via het afgesloten duodenum, maar dat leidt toch niet tot stase, door de peristaltiek.

De operatie heeft in het begin geholpen, maar na een tijdje kwamen de klachten toch weer terug. Mevrouw kon toen niet meer eten en drinken.

d

Door de operatie die de patiënte had gehad, kon er gal in de maag komen, wat leidt tot gallige reflux. Daarom werd er nog een operatie gedaan, een **Roux-en-Y-anastomose**. Hierbij wordt een darmlis op de maag gezet, de gal en alvleesklier monden uit in een ander stuk darm, wat wordt aangesloten op de lis uit de maag. Maar ook toen hield mevrouw klachten, er was vooral nog pijn vanwege de zweer.

Er werd nog een operatie gedaan, de N. vagus werd doorgesneden. Dat heet **truncal vagotomie** en vermindert de maagzuursecretie. IJzer kan dan wel minder goed worden opgenomen, wat meestal gebeurt in het proximale jejunum. Daarnaast is er nog verlies van bloed uit de zweren, waardoor je een grote kans hebt op anemie.

Bij peptisch ulcuslijden is er vaak pijn in het maagkuiltje (voor hongerpijn), misselijkheid en braken, andere dyspeptische klachten en hartwater. Complicaties zijn bloeding, perforatie (acute buik) en stenose (waardoor retentiebraken). Helicobacter Pylori komt vaak voor bij ulcera, vaker bij die van het duodenum dan van de maag. Echter, veel mensen dragen deze bacterie bij zich, terwijl ze er nooit een maagzweer door krijgen. Stress zorgt voor een verhoogde uitstoting van zuur en pepsine, H. Pylori, NSAID's en roken leiden tot een verminderde weerstand van de mucosa. Deze factoren kunnen tot een ulcus leiden.

Behandeling van een peptisch ulcus is in de eerste plaats met zuursecretieremmers als **H2-receptor-antagonisten** of **protonpompremmers**, **eradicatorie van H. pylori** met antibiotica en het staken van NSAID's. Door zuursecretieremming is er een verhoogde gevoeligheid voor maagdarminfecties, mogelijk een verminderde eiwit-digestie en -absorptie en mogelijk een verminderde ijzer-absorptie.

Bij het **Zolinger Elison syndroom** is er een gastrine producerende tumor, meestal in de alvleeskleir. Dat leidt tot veel maagzuurproductie, wat kan leiden tot ulcera en refluxziekte.

Bij de patiënte is de oorzaak van de zweren onbekend. De zweren gaan niet weg en mogelijk zal in de toekomst de hele maag verwijderd worden.

De Helicobacter pylori kan in de maag overleven door **ureum**. Het heeft **urease** en produceert o.a. ammoniak. Het zorgt voor een bufferoplossing waar hij zelf in zit, hij creëert dus een niche voor zichzelf. Hij kan leiden tot gastritis en ulcera. Het is belangrijk dat je bij een maagzweer door H. Pylori ook de bacterie bestrijdt met antibiotica en een middel tegen zuur, anders gaat de zweer niet weg. Behandeling van H. pylori is met drie medicijnen: **amoxicilline, claritromycine en omeprazol**, 7 dagen lang, in vrij hoge dosering. Daarom ontstaan vaak als bijwerking maag-darmklachten als diarree. De bacterie wordt vrij gemakkelijk ongevoelig.

Het peptisch ulcus is een zuur ulcus. Het Helicobacter ulcus en NSAID ulcus vallen daaronder. De ulcera bij Crohn echter niet.

Behandeling met NSAID's geeft een 3-5 keer zo hoge kans op een maagulcus. Als hierbij een ulcus voorkomt, moet je de NSAID's staken en een protonpompremmer geven. Als de NSAID's noodzakelijk zijn, dan moet je een COX-2-selectief middel geven, of je moet een maagbeschermend middel als misoprostol (een syntetische prostaglandine 1) geven. Glucocorticosteroiden remmen ook COX-1.

Bij een ulcus kan je **supralvaat** geven, dat dekt het ulcus af, maar is niet genezend. Het maakt wel dat het makkelijker geneest en dat het minder pijn doet. Door zowel de antibiotica als misoprostol kunnen patiënten veel maagdarmklachten krijgen. Vaak wordt misoprostol door de patiënt zelf weer gestopt.

Protonpompremmers zijn de krachtigste zuursecretieremmers. Normaal gaat kalium naar binnen en H^+ naar buiten via de K^+/H^+ -ATP-ase. Protonpompremmers zitten in maagsapresistente tabletten. Ze worden in de darmen opgenomen en komen via de bloedbaan in de cellen van de maagwand, waar ze de pomp blokkeren. Alle protonpompremmers eindigen op -prazol. Ze zorgen voor een irreversibele remming van de pomp.

Protonpompremmers worden in de lever gemetaboliseerd en hebben affiniteit voor CYP450. Ook door verhoging van de pH van de maag kan resorptie van andere geneesmiddelen toe of afnemen. Ze worden uitgescheiden via de nieren als inactieve metabolieten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij nierfunctiestoornissen. Ze concentreren zich in een zuur milieu en worden daar ook geactiveerd. De tabletten hebben een maagsapresistente coating die wordt afgebroken door basische stoffen in de darm. Protonpompremmers kunnen ernstige refluxklachten geven en maken onderdeel uit van eradicatietherapie van *H. Pylori*. Specialisten zijn eerder geneigd tot het voorschrijven van protonpompremmers dan huisartsen. Bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn en overgevoeligheid.

Functionele dyspepsie

Patiënt: man, 52 jaar.

De patiënt had altijd al wel een beetje last van zuurbranden. Hij kreeg een keer een krampende pijn bij het hart in de buurt. Het werd op den duur wel minder, maar de pijn ging niet weg. Het zuurbranden was gerelateerd aan de houding, het kwam vooral voor bij platliggen en bukken. Hij had niet gerookt, geen dysfagie, geen misselijkheid of braken.

Refluxklachten zijn retrosternaal, zuurbranden en regurgitatie vallen hieronder.

Dyspeptische klachten zitten in de bovenbuik en vallen uiteen in pijn, een vol gevoel, en misselijkheid of braken. Bepaalde aandoeningen zijn maagzuur-gerelateerd. Hieronder vallen peptische zweren, functionele dyspepsie en refluxziekte. Symptomen van **refluxziekte** (GERD) zijn zuurbranden en regurgitatie.

Er is een **Los Angeles classificatie** van oesofagitis, waarbij er een A-, B-, C- en D-vorm is, afhankelijk van de grootte en van de mate van confluering. Bij een **Barrett-slokdarm** is er metaplasie van het plaveisel-epitheel van de slokdarm in de richting van dunne-darm-epitheel. Dat heet **intestinale metaplasie**. Barrett zie je relatief vaak bij mensen met refluxziekte. De kans op een **adenocarcinoom** bij een Barrett is 80 keer hoger dan normaal, 4% van de mensen met een Barrett krijgt een carcinoom. Daarom is endoscopische controle geïndiceerd.

Anawezigheid van **hiatus hernia** geeft een grotere kans (3 keer zo hoog) op refluxziekte. De meestvoorkomende vorm hiervan is sliding, waarbij een deel van de maag boven het diafragma komt te liggen. Dat geeft op zich geen klachten.

Mensen met oesofagitis hebben vaak al protonpompremmers gehad, waardoor een scopie vaak geen zin meer heeft, omdat de afwijking dan vaak al niet meer te zien is.

Bij **gastro-oesofageale refluxziekte** kan je zuursecretieremming geven met H_2 -receptor-antagonisten of protonpompremmers. Ook kun je een antirefluxoperatie doen. Dan wordt **funduplicatie** gedaan, de fundus (het bovenste deel van de maag) wordt rondom de slijmvliesovergang gevouwen, waardoor je de sfincter versterkt. Dit wordt gedaan over 270 graden. Als je het over 360 graden doet, heb je namelijk kans dat als de vouw te strak zit, er passageklachten ontstaan.

Bij de patiënt bleek dat de slokdarm niet goed functioneerde, de motoriek van ineffectief. Dat maakte dat zo'n operatie niet bij hem gedaan zou worden.

Bij functionele dyspepsie is er niet meer maagzuur dan normaal. Maagzuurremming werkt niet bij deze patiënten. Patiënten die wel te veel maagzuur hebben, hebben geen functionele dyspepsie, maar wel zweren. *Helicobacter Pylori* speelt geen belangrijke rol bij functionele dyspepsie. Bij functionele dyspepsie is er sprake van chronische of intermitterende dyspeptische klachten zoals een opgeblazen gevoel in de bovenbuik, pijn in de bovenbuik, misselijkheid, braken en boeren en afwezigheid van organische pathologie. De dysmotility-like vorm geeft een vol gevoel en misselijkheid, de ulcer-like vorm geeft vooral pijn.

Bij functionele dyspepsie is er verminderde relaxatie van de proximale maag en verminderde peristaltiek in de distale maag. Ook is er een hypersensitiviteit voor diverse maag-darmprickers. Behandeling van functionele dyspepsie kan met zuurremming, motiliteitsmodulerende middelen en visceroperceptie-modulerende middelen.

Spasmolytica zoals **butylscopolamine** en **mebeverine** kunnen bij IBS gebruikt worden en remmen de motiliteit. **Prokinetica** als **domperidon** en **cisapride** stimuleren juist de motiliteit van de tractus digestivus. Dopamine remt via D2-receptoren het effect van ACh, er is minder vrijzetting van ACh en daardoor minder contractie. Domperidon en **metoclopramide** remmen de actie van dopamine. Domperidon komt niet in de hersenen maar metoclopramide wel. Dopamine is erg belangrijk voor de beweging. Metoclopramide kan daardoor Parkinsonachtige bijwerkingen geven, maar wordt in bepaalde gevallen nog wel gebruikt.

Cisapride is een **serotonine 5HT4-agonist**. Serotonine stimuleert de Ach afgifte. Het werkt op de dunne darm, de dikke darm en de onderste oesophagus-sfincter. Het kan kaliumkanalen blokkeren, waardoor het QT-interval verlengd kan worden. Het wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en remt dit ook.

Als bij de patiënt geen dysplastische veranderingen zijn waargenomen, is controle eens per drie jaar nodig. Zijn er wel dysplastische veranderingen waargenomen, dan moet dat vaker gebeuren.

Motiliteit bovenste tractus

Bij een scopie van de oesophagus ondervind je bij het begin weerstand. Dat komt door de bovenste oesophageale sfincter. Het bovenste deel van de oesophagus spieren is **dwarsgestreept**. De oesophagus heeft **plaveiselcel epitheel**. Het onderste 2/3 van de oesophagus is **glad spierweefsel**. De onderste oesophageale sfincter is van glad spierweefsel, maar heeft ook een bijdrage dwarsgestreept spierweefsel van het diafragma, waarvan ook vezels meegaan in de sfincter.

Vanuit de slokdarm kom je in de **fundus** van de maag, daarna het **corpus**. De functie van deze twee gebieden is het opslaan van voedsel. De fundus en corpus scheiden maagsap uit, waardoor het voedsel gaat verweken. Door de maagmotoriek wordt verweekt voedsel naar het **antrum** gemasseerd. Het antrum heeft erg sterke contracties.

Bij een gevulde maag is de **pylorus** gesloten en daartegen vinden contracties plaats, waardoor er een goede mening van de maaginhoud plaatsvindt. Niet alle golven worden dus doorgegeven naar het duodenum. **Propulsies** zijn contracties tegen een gesloten pylorus. Als de condities in het duodenum goed zijn, wordt de **chymus** (voedsel vermengd met maagsap) doorgegeven.

Peristaltiek van de slokdarm kan je zien als een contractieve ring en **receptieve relaxatie** van oraal naar ab-oraal. De onderste sfincter is al open als de bolus nog niet is gearriveerd. Deze ontspant al bij het slikken. Ook kan er spontaan relaxatie van de onderste

slokdarmsfincter ontstaan. Dat zijn **transiente LES relaxaties**. Het kan komen door uitzetten van de maag of vette maaltijden en kan gepaard gaan met zure reflux.

Bij zuigelingen is reflux fysiologisch. Ze eten vaker en hebben daardoor meer reflux. Prematuren eten 24 keer per dag 1 cc en zelfs dat kan reflux al uitlokken. De reden is de **hoek van His**, die vormt zich in het eerste jaar. Dit is de hoek tussen maag en slokdarm en deze wordt gedurende het eerste levensjaar scherper.

Refluxziekte bij zuigelingen gaat gepaard met veel huilen rondom de voeding en tabakssliertjes. Tabakssliertjes is een uiting van oesofagitis. Verder komen ook braken, slechte groei, irriteerbaarheid, regurgitatie, haematemesis, dysfagie, apneu, piepen, kuchen en een abnormale nekpositie voor (al is dat laatste zeldzaam). Is er sprake van reflux, maar groeit het kind goed, dan doe je als kinderarts niets. Bij volwassenen is het juist gunstig als de patiënt afvalt, omdat obesitas vaak reflux veroorzaakt door een verhoogde drukgradiënt tussen buik en borstholte.

Reflux kan ook problemen bij het gebit en longklachten geven.

Bij transiente relaxatie knijpt de oesophagus samen, maar niet peristaltisch, de hele oesophagus knijpt tegelijk samen. Op basis van transiente relaxatie kun je ook veel gaan slikken, waardoor de pH in de slokdarm niet veel stijgt.

Bij een **24-uurs pH meting** kan je zien hoe vaak er reflux is, maar dat moet wel gerelateerd aan een maaltijd en een liggende houding bijgehouden worden, omdat het dan normaal is dat het vaker voorkomt. Ook als je iets zuurs eet of drinkt krijg je een afwijkende uitslag. Bij zuigelingen is de inhoud van de maag nog niet heel zuur, waardoor dit onderzoek ook geen resultaten zal opleveren.

Op een pH-MMI grafiek geeft lucht een uitslag naar boven, zure reflux naar beneden. Het wordt overal in de slokdarm gemeten, en dus kan je goed zien of het van proximaal naar distaal of andersom gaat.

Een slokdarm in **kurkentrekkervorm** is heel zeldzaam. Het komt voor bij het ziektebeeld van een spastische slokdarm. Het geeft retrosternale pijn, een drukkende pijn die lijkt op angina pectoris. Nitraten relaxeren glad spierweefsel. Ook botox kan het spierweefsel relaxeren, net zoals calciumantagonisten als nifedipine. Spasmen zitten meestal in de onderste 10 cm van de slokdarm. Bij een **notenkrakerslokdarm** is de amplitude bij samentrekking hoger.

Het bovenste deel van de maag heeft geen peristaltiek. Bij verminderde maagperistaltiek heb je verminderde maaglediging. Dat heet **gastroparese**. Je krijgt dan klachten van een vol gevoel. Als je ontlasting langere tijd ophoudt, krijg je ook een langzamere maaglediging. Bij vast voedsel verloopt de maaglediging ook trager dan bij vloeistof, omdat vast voedsel eerst goed vermengd en gekneet moet worden voor de ontleding.

Met de **13C-octaanzuur ademtest** kan je de snelheid van de maaglediging bepalen.

Gastroparese ontstaat door een innervatiestoornis, bijvoorbeeld door diabetes. Maar het kan ook idiopathisch zijn, door vagotomie (doorsnijden van de n. vagus), sclerodermie, intestinale pseudo-obstructie enzovoort. **Vagotomie** werd vroeger gedaan om maagzuursecretie te verminderen bij peptisch ulcuslijden. De n. vagus innerveert de galblaas, het rechterdeel van het colon, de lever, de maag en de dunne darm. Vooral voor de maag, galblaas en dunne darm is de n. vagus belangrijk.

Bij een vertraagde maaglediging kan je prokinetica als domperidon of metoclopramide geven. Eerst geef je echter dieetadvies. Ook kan je erythromycine geven. Soms kan je een

h

PEJ aanleggen, dat is sondevoeding via de dunne darm, het is afgekort voor **percutane endoscopische jejunostomie**. Anders kan je ook nog een partiële, subtotale of totale maagresectie doen met een Rou-en-Y-operatie.

Je kan onwel raken door een snelle lediging van de maag, zoals gebeurt bij het **dumping syndrome**. De behandeling bestaat uit dieetaanpassingen, patiënten moeten vaak kleine beetjes eten.

Histologie maag-darm kanaal

De wand van het maag-darmkanaal heeft overal ongeveer dezelfde opbouw, maar is overal een beetje aangepast voor de functie van het betreffende deel.

Van binnen naar buiten bestaat de wand uit de **mucosa**, de **submucosa** en de **muscularis externa**. De mucosa bestaat uit **epitheel** (dit is vooral belangrijk voor specifieke functies van het deel van het maag-darmkanaal en ligt direct tegen het lumen), de **lamina basalis**, de **lamina propria** en de **musculairs mucosae** (belangrijk voor de beweging van het epitheel). De muscularis externa zorgt voor de peristaltiek en bestaat uit een circulaire en een longitudinale laag. Al deze onderdelen van de wand zijn steeds aanwezig, maar op de verschillende plaatsen zijn ze er in verschillende mate.

In de darm zitten in de submucosa grote ophopingen van lymfocyten. Dat is belangrijk voor het immuunsysteem in de darm.

De oesofagus sluit aan op de pharynx. Onder de **m. constrictor pharyngis inferior** ligt de bovenste oesofagus sfincter. Daaronder komen de longitudinale en circulaire spierlaag van de oesofagus. Het bovenste deel van de oesofagus bevat dwarsgestreept spierweefsel en is dus willekeurig.

Bij het aanspannen van het diafragma wordt de doorgang van de slokdarm naar de maag afgeknepen. Nervus vagus takjes lopen met de slokdarm mee naar de maag en worden daar truncus anterior en posterior.

Er zitten stukjes vetweefsel bij de onderste slokdarmsfincter. Bij obesitas zijn die stukjes vetweefsel groter en is de doorgang van slokdarm naar maag dus minder groot.

Bij de onderste sfincter zit de overgang van meerlagig plaveiselepitheel van de oesophagus naar eenlagig cilinderepitheel van de maag. De onderste sfincter is een verdikking van de circulaire spierlaag.

Bij het begin van de maag vind je een derde spierlaag, terwijl er bij de slokdarm maar twee waren. Bij een lege maag liggen de bovenkant en onderkant van de maag op elkaar, de maag is dan dus heel klein.

De **cardia** is de maagopening. De fundus is alles wat boven de cardia zit. Het grootste deel is het corpus, het onderste deel van de maag is het antrum, dat gaat over in de pylorus. De pylorus is de overgang van maag naar duodenum.

De hoek van His wordt ook wel de **incisura cardiaca** genoemd en is de hoek tussen slokdarm en de fundus van de maag. De **incisura angularis** zit aan de onderkant. Erachter ligt de wervelkolom met de grote vaten. Bij een te grote hoek van His kan reflux ontstaan. Als daar klachten van zijn, kan je de hoek van His herstellen.

De maag heeft plooien, waardoor de maag kan uitzetten en inzakken. De kleine curvatuur kan niet makkelijk uitrekken. Doordat de plooien in de lengte met de curve meelopen. De plooien vormen als het ware een soort kanaaltjes. Vloeibaar voedsel loopt daar doorheen naar het antrum. Vast voedsel komt in het corpus terecht.

In de maagwand zitten een longitudinale, circulaire en **schuine spierlaag**. De schuine spierlaag is de binnenste laag. De longitudinale spierlaag loopt gewoon over bij de uitgang van de maag. De circulair verdikt daar, waardoor er een soort gedeeltelijke afsluiting ontstaat.

In de submucosa van de oesofagus liggen slijmklieren, die slijm produceren om het slikken te bevorderen. De muscularis bestaat uit longitudinaal en circulair spierweefsel en is glad. Maar aan de bovenkant van de oesofagus is dus ook dwarsgestreept spierweefsel. De overgang van oesofagus naar maag is heel abrupt.

In de dunne darm zitten **villi** met ertussenin **crypten**. In de maag heb je ook crypten (instulpingen), maar geen villi.

De overgang van oesofagus naar maag is een plek waar **metaplasie** kan ontstaan. Dat kan door chronische reflux. Dan wordt het oesofagus-epitheel cilindrisch epitheel met slijmnapcellen.

De maagwand bestaat ook uit een mucosa, submucosa en muscularis externa (met 3 spierlagen). De bovenkant van het slijmvlies wordt bedekt met slijmnapcellen. Foveola zijn de toegang met klieren in de maagklieren die wat dieper in de foveola liggen. **Rugae** zijn maagplooiën.

Slijmnapcellen produceren een beschermende mucuslaag tegen het zoutzuur. In de foveola vind je **halscellen**. Wat dieper liggen de **pariëtale cellen**. Die produceren zoutzuur. Ze bevatten veel mitochondriën. Nog wat dieper liggen **endocriene cellen**. Die coördineren met hormonen de spijsvertering. Daar is ook neurocristine coördinatie voor.

De secretiegranula van de endocriene cellen worden uigescheiden richting de basale zijde van de cel, dus naar het bloed. Hoofdcellen produceren spijsverteringsenzymen, zoals pepsinogeen. **Stamcellen** zitten helemaal onderaan in de foveola. Alle andere epitheelcellen stammen hiervan af. O.i.v. contact met andere cellen kunnen cellen tot een bepaald type cel differentiëren. Slijmnapcellen hebben veel secretiegranula aan de apicale zijde, net als mucuze halscellen. Die laatste hebben weinig ER. De hoofdcel heeft een groot RER, omdat ze veel enzymen produceren. De pariëtale cel produceert zoutzuur en heeft veel mitochondria, nodig voor actief transport. Ook heeft hij **canaliculi** in geactiveerde staat, om het uitwisselingsoppervlakte zo groot mogelijk te maken. In rust zijn er wel inkepingen in de pariëtale cel, maar bij activatie vergroot het oppervlak nog veel sterker. De cel neemt K^+ op en scheidt H^+ uit. Hij maakt CO_2 en H_2O tot H^+ en HCO_3^- .

Elke endocriene cel kan maar één hormoon maken. Er zijn dus heel veel verschillende endocriene cellen, die er wel allemaal hetzelfde uitzien.

Gastro-oesofageale Reflux Ziekte

Reflux komt veel voor en de prevalentie neemt sterk toe. Dat komt door veroudering, het verdwijnen van *H. pylori* (de magen worden schoner, maar ook zuurder), obesitas en de steeds meer zittende levensstijl.

Door de ademhaling is de druk in de borstholte lager dan die in de buikholte. Transiente lage oesofagus sfincter relaxaties (**TLOSRS**) zijn belangrijk om gas weer vrij te laten. Als er lucht in de fundus zit, dan zorgt de n. vagus ervoor dat de sfincter kan ontspannen. Reflux komt vaker voor bij TLOSRS. Het diafragma en de sfincter moeten op dezelfde hoogte liggen om elkaar te kunnen versterken.

De meeste reflux treedt overdag op na de maaltijd. Bij het eten vormt de voedselbrij een vette massa, waar het zuur bovenop komt te liggen. De bovenkant van de maag is

j

daardoor zuurder dan de onderkant. Bij een pH boven de 4 doet **pepsine** niet meer goed wat het moet doen.

Zuur staat aan de basis van refluxklachten. De cellen in de slokdarmwand zitten tegen elkaar aan met **tight junctions**. Zuur kan de cellen aanvreten, zodat zuur en pepsine verder in het slijmvlies kunnen komen. De intercellulaire ruimte wordt dan groter.

Je hebt niet veel zuur nodig om klachten te ervaren. Minder dan 20% van de zure reflux episodes wordt bewust ervaren. De klachtenepisode wordt vaak vooraf gegaan door eerdere reflux, waardoor het slijmvlies al aangetast was.

Onder refluxklachten vallen **zuurbranden**, **regurgitatie** en **opboeren**. Ook zijn er bepaalde zeldzame klachten als bloedingen en pijn op de borst. Ook kunnen luchtwegklachten gerelateerd zijn aan reflux.

Bij **oesofagitis** met laesies minder dan 5 mm groot spreek je van graad A. Zijn ze groter dan 5 mm, dan spreek je van graad B. Is er ook uitbreiding over de breedte, dus over meerdere plooien, maar minder dan $\frac{3}{4}$ van de omtrek, dan spreek je van graad C. Bij een graad D is er verspreiding over meer dan $\frac{3}{4}$ van de omtrek.

Qua klachten en ernst van symptomen is er weinig verschil tussen de verschillende graden. Veel mensen met refluxklachten hebben helemaal geen beschadiging bij endoscopie. Bij 40% vind je afwijkingen, bij 60% niet. Een normale endoscopie sluit reflux dus niet uit. **Non-erosive reflux disease (NERD)** komt dus voor bij 60% van de mensen met refluxklachten. Qua symptomen zie je geen verschil tussen die mensen en mensen met erosive reflux disease. Soms heb je ook klachten bij heel weinig reflux. NERD reageert minder goed op behandeling.

Ook het klachtenpatroon is met of zonder oesofagitis ongeveer hetzelfde.

De klinische presentatie is van belang. Zuurbranden en regurgitatie zijn klassieke symptomen van reflux. Er zijn ook atypische symptomen. Complicaties die kunnen voorkomen zijn zweren, vernauwingen, Barrett-oesofagus en slokdarmkanker.

Een zesde van de patiënten met refluxlijden heeft symptomen buiten de slokdarm. Tot 40% van de gevallen van chronisch hoesten zou veroorzaakt kunnen worden door reflux. Soms zijn er geen klachten van zuurbranden en regurgitatie, maar reageert het hoesten wel op behandeling tegen reflux. De hoestklachten kunnen ontstaan door aspiratie en stimulering van de n. vagus.

Er zijn verschillende diagnostische technieken voor reflux, maar vaak kiest men voor een proefbehandeling om te kijken of dat werkt.

Zuurbranden is een brandende sensatie in de bovenbuik die tot aan de nek kan uitstralen. Vaak is de diagnose alleen al op basis daarvan te stellen.

Je kan **esomeprazol** geven als proefbehandeling. Als dat werkt is er een redelijke kans dat er sprake van reflux is, maar het is niet zeker, de sensitiviteit is zo'n 80%. Soms werkt het dus wel terwijl er eigenlijk iets anders aan de hand is dan reflux.

Alarmsymptomen zijn bloed braken, een vergrote lever, anemie, moeilijk eten en afvallen. Aanvullend onderzoek doe je als je alarmsymptomen ziet, als de patiënt niet goed reageert op de therapie of bij een onduidelijke diagnose.

Met een endoscopie kan je oesofagitis en een Barrett slokdarm zien. Met een 24-uurs pH-metrie kun je de correlatie tussen reflux en klachten meten. Hier komen echter wel vaak fout-negatieven bij voor.

Lifestyle aanpassingen kunnen helpen. Veel patiënten hebben dat echter al geprobeerd en verwachten dat hun dokter meer doet dan alleen adviezen geven. Veel adviezen die gegeven worden zijn ook niet evidence-based. Zo is bijvoorbeeld bij obesitas alleen aangetoond dat bij een erg hoog BMI reflux verergert, maar niet voor lichter overgewicht. Lifestyle-adviezen worden vaak in richtlijnen geadviseerd, maar werken ook lang niet altijd.

Protonpompremmers zijn de eerste keus behandeling bij reflux. H₂-receptor antagonisten werken iets minder goed. Een operatie kan het sfinctermechanisme versterken.

In Nederland behandelen we veel medicamenteus. Er zijn twee fasen daarin, de behandelfase en de onderhoudsfase. Bij het stoppen van de medicatie komen de klachten meestal snel weer terug.

De Barrett-oesofagus heeft een relatie met refluxlijden en is een risicofactor voor kanker.

Barret behandel je net als normale reflux, al laat je de behandeling soms langer duren of verhoog je de dosis. Bij Barrett is het belangrijk dat je de patiënt regelmatig controleert. Een vroegcarcinoom kan endoscopisch verwijderd worden. Je kan dan vocht spuiten onder de tumor, zodat die los komt. Met een kapje kan je de tumor dan opzuigen, waarna je hem afsnijdt met een snaartje.

Met een ballon in de slokdarm kan je barrettslijmvlies weggoken. Door daarna zuurremmende medicatie te geven, kan je een normaal aspect van de slokdarm behouden.

Barrett oesofagus

De rusttoon van de onderste oesofagus sfincter wordt beïnvloed door o.a. calcium en neurogene invloeden.

Bij de inademing wordt het diafragma naar beneden geduwd, wat de onderste sfincter vernauwt. Een deel van de slokdarm ligt in het abdomen. Bij een **hiatus hernia** is het gat in het diafragma waar de slokdarm doorheen gaat groter. Er is dan meer kans op refluxklachten.

Met een scopie kan je een Barrett oesofagus, oesofagitis of een carcinoom zien. pH-metrie is ook een diagnosticum. Wanneer meer dan 5% van de tijd de pH in de slokdarm onder de 4 is, spreek je van een pathologische situatie. Manometrie kan je ook gebruiken voor diagnostiek bij slokdarmproblemen.

Indicatie tot operatie zijn klachten van reflux of dysfagie die niet reageren op protonpompremmers.

Er zijn verschillende chirurgische technieken. Je kan fundoplicatie over 360 graden doen, dat is de operatie van **Nissen**. De operatie van **Toupet** is een partiële fundoplicatie over 270 graden. De maag wordt bij deze operaties om de slokdarm heen gevouwen.

Er zijn ook **endoscopische** technieken. Via de mond wordt dan met een scoop een klep gemaakt. De resultaten van deze ingrepen zijn minder goed dan die van chirurgie. De operatie is bij 90% van de patiënten succesvol. Soms zijn er wel klachten van dysfagie of het vasthouden van lucht/winderigheid. Ook kan je **laparoscopische** fundoplicatie doen, waarbij je goed moet oppassen voor omliggende organen en structuren. Als je de fundoplicatie te strak doet, kun je dysfagieklachten krijgen. Als je de fundoplicatie te los doet, blijft de reflux bestaan.

|

Bij een Barrett carcinoom kunnen er klachten van dysfagie en afvallen zijn. Bij inspectie let je behalve op algemene indruk ook op lymfeklieren. Qua aanvullend onderzoek kan je endoscopie, CT en endo-echo doen. Een tumor moet je eerst **voorbehandelen met bestraling en chemo**, daarna kun je opereren.

Risicofactoren zijn roken, alcohol, achalasia, voeding en reflux.

Operabiliteit gaat over de algemene conditie van de patiënt, zijn ECG, longfunctie, maar ook wat hij normaal dagelijks aankan aan inspanning en co-morbiditeit.

Bij de **resectabiliteit** is de ingroei in vitale organen belangrijk. Bij een T1 zit de tumor nog niet in de spierlaag, bij T2 wel. Bij T3 is hij erdoorheen gegroeid en bij T4 zit de tumor ook in omliggend weefsel.

Voor de **curabiliteit** is het van belang dat je weet of er afstandsmetastasen zijn. Daarvoor doe je CT en echo. Bij metastasen is er geen curatie mogelijk en moet je aan palliatieve behandeling denken.

Bij een curatieve behandeling doe je een resectie van de slokdarm met buismaagreconstructie. De maag moet goed gevasculariseerd zijn omdat je reconstructie doet met een aantal bloedvaten. Vooral het bloedvat van de grote curvatuur is belangrijk. De **gastro epiploica dextra** wordt gespaard en naar boven geleid tot bij de slokdarm. Als de vasculatuur van de maag beschadigd is, kan je het colon naar boven klappen voor bloedvoorziening.

Bij oesofaguschirurgie moet je 2 weken in het ziekenhuis blijven. 70% heeft post-operatieve complicaties. Vooral longcomplicaties komen veel voor. Bij de scopische ingreep zijn er minder complicaties dan bij open operatie, en de kwaliteit van leven is beter in de eerste drie maanden. De effectiviteit van scopie en open operatie zijn hetzelfde.

Als een ziekenhuis de operatie vaak doet, zijn de resultaten beter dan wanneer een ziekenhuis de operatie heel weinig uitvoert.

De driejaarsoverleving is zo'n 50%. Door voorbehandeling met chemo en bestraling (dat duurt 4 weken, dan moet je nog 6 weken wachten tot de operatie) kan de 5-jaarsoverleving oplopen tot 50%, anders ligt die rond de 40%. De operatie moet je alleen maar doen als curatie mogelijk is, anders moet je palliatief behandelen.

Helicobacter pylori

Mertaplasie is een reactie waarbij het ene weefsel verandert in het andere weefsel en is reversibel. Bij een **neoplasie** is er nieuwvorming en dat is maligne. Bij een Barrett oesofagus wordt het plaveiselepitheel cilindrisch epitheel. Het is onder te verdelen in hoog- en laaggradig en kan uiteindelijk overgaan in een adenocarcinoom. Een risicofactor is reflux.

Oesofagitis is een ontstekingsreactie die kan ontstaan ten gevolge van reflux. Bij langerbestaande reflux kan een Barrett oesofagus ontstaan.

Bij **laaggradige dysplasie** zijn er meer cellen en de cellen zijn meer actief. Alleen de bovenste laag cellen is afwijkend, de rest van de cellen is normaal. Bij een **hooggradige dysplasie** is er een meer chaotisch beeld met grote wilde kernen. Als het invasief wordt spreek je van een adenocarcinoom.

Soms is lokale resectie mogelijk. Dan kan de tumor met een elastiekje afgezet en daarna weggenomen worden. Ook kan je water onder de tumor spuiten en hem daarna verwijderen.

Het stukje weggehaald weefsel wordt daarna naar de patholoog gestuurd, die er coupes van maakt en die bestudeert.

Het maagepitheel is verschillend op de verschillende plaatsen. Het epitheel van het antrum is anders dan dat van corpus en fundus. Het maagepitheel regeneert heel snel.

Bij **gastritis** verloopt de opbouw van het slijmvlies niet goed. Er zijn verschillende soorten gastritis, zoals de helicobacter pylori gastritis. De Helicobacter Pylori is een gramnegatief spiraaltje dat flagellen heeft. Het is **urease positief**, wat inhoudt dat het goed tegen een zure omgeving als die van de maag kan. 60% van de bevolking heeft de bacterie, in armere landen is dat percentage nog hoger. De bacterie heeft carcinogene eigenschappen.

Als de helicobacter in de maag komt, hecht hij zich aan slijmvormende cellen en lokt daar een ontstekingsreactie uit. De integriteit tussen de cellen gaat dan verloren. Er komen cytokines, granulocyten, B-cellen en T-cellen naar de ontsteking. Door alle ontstekingscellen gaat het slijmvlies kapot. Als dat vaak genoeg gebeurt, dan krijg je een chronische ontsteking. Het oppervlakteslijmvlies van de maag verandert dan in intestinaal slijmvlies.

Je hebt bij deze infectie **antrum predominante gastritis** en **corpus- of panpredominante gastritis**. De eerste zie je vooral in het Westen en hierbij is het gastrine en het uur verhoogd. Bij de laatste vorm is er meer zuur waardoor er minder gastrine is. Welke vorm iemand ontwikkelt is afhankelijk van hoe die persoon reageert op de ontsteking en omgevingsfactoren. Uiteindelijk kan er dysplasie en daarna een carcinoom ontstaan. Wat de cascade beïnvloedt is nog niet helemaal duidelijk.

Er zijn verschillende soorten carcinomen. De helicobacter geeft een **intestinaal type adenocarcinoom**. Er is ook een **diffuus type carcinoom**, waarbij je zegelringcellen ziet.

Naast een carcinoom kan je ook een **lymfoom** krijgen. In de maag zit veel MALT. Bij en chronische ontsteking worden er steeds nieuwe ontstekingscellen aangemaakt, wat de kans op een lymfoom vergroot.

Waarom sommige mensen een carcinoom krijgen, sommigen een lymfoom en anderen alleen ulcera, is niet bekend.



Regel alles met JoHo korting!

- Baangarantie programma's
- Au pair
- Work & travel australie
- Werken in horeca spanje
- Cursus werken in horeca Curacao & bonaire
- Teaching English as a Foreign Language (TEFL)
- Taalcursussen
- Vrijwilligerswerk
- Vliegtickets
- en meer!

Met de verdiensten van Wereldactief worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



De meest afgesloten verzekering voor lange reizen, wereldreizen, vrijwilligerswerk, tijdelijk werk, stage en studie in het buitenland

- ✓ Dekking bij negatief reisadvies
- ✓ Geen eigen risico voor medische kosten
- ✓ Ingeschreven staan bij bevolkingsregister niet nodig
- ✓ Geen zorgverzekering in Nederland nodig
- ✓ Tot 4 jaar af te sluiten
- ✓ Meermaals verlengen en per verlenging betalen
- ✓ Bij verlengingen geen nieuwe uitsluitingen
- ✓ Avontuurlijke sporten meeverzekerd
- ✓ Rechtsbijstand mee te verzekeren
- ✓ Claims in buitenland direct uitbetaald

Met de verdiensten van deze verzekering worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt

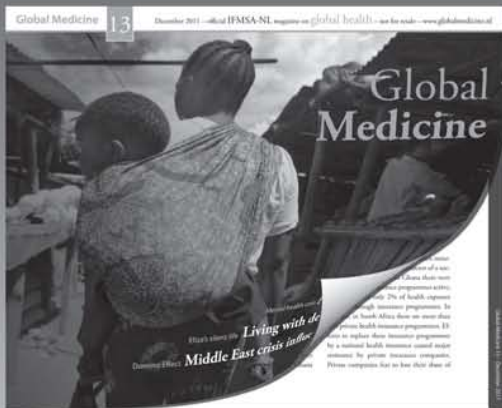


Global Medicine

Official IFMSA-NL magazine on Global Health



www.globalmedicine.nl



Ben jij geïnteresseerd in:



gezondheidszorg wereldwijd



ontwikkelingssamenwerking



reizen & buitenland?

Neem dan nu een abonnement op Global Medicine. Voor maar € 10,- per jaar (€ 15 voor niet-studenten) krijg je 3x per jaar Global Medicine thuisgestuurd.

Ga naar www.globalmedicine.nl voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement

LET OP: wil je 1 editie van Global Medicine gratis ontvangen? Stuur dan een email naar editor@globalmedicine.nl en je krijgt 4 edities voor de prijs van 3!

Aantekeningen week 2

Coeliakie

Patiënte, 9 jaar. Toen ze twee jaar was gingen haar ouders met haar naar de huisarts, omdat ze een dikke buik had, wit zag en ze had last van obstipatie en diarree.

Vet in de ontlasting is lastig te zien. Om dat te onderzoeken moet je 3 dagen ontlasting sparen, het vet in het dieet bijhouden en dan het vet in de ontlasting meten. In de DD zijn de ziekte van Crohn, giardia, coeliakie, taaislijmziekte en lactose-intolerantie. Haar broertje had ook een beetje een dikke buik. Hem hebben ze toen laten testen, omdat het erfelijk kan zijn.

De diagnose bij beide kinderen was coeliakie.

Bij de klassieke presentatie van coeliakie is er een afbuigende groeicurve, anorexie, verandering van de ontlasting (meestal diarree, zelden obstipatie), een bolle buik en magere extremiteiten en erg platte billen. De patiënte had geen afbuigende groeicurve, wat de diagnose lastiger maakte. De afbuiging van de groeicurve start begint bij kinderen met coeliakie bij de start van gluteninname, dus als ze voor het eerst pap krijgen.

1:100 mensen in Nederland heeft coeliakie, maar de meeste mensen hebben geen klachten en weten niet dat ze dat hebben. Soms heb je bijvoorbeeld alleen klachten van moeheid, door de anemie die kan ontstaan.

Op oudere leeftijd heeft 20-40% van de mensen met coeliakie een normale lengte. Soms hebben ze anemie of gedragsproblemen, diarree of obstipatie.

Ook zijn er niet klassieke symptomen, bijvoorbeeld aantasting van het tandglazuur of afters in de mond. Bij dat laatste moet je ook aan de ziekte van Crohn denken. Dermatitis herpetiformis is vaak geassocieerd met coeliakie en zit vooral op de ellebogen en knieën. Zie je patiënten met dat beeld, dan is het bijna zeker dat ze coeliakie hebben.

De prevalentie van coeliakie neemt toe in de tijd. Je ziet ook clusters in families. De 1^e graad familie van een coeliakie patiënt heeft 10% om ook coeliakie te hebben. Bij een een-eiige tweeling is dat 80%.

Er zijn verschillende mutaties die coeliakie kunnen veroorzaken. Maar sommige mutaties komen bij heel veel mensen voor, terwijl slechts een klein deel daarvan coeliakie krijgt. Er is een verhoogd risico op coeliakie bij bepaalde andere aandoeningen zoals het syndroom van Down en auto-immuunziekten.

Dunne darm biopsie is het belangrijkste diagnosticum voor coeliakie. Je kan ook screening met antistoffen doen en op basis daarvan beginnen met een glutenvrij dieet. Als je endoscopie doet zie je normaal plicae van Kerckring. Bij coeliakie zie je afwijkingen. Doe je wel een biopsie, dan zul je bij coeliakie veel lymfocyten en geen mooie vlokken in het biopsie zien. Bij coeliakie kan uiteindelijk ook vlokatrofie ontstaan. Biopsie moet bij kinderen onder algehele narcose, dus dat doe je liever niet.

Als je geen HLA-DQ2 of HLA-DQ8 hebt, kun je nooit coeliakie krijgen. Als je ze wel hebt, wil dat echter lang niet zeggen dat je coeliakie hebt. Bij 6 à 7 maanden krijgen kinderen voor het eerst gluten. Bij kinderen met coeliakie raken T-cellen dan geactiveerd, waardoor IFN-gamma geproduceerd wordt en weefselschade ontstaat.

De therapie bij coeliakie is altijd een glutenvrij dieet. Een glutenvrij dieet kost zo'n 1500 euro extra per jaar. Vroeger werd dat vergoed, maar nu niet meer.

Obesitas bij kinderen

Patiënt, 16 jaar, heeft obesitas. Hij heeft geprobeerd om af te vallen, bijvoorbeeld door 12 weken naar een afvalkamp te gaan, maar dit hielp niet en hij werd er alleen maar ongelukkig van. Als baby en kind had hij een normaal gewicht. Na 7 jaar ging zijn gewicht snel toenemen. Hij heeft wel altijd veel gesport en at gezond.

Uiteindelijk kwam hij bij een endocrinoloog terecht, maar het heeft erg lang geduurd voor hij daar een afspraak kon krijgen. Eerst werd er niet gedacht dat het aan iets hormonaals kon liggen. Hij heeft echter ook wel andere symptomen als bultjes op zijn armen en een meer centrale vetverdeling, een slechte groei, vroege puberteit (8 jaar, na de puberteit is hij niet veel meer gegroeid) en een hoge bloeddruk, maar dat is allemaal niet opgemerkt. Dat zijn allemaal symptomen die horen bij het syndroom van Cushing, wat de patiënt heeft.

De meeste mensen met obesitas groeien juist harder dan gemiddeld, dus die komen hoger op de groeicurve uit. De patiënt groeide juist minder dan gemiddeld, wat een belangrijke aanwijzing zou hebben moeten zijn dat het niet om gewone obesitas ging bij hem.

De patiënt moest twee dagen urine verzameld worden om het cortisol te bepalen. Dit was te hoog en daarna werd een ACTH-test gedaan.

De prevalentie van obesitas en overgewicht bij kinderen is erg gestegen van 1980 naar 1997. Tot 2003 is het zelfs nog harder gestegen. Echter, de cijfers van 2009 zijn ongeveer gelijk aan die van 2003. Nu heeft 1/6 kinderen overgewicht en 1/30 obesitas. 70% van de obese 5-jarigen houdt ook obesitas op oudere leeftijd. Op 15-jarige leeftijd is dit zelfs het geval bij 90% van de kinderen. Dat je obesitas op oudere leeftijd zou kunnen opsporen door te kijken naar gewicht op kinderleeftijd, noem je tracking.

Voor kinderen zijn andere BMI's normaal, afhankelijk van de leeftijd. Kinderen hebben een lager BMI dan volwassenen, dat het laagst is op 4 à 5 jaar. Het BMI zegt echter ook niks over lichaamssamenstelling, het differentieert niet tussen vet- en spiermassa. Dus je zou zeggen, dat het misschien beter is om het uiterlijk beoordelen. Echter, dan wordt het gewicht onderschat door zowel de kinderen als de ouders als de dokters. Ze denken dan dus dat het kind lichter is dan het echt is. Uiterlijk beoordelen is dus geen goede methode.

Je kan ook huidplooiemeting doen of bioelectrische impedantie analyse. Bij dat laatste stuur je een stroompje door het lichaam. Verschillende weefsels hebben verschillende weerstand en zo kan je de lichaamssamenstelling meten. Met DEXA kan je ook de lichaamssamenstelling meten, het staat voor Dual Energy X-ray Absorptiometry.

Elk deel van het lichaam kan aangetast zijn door obesitas. Diabetes is samen met hart- en vaatziekten de belangrijkste complicatie. Bij kinderen zie je vaak het metabool syndroom (een clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten). Er is dan 21% verhoogde kans op hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Zelfs als het kind op latere leeftijd niet meer te dik is, is het risico verhoogd. Maar ook als je alleen obesitas hebt als kind zonder metabool syndroom, is de kans op hart- en vaatziekten op latere leeftijd verhoogd.

Sociale isolatie door obesitas is een veelvoorkomend probleem en voor veel kinderen het grootste probleem van obesitas. De zelfwaardering en inschatting door omgeving van kinderen met obesitas is lager. Emotionele problemen en gedragsproblemen spelen ook op volwassen leeftijd nog een belangrijke rol en hebben grote sociale gevolgen.

In 0-1% van de gevallen is de oorzaak van obesitas een ziekte of een organische oorzaak. Lichamelijke oorzaken zijn syndromen (bij genetische afwijkingen, zoals het Prader Willy syndroom, er is dan ook altijd sprake van mentale retardatie), endorinen (zoals het syndroom van cushing of hyperthyreoidie, hierbij is allemaal een afbuigende groeicurve), mediatie (zoals prednisolon of anti-depressiva) of hersenschade. Dus als iemand een normale intelligentie en normaal uiterlijk heeft, een normale lengtegroei heeft, er geen anamnese is van medicatie en er geen sprake is van neurologisch trauma kun je lichamelijke oorzaken uitsluiten. Het is dus heel makkelijk uit te sluiten, maar je moet wel altijd aan zo'n oorzaak denken als iemand met obesitas bij je komt.

Bij 99% van de mensen met obesitas is er een disbalans tussen de energie-inname en het verbruik.

Er is een heel scala van factoren die obesitas in de hand werken. Dat zijn bijvoorbeeld de voortdurende confrontatie met de mogelijkheid tot eten, een bepaald aangeleerd eetpatroon en bewegingspatroon en factoren vanuit jezelf, zoals hoe vaak je voor de tv of computer zit. Ook speelt een genetische aanleg voor het ontwikkelen van obesitas mee. Er worden steeds meer mutaties ontdekt, sommigen komen veel voor, anderen zijn zeldzaam. Als je bijvoorbeeld bij het FTO gen homozygoot bent voor het A-allel, dan is de kans op obesitas 1,7x hoger. Die genen reguleren hoe snel je je verzadigd bent. Er is geen therapie hiertegen.

Metabolic programming houdt in dat blootselling in de baarmoeder de reactie van je lichaam later bepaalt. Bij intra-uteriene stress heb je grotere kans op een hoger gewicht later in het leven. Bij ouders met een hogere educatie hebben de kinderen ook minder kans op obesitas en hebben gemiddeld een lager BMI. Ook zijn er geografische verschillen in het gemiddelde BMI.

Er is dus disbalans tussen intake en verbruik, maar dat kan veel oorzaken hebben.

De therapie is multidisciplinair. Je moet een patiënt niet alleen op dieet zetten, maar ook bewegen stimuleren en gedragstherapie instellen. Bij het laatste probeer je de manier waarop iemand reageert te veranderen. Je probeert het probleem psychologisch te benaderen, bijvoorbeeld als de patiënt zijn problemen probeert weg te eten. Ook is educatie voor de rest van het gezin belangrijk en moet je de omgeving indien mogelijk verbeteren.

Lifestyle interventie programma's worden vaak niet volgehouden. Meestal is er zo'n 10 kg gewichtsverlies, maar dat is niet genoeg. Ook is er daarna vaak weer een terugval. Slechts bij 10% is echt succes te zien.

Mediatie heeft niet echt plaats in de therapie. Chirurgie wordt ook niet veel gedaan, als worden nu wel studies bij kinderen gedaan.

Ook in de politiek is overgewicht een veelbesproken item, bijvoorbeeld bij de vettaks. Gemeenschapsinitiatief kan ook werken, dus als je met de gemeenschap eraan gaat werken om gezonder te leven.

Lifestyle interventie programma's zijn dus de primaire therapie, maar er moeten betere programma's komen.

Obesitas

Patiënt, 63 jaar. Toen hij 27 was, woog hij 155 kg bij een lengte van 1.86 meter.

Hij kwam toen bij de dokter. Dan is het als dokter belangrijk om te weten hoe lang het overgewicht al bestaat, wat het eetpatroon en bewegingspatroon is, of er andere lichamelijke klachten zijn en of er psychische of sociale klachten zijn. Ook is het handig te weten of het in de familie voorkomt.

De patiënt bewoog veel, maar at ook heel veel en ongezond. Hij zat vaak op verschillende diëten, waardoor hij een jojo-effect kreeg. Hij had beginnende diabetes, hij gebruikte al metformine en in de familie was er veel overgewicht. Hij was als kind van normaal gewicht en vanaf zijn 13^e was hij dikker geworden. Zijn BMI was nu 45. De helft van de mensen in Nederland heeft overgewicht. 12% heeft obesitas. 1-1,5% van de mensen heeft morbide obesitas, dus een BMI van meer dan 40.

Veel patiënten denken dat als ze bij de dokter komen, er een behandeling is die ze heel makkelijk heel slank maakt, maar die is er niet. De levensverwachting van mensen met obesitas is veel lager dan normaal, dus als dokter wil je wel graag iets aan het overgewicht doen. Obesitas geeft op heel veel aandoeningen een verhoogd risico.

Als je afvalt, dan is een halve kilo per week gezond om te verliezen. Je moet niet te snel afvallen, dat is ongezond. Het wordt aanbevolen dat iemand in 6 maanden 5-15% van zijn gewicht verliest. Op heel veel gebieden kan je al winst halen door zoveel af te vallen. Hoe hoger het BMI is en hoe groter de buikomvang is en hoe meer comorbiditeit er is, hoe meer je moet doen qua behandeling om de patiënt af te laten vallen.

Vroeger waren er heel strenge diëten, waarbij patiënten maar heel weinig calorieën op een dag mochten innemen. Nu wordt aanbevolen om zo'n 500 kcal per dag minder in te nemen dan normaal. Normaal moet je 30 minuten per dag bewegen. Maar als je bent afgevallen en je wilt dat behouden, dan moet je zelfs 1-1,5 uur per dag bewegen.

Gedragstherapie kan helpen. Je verandert daarmee het gedrag met klassieke conditioneringsprincipes. Dit moet ook een terugval helpen voorkomen.

De patiënt ging het ballon protocol in, een onderzoek dat toen liep. Die ballon werd endoscopisch ingebracht in de maag en met lucht of water gevuld. In 8 maanden viel

men daar zo'n 50 kilo mee af. Echter, de mensen met een placebo vielen net zo veel af. De begeleiding bij beide groepen was ook heel intensief.

In 1994 kwam de patiënt weer terug, nu met een BMI van 48. Toen werd gekozen voor chirurgie. Er liep een studie, waarbij een bandje om de maag werd gedaan die van buitenaf geactiveerd kon worden om de maag af te sluiten. Het werd ingebracht met een laparoscopische operatie. De patiënt had na de operatie veel pijnklachten aan de voeten, wat een insuline neuritis bleek te zijn.

In twee jaar is de patiënt toen 30 kilo afgevallen, hij hoefde ook minder insuline te gebruiken. Er ontstond echter een on obstructie. Daarna raakte het kamertje geïnfecteerd en werd verwijderd.

In twee jaar viel de patiënt nog verder af tot 120 kilo. Hij hoefde geen insuline meer te gebruiken en kreeg xenical. Dat is een middel dat ervoor zorgt dat een derde van het vet wat je eet niet verteerd wordt en in de ontlasting terecht komt. Het veroorzaakt een vette incontinentie. Het remt lipase. Er ontstaat een steatorroe die oranje-achtige vlekken in de kleding kan geven die er niet uit te krijgen zijn. Het verschil in afgevallen kilo's met een placebo is 3 kilo.

Een paar maanden later kreeg de patiënt erge buikpijn. De maagband was doorgezworen in de maag. Achteraf was dat al te verwachten toen het kamertje geïnfecteerd bleek. De maagband werd verwijderd maar de wond genas erg moeizaam. Een maagband werkt soms goed, maar bij sommige patiënten heeft het eigenlijk amper effect.

De patiënt heeft toen 2 jaar niks aan zijn gewicht gedaan en kwam weer aan tot een BMI van 46.

Als je een maagoperatie doet, en de patiënt eet daarna veel suikers, kan dumping ontstaan. Je gaat je dan heel naar voelen en kan gelijk flauwvallen. Ook is er een late reactie na 2 uur, waarbij een hypo kan ontstaan. Dumping kan ontstaan bij een maagbypass. De dunne darm wordt dan op de maag gehecht, pas onderaan komen de sappen erbij. Het traject van vertering is dan korter.

Bij een duodenal switch wordt een buismaag gemaakt en het ileum wordt op de maag gezet. De patiënt kreeg een duodenal switch. In 4 of 5 jaar is hij toen 50 kg afgevallen. Dat gewicht is hij nog steeds kwijt. Wel moet hij nu veel supplementen nemen.

Absorptie en digestie

Casus: Toen de patiënt 21 jaar was, ging hij naar de huisarts met buikpijn en diarree. Hij was toen heel mager, woog maar 65 kilo. Hij kwam bij de eerste hulp van de VU. Daar is hij toen 9 maanden opgenomen geweest.

Er zijn foto's genomen, een gastroscopie en coloscopie gedaan, waaruit bleek dat de patiënt de ziekte van Crohn had. Dat is een chronische ontsteking van de dunne en dikke darm.

De patiënt raakte afgekeurd, raakte zijn baan en sociale leven kwijt. Hij kreeg medicatie, de prednison hielp wel. Uiteindelijk woog hij echt heel weinig, onder de 50 kilo, en door de prednison kwam hij weer wat aan.

De meest frequente locatie van Crohn is het caecum. Bij de patiënt was eerst alleen de dikke darm aangedaan, daarna ook de dunne darm.

Gewrichtsklachten is een vaak geziene extra-intestinale manifestatie van Crohn. Ook anusklachten ziet men vaak, zoals fistelvorming, abscessen en ulcera. Anusklachten komen niet voor bij colitis ulcerosa.

De patiënt had anusklachten en ook veel spierklachten. Hij heeft zelfs twee keer opnieuw moeten leren lopen. Dat kwam doordat hij zijn spieren toen hij ziek was niet veel gebruikte, maar ook vooral door myopathie door de prednison.

Het rectum van de patiënt is verwijderd. Hij heeft een stoma gekregen en heeft nu nog 1,5 meter darm, de rest is verwijderd. Het stoma dat is aangelegd is een ileostoma. Indien mogelijk laat men het rectum zitten en wordt de rest van het colon verwijderd. Door het rectum te laten zitten is de operatie minder zwaar, en ook is die minder definitief. Er kan dan namelijk nog altijd een ileum-rectale anastomose gemaakt worden. Maar als er sprake is van fistels kun je het rectum beter verwijderen.

De dunne darm is ongeveer 4 meter, waarvan 2/3 jejunum en 1/3 ileum.

De prednison is bij de patiënt in 3 maanden afgebouwd. Dat moet je afbouwen vanwege de bijnierinsufficiëntie die kan ontstaan. De bijnieren moeten er weer aan 'wennen' om hormonen aan te maken. Als je direct stopt, krijg je dus bijnierinsufficiëntie.

De ontlasting van een ileostoma stinkt niet. De stank komt namelijk door bacteriën, die vooral in het colon zitten. Wel moet de patiënt veel zout en vocht innemen, wat je raakt met een ileostoma meer vocht en zout kwijt.

De patiënt heeft 22 jaar in de WAO gezeten, maar kan nu weer werken.

Na een tijdje kreeg hij weer last met eten, hij ging ook minder eten en viel af tot 45 kilo. Daarnaast kreeg hij een hoge bloeddruk. Wel had hij er complicaties door aan ogen en nieren. De hypertensie wordt behandeld en is nu weer onder controle. Na een tijdje kreeg hij ook andere klachten als hoofdpijn. Toen bleek dat er sprake was van arteritis temporalis, ontsteking van de arteriewand. Dan heb je vaak hoofdpijn en gezichtsverlies. De behandeling was weer met prednison, de enige behandeling voor arteritis temporalis.

Je moet de botontkalking opvolgen met scans, dat moet jaarlijks. Vaak moet je profylactisch calcium en vitamine D geven en indien nodig bisfosfanaten.

De patiënt voelde zich alsof de ziekte van Crohn weer terug was gekomen. Het lab gaf er echter geen aanleiding voor om dat te denken. Met een gastroduodenoscopie werd een uitgezette arteriaal gezien. De dunne darm zag er vrij normaal uit, er waren geen ulceraties. Ook in bipten werden geen aanwijzingen voor de ziekte van Crohn gevonden, net als met beeldvorming.

De patiënt rookt en had hypertensie, toen zijn ze dus naar zijn bloedvaten gaan kijken. Het bleek dat de dunne darm niet genoeg bloed kreeg. De patiënt had ook alleen pijn na het eten. Hij had dus angor abdominalis, bloedtekort in de darm. De pijn begint dan

¼ tot ½ uur na het eten. Daarom was de patiënt ook minder gaan eten, als hij niet at, was er geen pijn.

In de maag wordt vocht en zuur toegevoegd aan het voedsel, in het duodenum gal en pancreassap. Het ileum en het colon (vooral het colon) nemen water weer op.

De dunne darm heeft een oppervlakte van 200 vierkante meter. Als je een stuk weghaalt, past de dunne darm zich aan, de vertering is dan meer doeltreffend en er is meer resorptie van vocht en zout.

De vetvertering verloopt via het lymfatische systeem. Vetdeeltjes in micellen gaan naar de lymfe toe.

Je kan niet leven zonder dunne darm. Je hebt minstens een meter dunne darm nodig om te overleven. Anders krijg je een tekort van veel voedingsstoffen. Het short bowel syndrome komt door resectie, trauma, trombose etc. Je kan behandelen met parenterale voeding, maar de ultieme behandeling is een dunne darm transplantatie. De mortaliteit daarvan is echter heel hoog.

De klep van Bauhin zorgt ervoor dat de inhoud van het colon niet naar de dunne darm gaat. Baby's hebben een steriele darm. Op de leeftijd van 3 à 4 jaar heb je een stabiel microbiom. Dat bepaalt o.a. je gewicht, je karakter en metabole aandoeningen zoals metabool syndroom. Met bacterietransplantatie kun je er bijvoorbeeld voor zorgen dat iemand niet meer insuline resistent is, dat kan met feces transplantatie. Antibiotica kan de darmflora kapot maken.

Motiliteit onderste tractus digestivus

Bij een open pylorus is de maag niet zuur. 's Nachts staat de pylorus meer open dan overdag. Via de pylori kom je in de bulbus duodeni. Dat is het enige stuk van de darm dat de volledige zure maaginhoud op zich krijgt. De klieren van Brunner maken slijm, dat slijm verdedigt de bulbus tegen zuuraanvallen.

Bij de papil van Vater komen pancreassappen en gal in de darm. Dat bevat bicarbonaat, wat leidt tot neutralisering van het zoutzuur. Maar het heeft ook een eiwit- en cholesterol component. De eiwitten zijn enzymen om voedingsstoffen af te breken. Galzouten zijn de cholesterolcomponent.

De inhoud van het duodenum gaat door naar het jejunum. Als het in het ileum komt, is de meeste absorptie al gebeurd. De ringen van Kerckring zijn daar ook niet meer duidelijk aanwezig. De vetten zijn al voor het ileum opgenomen. In het terminale ileum wordt vitamine B12 opgenomen, net als de galzure zouten. De ontlasting blijft een tijdje in het colon zitten, en je wilt daar geen lange stase van galzure zouten hebben, omdat die prikkeling van de darm geven. De galzouten worden gerecycled.

Het enterische zenuwstelsel zorgt voor spontane activiteit van de maag en dunne darm contracties. De peristaltiek gaat heel snel. Als er de hele tijd door peristaltiek was, was binnen seconden tot minuten voedsel door het hele maag-darmkanaal gelopen.

In de gevoede dunne darm is het kneden van de darminhoud een meer dominant contractiepatroon dan peristaltiek. Dat gaat door middel van particuliere contracties van de circulaire spierlagen. Dat heten segmentaties, waarbij dus iedere keer op een

andere palats geknepen wordt. Er is hierbij nauwelijks netto transport naar de dikke darm. De prikkeling voor deze contracties komt uit de darm, als hij gevuld wordt.

De eerste paar uur na voeding is er chaotische samentrekking. Uiteindelijk is de darm dan leeg. Dan komen er elke 1,5 uur heftige contracties, die beginnen in de maag en zich uitstrekken tot in het colon. De nuchtere darm heeft elke 1,5 uur zo'n complex van een krachtige samentrekking. Dat is ter bescherming tegen bacteriën, kolonisatie van pathogenen en afvoer van dode epitheelcellen. Dat is het knorren van de maag wat je kan horen. Dat duurt zo'n 10 minuten, dan is er weer zo'n 1,5 uur niks. Op het moment dat je eet ga je over op de gevoede toestand, dus ook op dat contractiepatroon.

Het meestvoorkomende contractiepatroon in het colon zijn de haustrale contracties. De ontlasting blijft meestal een dag in het colon zitten. De haustrale contracties zijn belangrijk om water te onttrekken aan de chymus. Het zijn geïsoleerde contracties van de circulaire spierlaag. Haustrae zijn een soort schotten in de dikke darm. Het water wordt uit de buitenkant van de chymus gehaald, maar dan blijft de binnenkant nog waterig. Met haustrale contracties wordt de chymus als het ware omgeploegd, zodat ook het water aan de binnenkant naar buiten komt. De haustrale contracties zijn simultaan. De chymus wordt 24 uur met deze contracties gekneet.

De massabeweging is een soort peristaltiek in de dikke darm. Het zijn heel sterke contracties die de ontlasting naar het rectum brengen. Gas in het colon wordt daarbij ook naar buiten geduwd.

Massabeweging vindt vaak plaats in aansluiting op een maaltijd. Dat komt door de gastro-colische reflex, vulling van de maag leidt tot defecatie.

De m. puborectalis loopt vanaf het os pubis in een lus om het rectale kanaal. De tonus van die spier is op zichzelf hoog, bij abdominale druk wordt die nog hoger, zoals bijvoorbeeld met hoesten. De hoek van het rectum wordt dan scherper. Ontspannen van de spier leidt tot defecatie.

Bij verwijding van het rectum komt er NO vrij. De interne sfincter die bijdraagt aan de continentie ontspant dan. Als je zelf ook de andere spieren ontspant, krijg je defecatie.

Op een röntgenfoto ziet ontlasting in de darm eruit als spikkeltjes.

Bij pseudo-obstructie zijn er tekenen van intestinale obstructie terwijl er geen echte obstructie is. Er is een stille buik, soms gootsteengeruis. De patiënt kan pijn hebben, is misselijk en moet braken. De buik is hypertympan. Op de foto zie je tekenen van ileus. Je vind hierbij dus nergens een obstructie, de darm werkt zelf niet goed.

De plexus myentericus ligt tussen de spierlagen. Daar liggen ook de interstitiële cellen van Cajal. Als spieren, zenuwen of interstitiële cellen zijn beschadigd, kan een pseudo-obstructie ontstaan. Het is vaak idiopathisch of secundair aan een systeemziekte. Het kan chronisch zijn en in aanvallen voorkomen.

TPV (voedingsinfuus) is mogelijk als behandeling. Soms kan je ook nog een sonde aanleggen. Heel soms moet de darm eruit. Er is meer kans op bacteriële overgroei, waarvoor je antibiotica moet geven. Soms werken prokinetica ook.

Obstipatie manifesteert zich op uiteenlopende manieren. Een kwart van de Nederlanders heeft wel eens obstipatie. Het geeft een opgeblazen gevoel, lange tijd geen ontlasting (minder dan drie keer per week). De ontlasting wordt dan hard als het lang in het colon zit, want al het water wordt eruit gehaald. Defecatie kan dan pijn doen. Ook zijn er buikpijn en dyspeptische symptomen.

De belangrijkste oorzaak van obstipatie is levensstijl. Veel vezels en beweging stimuleren de darm. Ook moet je genoeg water drinken. Maar er zijn ook organische aandoeningen die aan obstipatie ten grondslag kunnen liggen, zoals endocrinologische afwijkingen, depressie, een ruimte-innemend proces, dwarslaesie en spierproblemen.

Bij de ziekte van Hirschsprung is er een afwezige recto-anale reflex. De diagnose hiervoor kan je meten met drukmeting in het rectum en de interne en externe anale sfincter. Je blaast een ballon op in het rectum, dan hoort de interne sfincter zich te ontspannen en span je zelf de externe sfincter aan.

Er zijn ook heel veel geneesmiddelen die tot obstipatie kunnen leiden. Ook kunnen functiestoornissen van de darm tot obstipatie leiden.

Er zijn dus haustrale en peristaltische contracties in de darm, waarvan de peristaltische contracties massa-contracties zijn die 3-10 keer per dag voorkomen, vooral na ontwakken en na maaltijden.

Patiënten met obstipatie hebben veel minder massa-contracties. 's Nachts komen deze contracties sowieso heel weinig voor.

Je kan ook colon-passage meten. Dat is hoe snel het voedsel door de dikke darm gaat. Normaal als je iemand tracers geeft, dan is 80% ervan binnen 5 dagen uitgescheiden.

Bij het prikkelbare darm syndroom (IBS) is er pijn in het abdomen en een afwijkend defecatiepatroon, zonder dat er een organische oorzaak gevonden wordt. Na defecatie is er verbetering van de pijn. Het komt heel veel voor, vooral bij vrouwen tussen de 20 en 30 jaar, daarvan heeft zo'n 30% IBS. Maar het komt ook bij mannen voor en op alle leeftijden. De meeste patiënten gaan er nooit mee naar een arts. Zo'n 25% komt ermee bij een huisarts en 1% bij een specialist.

Er is een afwijkende maagdarm-peristaltiek bij IBS en een verhoogde viscerale perceptie. Er is een overgevoelige darm. Door afwijkende motoriek is er een afwijkend ontlastingspatroon. De oorzaak is vaak niet duidelijk. De patiënten zijn niet overgevoelig voor andere prikkels.

IBS kan ontstaan na een gastro-enteritis. Een kwart van de gastro-enteritis patiënten houdt langdurig IBS-klachten.

De behandeling van obstipatie bestaat uit vezels eten, bewegen, water drinken en kijken of er medicijnen die obstipatie veroorzaken in het spel zijn. Meestal gaat het dan al veel beter. Er wordt aanbevolen 30 gram vezels per dag in te nemen.

De 2^e stap is medicamenteus behandelen met laxantia en/of bulkvormers. De laatste blijven in de darm zitten en worden niet opgenomen. Soms heb je contactlaxantia nodig, die de darm stimuleren om te knijpen. Je kan ook klysmazetpillen gebruiken. Als

je het ook medicamenteus niet kan verhelpen, kun je verwijderen chirurgisch het colon te verwijderen.

Bij een prikkelbare darm met obstipatie is er iets anders aan de hand. Dan is er vooral veel pijn en staat de obstipatie meer op de achtergrond. Dan zijn analgetica als paracetamol meer geïndiceerd. Ook visceroperceptiemodulators en hypnotherapie kunnen helpen.

De puborectale sfincter van de bekkenbodempool en de anale sfincters moeten ontspannen voor defecatie. Sommige patiënten kunnen die spieren echter niet meer ontspannen. Dat heet anisme of spastischbekkenbodempoolsyndroom. De diagnostiek gaat met een defecografie en de behandeling is bekkenbodempoolfysiotherapie.

Digestie en absorptie

De eerste stap in de vertering van voeding is de afbraak. De voeding wordt omgezet in aparte moleculen die daarna opgenomen kunnen worden.

Polysachariden/koolhydraten moeten omgezet worden in enkele suikers. Proteïnen moeten omgezet worden in aminozuren en triglyceriden worden afgebroken tot glycerol en vetzuren. Daarna kan de opname pas plaatsvinden.

Suikers bestaan uit monosachariden zoals glucose, fructose en galactose. Die suikers kun je combineren tot veel verschillende meervoudige suikers. Kleine verschillen in de samenstelling van die suikers kunnen grote verschillen maken voor hun 3-dimensionale structuur en de reactie van ons lichaam op die suikers.

Zetmeelketens rollen zich op tot korrels. Zetmeel heeft ook zijketens. Er zijn aparte enzymen voor nodig om die zijketens van de hoofdketen af te breken. Lactase breekt lactose af. Dat enzym verdwijnt meestal na de zoogtijd, maar omdat de Westerse mens melk blijft drinken, persisteert dat enzym. Als je geen lactase hebt, ben je lactose-intolerant. Er komt dan minder glucose in het bloed, en er wordt H₂ aangemaakt in de darmen door bacteriën. Bij lactose-intolerantie mag je nog wel kaas eten, omdat in de wei die bij het maken van kaas ontstaat de meeste lactose zit.

Suikers worden gehydrolyseerd aan het intestinale membraan. SGLTs zijn transporteiwitten voor galactose en glucose. De opname is gekoppeld aan water- en zoutabsorptie. Fructose wordt opgenomen via GLUT5. Bij diarree kun je iemand dus suiker en zouten geven, dan wordt extra water opgenomen. Bij mensen waarbij het SGLT-eiwit ontbreekt, kan galactose en glucose opname niet plaatsvinden. Dan krijg je diarree.

Fosfolipiden zijn onderdeel van het celmembraan en zijn veel beter wateroplosbaar dan triglyceriden. Cholesterol in het lichaam is grotendeels veresterd. Cholesterol komt ook voor in het celmembraan. Vetten in de darm komen ook veel uit gal, naast uit het dieet. Vet is niet goed mengbaar met water, maar de vetafbrekende enzymen werken wel het best in een waterige oplossing. Er ontstaan vetbolletjes met aan de binnenkant triglyceriden en aan de buitenkant cholesterol. Galzouten zijn zepen en die zorgen ervoor dat enzymen beter bij de vetten kunnen komen.

In de enterocyt worden van de afgebroken vetten weer triglyceriden gemaakt. Deze komen in chylomicronen in het lichaam. Die bevatten echter alleen langketenvetzuren. Kortketenvetzuren komen los in het plasma terecht.

Galzouten worden gemaakt van cholesterol, maar zijn beter oplosbaar in water. Meer cholesterol eten verhoogt niet de concentratie cholesterol in het plasma. Je lever maakt veel meer cholesterol dan je met je dieet binnenkrijgt. Cholesterol wordt ook veel gerecycled. Het is geen brandstof, maar een bouwstof. Als je minder cholesterol via je dieet binnenkrijgt, gaat je lever meer produceren.

Eiwitten zijn ketens aminozuren, die tot aminozuren of peptiden (korte aminozuurketens) gehydrolyseerd moeten worden. De pancreas maakt eiwitsplitsende enzymen. De enzymen zijn inactief, na klieving worden ze actief. Op die manier zorgt de pancreas dat hij zelf niet door de enzymen wordt afgebroken.

Eiwitten zijn brandstof en bouwsteen. Veel aminozuren kunnen we zelf maken, sommige moeten we met de voeding binnen krijgen. Absorptie van voedingsstoffen vindt vooral plaats in het eerste deel van de dunne darm.

Vitamine B12 zit vooral in vlees. Het is gebonden aan voedingsstoffen. Cellen die zuur aanmaken, maken ook intrinsic factor. Dat bindt aan vitamine B12 en dat complex kan dan opgenomen worden.

Vitamine B12 deficiëntie zie je vooral veel bij veganisten. In het westen hebben veganisten eerder pernicieuze anemie, omdat ons voedsel zuiverder en hygiënischer is, en ze zo nog minder vitamine B12 binnenkrijgen.

Vlees is de beste manier om ijzer binnen te krijgen. Er zit namelijk heemijzer in, wat efficiënter de darmcellen in gaat. Door heemoxygenase wordt er daarna ijzer van gemaakt.

Bij voldoende ijzer in het lichaam gaat de lever ervoor zorgen dat er minder ijzer wordt opgenomen. Bij hemochromatose werkt dat signaleringsmechanisme niet, wat tot ijzerstapeling kan leiden. Aderlaten is een therapie voor mensen met ijzerstapeling.

Patient met braken

Er zijn heel veel oorzaken van misselijkheid en braken. Een ileus is een verstoorde motiliteit of mechanische verstopping, waardoor een passage stoornis ontstaat. Ook medicatie als chemotherapie kan misselijkheid veroorzaken. Het is vaak individueel bepaald of je snel misselijk wordt van medicatie of niet. Bij een neurotrauma kan een verhoogde hersendruk voor misselijkheid zorgen. Ook heb je bewegingsziekte zoals wagen- of zeeziekte. Post-operatieve misselijkheid kan komen door narcose of door prikkeling van het buikslimvlies bij buikoperaties. De ziekte van Menière is een aanvalsgewijze draaiduizeligheid, waarbij ook misselijkheid optreedt. Verder kunnen o.a. gastro-enteritis, zwangerschap, pijn, alcohol en stress misselijkheid veroorzaken.

De oorzaken van misselijkheid zijn op te delen in een aantal groepen, zoals problemen vanuit het maagdarmkanaal, psychische problemen en problemen van buitenaf.

De hersengebieden die betrokken zijn bij misselijkheid en braken zijn voor een deel reflexen en zitten in de hersenstam. De chemotrigger zone (CTZ) speelt ook mee en ligt niet achter de hersenbarrière.

Het binnenoor (evenwichtsorgaan) geeft informatie aan de nucleus vestibularis, de tractus gastrointestinalis aan de nucleus solitarius. Deze nuclei en de CTZ prikkelen het braakcentrum.

De CTZ kan je zien als een soort voelspreiten van de hersenen in het bloed. De hersenen worden beschermd door de bloed-hersen-barrière. Bij het CTZ is het contact tussen de zenuwvezels en het bloed direct. De hersenen merken eht daarom snel op als er iets toxisch of ander vreemds in het bloed zit.

Je hebt 1 à 2 uur om toxische stoffen uit het lichaam te halen, daarna is al te veel opgenomen. Als het CTZ iets raars opmerkt, kun je dus nog op tijd braken om de verkeerde stof kwijt te raken. Het CTZ merkt bijvoorbeeld toxines en medicatie op.

Bij braken verlies je zuur. Als je braakt is er een retrograde peristaltiek van maag en slokdarm. De sfincters moeten zich dan ontspannen. Voordat je gaat braken, nemen speekselvloed en bleekheid toe. Dat is dus modulatie door het vegetatieve zenuwstelsel. Ook ga je zweten en ontstaat tachycardie. Ook motorneuronen spelen een rol, bijvoorbeeld bij het aanspannen van de buikspieren. Samen leidt het tot braken.

Het braakcentrum activeert het vegetatief zenuwstelsel en de motorneuronen. Er zijn geen medicijnen die hierop in kunnen grijpen.

De neurotransmitters die actief zijn in hersengebieden bij misselijkheid en braken zijn acetylcholine, dopamine, serotonine, histamine en neurokinine.

Acetylcholine is een heel belangrijke neurotransmitter. Het speelt zowel in de nucleus vestibularis, als in nucleus solitarius en het braakcentrum een rol, net als in het maagdarmkanaal. Dopamine speelt via type II receptoren een rol in het braakcentrum en de CTZ. Ook is het belangrijk in het maagdarmkanaal. Serotonine moduleert de actie van acetylcholine in het maagdarmkanaal. Ook is het belangrijk in de chemotriggerzone. Histamine is belangrijk in de nucleus vestibularis en een klein beetje in de nucleus solitarius. Neurokinine speelt een rol in de nucleus solitarius.

Verschillende zaken kunnen via verschillende wegen misselijkheid veroorzaken. Bij een ileus, gastro-enteritis en reflux zal signalering via de nucleus solitarius plaatsvinden. Het CTZ wordt gestimuleerd tot misselijkheid bij zwangerschap, intoxicaties, medicatie en voedselvergiftiging. Migraine en bewegingsziekte werken in op de nucleus vestibularis en veroorzaken zo misselijkheid.

Er zijn verschillende geneesmiddelen die je kunt geven bij braken. Zo heb je metoclopramide, domperidon (een D2-receptor antagonist), erythromycine (dat lijkt op motiline, wat door het maagdarmkanaal gemaakt wordt ter verhoging van de motiliteit. Het wordt weleens gebruikt bij ileus), cinarizine, ondasetron (een 5HT3-receptor-antagonist), scopolamine (een anticholinergica tegen wagenziekte) en cyclizine (een H1-receptor antagonist, ook wel gebruikt tegen wagenziekte en het kan veilig toegepast worden tijdens zwangerschap).

Je moet het medicijn aanpassen aan welke neurotransmitter een rol speelt bij de misselijkheid.

Mensen die chemotherapie gehad hebben, kunnen weer misselijk worden als ze daaraan herinnerd worden, bijvoorbeeld als ze het ziekenhuis binnenkomen. Chemotherapie geeft een bifasische misselijkheid, eerst is er een sterke piek op de dag van de chemotherapie. De tweede piek komt twee dagen later door de cellen die kapot gegaan zijn door de chemo. De eerste piek is te voorkomen met 5HT₃-receptor antagonisten, die je moet geven voor de chemokuur. Met glucocorticoiden rem je het ontstekingsproces, met prokinetica stimuleer je het maag-darmkanaal om gewoon te blijven werken, deze middelen gebruik je allebei tegen de tweede piek.

Voeding, groei, deficiënties/ondervoeding kinderen

Bij vitale bedreiging door ziekte is er catecholamine uitstoot, immuunrespons en stress. Je krijgt koorts, tachycardie, hypermetabole stressrespons enz.

Als je ernstig ziek bent, moet je eiwitten aanmaken, zoals CRP en acute fase eiwitten. De afbraak van eiwitten neemt ook heel erg toe, om nieuwe eiwitten te kunnen synthetiseren. Hoe ernstiger iemand is, hoe groter het verschil tussen afbraak en synthese van eiwitten. Dus hoe ernstiger ziek, hoe meer verlies van eiwitten.

Er is acute en chronische ondervoeding. Bij de acute vorm gaat het snel, het is sterk katabool en er is nog ruim energie voorradig. Chronische ondervoeding gaat geleidelijker, het is licht katabool en er is energiedepletie.

Bij een negatieve eiwitbalans, die voorkomt bij zowel acute als chronische ondervoeding, is er een afname van de Lean Body Mass, dat is de massa zonder vet. Je verliest onder andere spiermassa en daarmee lichaamsfunctie. Je ligt dan langer aan de beademing, de opnameduur is langer en de mortaliteit is verhoogd. Ook is er een verhoogde morbiditeit, zoals doorlichtwonden, waarbij wonden ontstaan die slecht genezen.

Ondervoeding komt heel veel voor in ziekenhuizen, wel tot 16%. Het zijn met name ernstig en langdurig zieke mensen op de afdelingen interne, geriatrie en IC die ondervoed raken. In de kindergeneeskunde zie je 12% acute ondervoeding en 24% chronische malnutritie. Dat heeft een negatief effect op de lengtegroei, leervermogen, psychomotorische ontwikkeling en kwaliteit van leven.

Risicopatiënten kan je bij volwassenen identificeren met SNAP, een scorelijst. Bij kinderen heb je iets vergelijkbaars onder de naam STRONGkids.

Er zijn een aantal punten die je af moet gaan als je bepaalt wat en hoe je voeding gaat geven aan patiënten. Eerst moet je denken aan de route, enteraal of parenteraal. Als de darm het doet is het fysiologischer om enteraal te voeden. Er is ook lymfoïd weefsel bij de darmen wat bij enteraal voeden kan voorkomen dat er een darmsepsis ontstaat. Het halen van trageets van bepaalde voedingsstoffen blijkt met enterale voeding even goed te gaan als met parenterale voeding. Bij parenterale voeding heb je ook een risico op lijnsepsis. Als het voeden via de darm niet goed lukt, kun je TPV toevoegen.

Je voedt dus het liefst enteraal en begint daar zo snel mogelijk mee, dat moet binnen 24 uur, want dan zie je een veel mindere mortaliteit en opnameduur. Elk uur dat je niet voedt ontstaat 1% meer ondervoeding. Als het niet lukt om enteraal te voeden, voeg je TPV toe. Alleen als het niet anders kan voed je alleen met TPV.

Of de darm nog werkt weet je doordat er retentie van voeding ontstaat als de darm niet goed werkt. Je meet regelmatig na voeden hoeveel voeding er nog in de maag zit.

Ziekte geeft een catabole respons. Ook behandeling kan anabool of catabool werken. Pijnstilling, antibiotica, stabilisatie etc. maakt iemand minder catabool. Operatie en het doorbreken van de huidbarrière met naalden leidt juist tot een catabole reactie.

Voor kinderen zijn formules bedacht die de behoefte aan calorieën zouden moeten voorspellen. Die werken aan de hand van koorts, lengte, gewicht enzovoort. Alle formules hebben echter een vrij slechte correlatie met de werkelijkheid.

De energiebehoefte moet je dus meten. Dat kan door de patiënt in een afgesloten ruimte te laten ademen en de CO₂ en O₂ waarden te meten. Zo meet je wat iemand verbruikt. Dat kan je ook bij een beademde patiënt doen.

Vetten worden geoxideerd om er energie uit te halen. Bij ziekte heb je veel vrije vetzuurproductie, dus veel mobilisatie van energie. Er kunnen dan zoveel vrije vetzuren zijn dat beta-oxidase het niet aankan, waardoor vetophoping ontstaat. Er ontstaat dan leververvetting, wat kan leiden tot leverdisfunctie.

Vettoediening gaat op basis van de gemeten triglyceride spiegel. In de acute fase wordt vaak geen vet gegeven. Op een bepaald moment is de hypermetabole respons voorbij en heb je welweer exogeen vet nodig als energiebron voor herstel. Ook is er een verschil in vetten. SMOF-vetten zijn levervriendelijk en deze geef je dus liever dan bepaalde andere vetten.

De endogene glucoseproductie neemt toe bij ziek zijn. dat leidt tot hyperglycemie. Door inflammatie is er resistentie voor insuline. Glucose kan de cel dus niet goed in. Als je extra koolhydraten geeft, kun je de insulinevrijzetting toch een beetje stimuleren. Insuline verbetert de glucose-opname in de spier en verlaagt de glucosespiegel. Je zou de patiënt ook insuline kunnen geven.

Uit onderzoek is gebleken dat bij een heel strakke glucose controle de ontsteking sneller daalt en de mortaliteit minder is. Die glucose controle gaat dan met insulinetoediening. Dat kan zowel bij kinderen als bij volwassenen. Echter, dat zorgt ook voor veel hypoglycemieën, tot wel 25% krijgt dat. Bij kinderen met een ontwikkelend brein, is onbekend wat de precieze invloed is van die hypo's op het brein. Daar moet je dus heel voorzichtig mee zijn. Uit een meta-analyse is echter gebleken dat een sterke regeling met insuline geen zin heeft, alleen maar bij chirurgische patiënten.

Er is veel eiwitafbraak, zodat er nieuwe eiwitten gemaakt kunnen worden. Maar alle eiwitten in het lichaam zijn functioneel, er is geen voorraad. Eiwitverlies is dus functieverlies. Maar genoeg eiwit toedienen is lastig, o.a. door slechte darmen of een maximale hoeveelheid vocht.

Als er een hoge hoeveelheid koolhydraten is, kun je bijvoorbeeld meer insuline geven, maar de eiwitbalans blijft dan nog even negatief. Ook kan je minder koolhydraten en meer eiwitten in de voeding gaan geven. Dan gaat zowel de synthese als de afbraak van eiwitten omhoog. De eiwitbalans is positiever, er is minder eiwitverlies. Het binnen een dag beginnen met toedienen van aminozuren, remt de proteolyse. Insuline is alleen zinvol als er genoeg eiwit is.

Bij ziekte is er veel turnover, veel afbraak, veel synthese, verlies van eiwit (en dus verlies van functie) en een verhoogd verbruik. Voeding is manipulatie van het metabolisme. Je moet het dagelijks controleren en aanpassen.

Voeding, groei, deficiënties/ondervoeding volwassenen

Malnutritie is onvoldoende inname van voedingsstoffen. Malabsorptie is onvoldoende opname van voedingsstoffen. Maldigestie is een niet doeltreffende vertering. Dat kan door motiliteitsstoornissen of door een slechte aanlevering van stoffen die nodig zijn voor de vertering.

Er zijn verschillende soorten ondervoeding, zoals eiwitondervoeding (Kwashiorkor). Coeliakie is een vorm van malabsorptie. Anorexia nervosa is een vorm van malnutritie. Bij een lintworm is er geen goede opname mogelijk door een minder aanbod (malnutritie).

Je kan nutriënten verliezen via de tractus gastro-intestinalis (wat meestal gebeurt), maar ook renaal. Ook katabole toestanden kunnen de oorzaak zijn van ondervoeding.

Malabsorptie wordt veroorzaakt door gastro-intestinale aandoeningen. De oorzaak kan congenitaal zijn, infectieus of inflammatoir. Bij congenitale aandoeningen moet je denken aan lactase-deficiëntie. Onder infectieus vallen alle gastro-intestinale infecties. De ziekte van Crohn, waarbij vaak een tekort aan eiwit ontstaat, is een voorbeeld van een inflammatoire aandoening.

Alle organen in het maag-darmkanaal spelen een rol bij de absorptie, maar de dunne darm neemt uiteindelijk de voedingsstoffen op. De maag is bijvoorbeeld belangrijk voor de voorbereiding van de chymus. Maar een aandoening aan de maag leidt zelden tot malabsorptie. Ezymen van andere organen zijn ook belangrijk. De brush border van de dunne darm bevat enzymen zoals disaccharidase. Bij dunne darm pathologie zoals crohn, coeliakie, bestraling, fistulisatie en bacteriële overgroei kan er malabsorptie ontstaan. Bij fistulisatie kan er een fistel zijn van maag naar colon, waardoor de chymus niet langs de dunne darm komt. Ook colon pathologie kan een rol spelen, zoals IBD en microscopische colitis.

Malnutritie komt het meeste voor in India en streken in Afrika. Je kan 10 weken zonder eten. Eerst ga je spieren afbreken, dan viscerale proteïnen. Dan wordt er immuunsysteem aangetast. Uiteindelijk geven ook de vitale organen het op.

Om erachter te komen of iemand ondervoed is, is het belangrijk zijn normale lengte en gewicht te kennen. Ook kan het lab ondervoeding aangeven.

Qua diagnostiek kan je veel dingen doen, zoals lab (tTgA, CRP, eosinofilie), duodenumbiopsie, radiografie van de dunne darm, beeldvorming van de pancreas,

ileocolonoscopie met biopsie (kan je bij diarree doen, om Crohn te vinden). Ook kan je 3 keer een cultuur doen en parasieten opsporen. Sommige geven namelijk maar af en toe eitjes en als je 1 keer een test doet, loop je kans dat je het mist. Ademtesten zijn handig bij bacteriële overgroei. Bij fecescollectie laat je iemand 72 uur feces verzamelen. Dat is helemaal niet fijn voor de patiënt om te doen. In de feces kun je dan vet en galzouten meten.

Bij de carbohydraat resorptie zijn amylasen en disacharidasen van belang. De disacharidasen zitten in de vili van de enterocyten. Bij deficiëntie blijven de lange suikers persistent tot in het ileum en colon. Door contact met de bacteriën daar, ontstaat er dan gisting. Lactose intolerantie is de belangrijkste oorzaak van carbohydraat malabsorptie. Lactose intolerantie is een congenitale aandoening. De prevalentie is tot 20% in Europa en tot 90% in Azië. Je kan het ook krijgen na infectie. De brush border wordt dan weggewassen en het kan dan weken tot maanden duren voordat het hersteld is. De symptomen zijn diarree en opzetten van de buik na drinken van melk.

Pancreaslipasen zijn belangrijk voor de vetvertering. Als de pancreas is verwijderd, kan steatorroe ontstaan. De ontlasting is dan geelgroen en glimmend en plakt aan de pot. Gal is ook belangrijk voor de vetvertering. Als de pancreas verwijderd is, moeten bij elke maaltijd pancreasenzymen toegediend worden. Er ontstaat dan ook een tekort aan vetoplosbare vitamines, namelijk vitamine A, D, E en K. Bij vitamine A tekort kan je visusstoornissen krijgen. Vitamine K is een belangrijke stollingsremmer. Vitamine D is belangrijk voor de botten en vitamine E is een anti-oxidant voor enzymatische processen.

Proteïneverlies is vaak het gevolg van chronische inflammatoire ziekte van het maag-darmsysteem.

Vitamines zijn complexe moleculen die je niet zelf kunt maken. De wateroplosbare vitamines zoals C worden meestal jejunaal opgenomen. Vitamine B12 wordt in het terminale ileum opgenomen. Vitamine B-deficiëntie geeft vaak wondjes aan de lippen en tong. Bij vitamine D-deficiëntie is er osteomalacie, een slechte kwaliteit van het bot. Er is zonlicht nodig om vitamine D in de huid om te zetten naar actief. Als iemand calcium gesupplementeerd krijgt, krijgt hij ook vaak vitamine D toegevoegd.

Electrolyten en mineralen zoals kalium, natrium, magnesium, calcium en zink zijn makkelijk te meten in het bloed, alleen een kaliumtekort is lastig te zien. Bij een kaliumtekort ontstaan spierzwakte, spierspasmen en ritmestoornissen. Na het sporten kan een functioneel magnesiumtekort ontstaan. Dat leidt tot spierzwakte en nachtelijke krampen. Van een zinktekort krijg je haaruitval.

Bij een tekort aan vitamine B12 krijg je een macrocytaire anemie. Er kunnen CNS symptomen ontstaan. Een ijzertekort kan functioneel zijn, bijvoorbeeld door menstruatie. Er is dan vaak moeheid.

De diagnose van de ziekte van Whipple kun je stellen op biopsaten van het duodenum. De oorzaak is infectie met *Tropheryma Whippelii*. Er zijn hierbij veel systemische symptomen.

Bacteriële overgroei kan komen door stase in delen van het maag-darmkanaal. Ook kan het het gevolg zijn van radiotherapie of congenitaal door divertikels bij het CREST-syndroom.

Er zijn twee soorten lintwormen. De eerste is *Taenia Solium* (van het varken), deze kan hersenabcessen geven. De tweede is *taenia saginata*, die van het rund komt. Ze zouden zelfs tot 30 meter lang kunnen worden. Wereldwijd hebben 50 miljoen mensen een lintworm. In Nederland hebben ieder jaar 20.000 mensen een lintworm.

3-4 gram is een normale ijzervoorraad. Er zit 2,5 gram ijzer in rode bloedcellen, er is 400 mg reserve en 3-7 mg circuleert in het plasma. Per dag verlies je 1 mg ijzer en elke dag krijg je 1-2 mg binnen. Een ijzertekort kan ontstaan door chronisch ijzerverlies, bijvoorbeeld door gynaecologische of gastro-intestinale oorzaken.

Anatomie en histologie dunne darm

De dunne darm bestaat uit het duodenum, jejunum en ileum. Het duodenum begint na de pylorus. Het eerste stuk, de bulbus, ligt intraperitoneaal. Daarna komt het pars descendens, wat retroperitoneaal ligt. Vervolgens komen het pars horizontalis en het pars ascendens. Het duodenum heeft een nauwe relatie met de v. cava inferior en aorta en kan zich ten opzichte van die vaten niet verplaatsen. Bij trauma kan zo'n vat gaan lekken in het duodenum. Over het pars horizontalis lopen de a. en v. mesenterica superior. De pancreaskop ligt ingesloten door het duodenum. De nauwe relatie met vaten en de pancreas maakt opereren aan het duodenum moeilijk.

Aan de buitenkant van de darmwand zit de longitudinale spier, daarbinnen zit de circulaire spier, daarna komen de submucosa en de mucosa. Hoe meer naar de maag, hoe meer kliertjes er in het duodenum zijn die HCO₃- produceren. Dat neutraliseert de maaginhoud. Die kliertjes heten de klieren van Brunner.

De bulbus van het duodenum heeft een gladde wand, de rest heeft circulaire plooien. Deze plooien zitten ook in het jejunum. Halverwege het pars descendens ligt de papil van Vater. Er zit een knik bij de overgang naar het jejunum, daar zit het ligament suspensorium van het duodenum, ook wel het lichament van Treitz. Eigenlijk bestaat dit stuk weefsel uit diafragma spierweefsel. Waar precies dit ligament is aangehecht, maakt uit of de passage makkelijker of juist moeilijker gaat bij de inademing. Het kan dan namelijk het duodenum een beetje dichttrekken, of juist wijder open laten gaan. Velletjes van zuidvruchten kunnen een bal vormen. Als het ligament van Treitz dan aan de top van de flexuur vast zit, wordt bij inademing het duodenum verstopt met die bal. Dat heet een sinaasappelileus.

Het ileum zicht voor het grootste deel rechtsonder in de buik. Het jejunum zit vooral linksboven, maar door peristaltiek kunnen de darmen verschuiven.

Een divertikel van Meckel is een nog persisterend stuk ductus omphaloentericus (dooierzaksteel). Dat kan zich uiteten als een extra, doodlopend stuk darm.

Het jejunum en ileum gaan inagzaam in elkaar over. Het jejunum heeft een geplooid wand, het ileum heeft een gladslimvlies. Er zijn daar steeds meer ophopingen van lymfocyten in de submucosa. Dit zijn de plaques van Peyer.

Het ileum mondt uit in de dikke darm. Alles onder die uitmonding heet het caecum, waar ook de appendix aan zit. Bij de ileocaecale overgang zit de klep van Bauhin. Daarbij is het alsof het laatste stukje ileum is doorgeschoven in het caecum. De circulaire spierlaag vormt er een soort krigspier, waardoor er geen reflux mogelijk is van het colon naar het ileum.

De villi in de dunne darm zijn uitsteeksels die het lumen inkomen vanaf het basisoppervlakte. In de maag heb je wel invaginaties, de crypten, maar geen villi. De crypten zitten ook in de dunne darm.

De villi zorgen voor oppervlaktevergroting. De plicae circularis zorgen ook voor oppervlaktevergroting. Het zijn niet verstrijkbare circulaire plooien. De maagplooien zijn wel verstrijkbaar. De plooien van de dunne darm zitten in de submucosa en zijn dus niet verstrijkbaar. De plicae zijn vrij breed in het duodenum, door de klieren van Brunner. In het jejunum zijn ze smal en hoog, daar zitten geen klieren van Brunner. Hier zijn ze optimaal voor de opname. In het ileum zijn ze kleiner en in mindere mate aanwezig.

De villi geven een grotere vergroting van het oppervlakte dan de plicae. De crypten gaan naar binnen en de villi gaan omhoog. Ze zijn bedekt met epitheel, de stamcellen zitten diep in de crypten. Er is een constante regeneratie van het epitheel.

Een villus is bekleed met eenlagig cilinderepitheel, vooral bestaande uit enterocyten, maar er zitten ook gobletcellen in. Centraal ligt een blind beginnend lymfevat en er lopen vaten mee die een dicht netwerk van capillairen vormen voor een optimale uitwisseling van stoffen. Het lymfevat sluit aan op een groter lymfevat in de mucosa. De lymfevaten zijn belangrijk voor de opname van langketen vetzuren en monden uit in de ductus thoracicus.

De enterocyt heeft microvilli. Dat zorgt ook weer voor oppervlakte vergroting. Het bevat pinocytose blaasjes met voedingsstoffen die afgevoerd worden naar de basale zijde van de cel.

De enterocyten zijn belangrijk voor voedselopname en de Gobletcellen voor slijmproductie. Deze cellen staan op een lamina basalis.

In de crypten zie je bovenin nog enterocyten, op de bodem heb je de cellen van Paneth. Deze scheiden lysozym uit in de crypten, wat bacteriedodend werkt. Ook de stamcellen liggen daar. In de crypten zijn ook endocriene cellen, welke secretiegranula hebben aan de basale zijde. Die cellen geven stoffen af aan het bloed. Stamcellen zorgen voor regeneratie van alle typen epitheelcellen van de darm. Binnen 3 dagen zijn alle cellen van het darmepitheel weer vernieuwd.

De klieren van Brunner produceren bicarbonaat. De submucosa in het jejunum is weinig functioneel. De Peyerse platen zijn onderdeel van het GALT (gut-associated lymphoid tissue). De Peyerse platen dringen door de mucosa heen. De M-cellen staan las het ware over de lymfocyten van de Peyerse plaat heen, en voorkomen zo dat ze het lumen binnenkomen. De M-cellen nemen samples van het darmlumen en geven dat door aan het immuunsysteem. De M-cellen zijn geen antigeen-presenterende cellen, want ze breken niks intracellulair af en hebben geen MHC. Ze geven alleen maar pakketjes darminhoud door. De Peyerse platen zijn belangrijk voor de afweer tegen slechte bacteriën en tolerantie voor goede bacteriën.

Malabsorptie

De parietaalcellen zijn de belangrijkste cellen in de maag. Ze produceren zuur, wat belangrijk is voor de vertering en verdediging tegen bacteriën. Ook pepsinogeenproductie vindt plaats in de maag. Dat wordt daarna omgezet naar het actieve pepsine in een zure omgeving. Glycoproteïnes werken ook als een barrière. Met water vormen ze een soort gel die het maagslijmvlies beschermt. De parietaalcellen produceren ook Intrinsic factor. Dat bindt aan vitamine B12 en dat complex wordt opgenomen in het terminale ileum.

Bij afwezigheid van de maag komt de voedselbolus gelijk in de dunne darm. Die krijgt dan een hyperosmolaire inhoud, wat tot krampen en braken kan leiden. Ook kan je dan een late stijging van de insulinespiegel krijgen, waardoor er een hypoglycemie ontstaat. Dat heet dumping en ontstaat ongeveer een half uur na de maaltijd. De oorzaak daarvan is dus een dissociatie tussen de glucose- en insulinespiegel.

Vetten verlies je via het maag-darmkanaal, die kun je niet met de urine verliezen. Bij een verlaagd zink krijg je problemen met haren, nagels en huid.

Bij de Scopinaro operatie haal je een deel van de maag weg. De voedselbolus gaat via één meter dunne darm naar de dikke darm. De pancreas- en galsappen worden via de rest van de dunne darm naar het einde van de 1 meter dunne darm geleid. Bij een gastric bypass wordt een klein stukje maag bewaard, waar een darmlis vast het jejunum op gehecht wordt. In het stuk darm waar de rest van de maag nog aanzit, monden de pancreas en de gal uit. Dat stuk darm wordt op het andere stuk gezet. Het is de meest uitgevoerde operatie tegen obesitas. Het kan een ijzertekort veroorzaken.

Vetabsorptie kent een paar fases. Eerst heb je de gastroduodenale fase. Hier vindt een klein beetje lipolyse plaats, en emulsificatie. In de pancreasfase wordt lipase toegevoegd. Als de galzouten erbij komen, krijg je micel formatie. Daarna volgt de intestinale fase. Vanuit daar worden de langketenvetten getransporteerd via de lymfevaten. De middellange ketenvetzuren worden rechtsstreeks opgenomen in het bloed.

Bij de Scopinaro operatie komen de pancreassappen en galzouten pas veel te laat bij de voedselbolus. Dat leidt tot steatorroe en galzouten diarree. Lipase is belangrijk voor de afbraak van langketenvetzuren. Bij een pancreasresectie, krijg je daar dus problemen mee. De functie van de pancreas kan je controleren met een CT, een ademtest, en een faecetest. Een chronische calcificerende pancreatitis kan ontstaan door alcohol en is de meest voorkomende oorzaak van pancreasfalen.

Er is een entero-hepatische circulatie van galzouten. Bijna alle galzouten worden weer opgenomen. Je verlies een halve gram galzouten per dag, in totaal heb je 4 gram galzouten.

Een defect in de circulatie van galzouten een liggen aan een verkeerde synthese in de lever, een slechte secretie van galzouten, afbraak door bacteriën of reabsorptie problemen. Je kan dan exogeen galzouten toevoegen.

Bij onvoldoende dunne darm kan onvoldoende vetabsorptie plaatsvinden. Dat kan ook het gevolg zijn van afwezige betalipoproteïnes (belangrijk voor chilomicronformatie) of abnormale lymfevaten. Vet vertraagt de maaglediging.

Malaabsorptie van proteïnen kan ontstaan door resectie van een deel van de darm. Er is per dag ongeveer shift van 10 liter water van de dunne darm naar het bloed en omgekeerd. Per dag verdwijnt daar ongeveer 1 liter van uit het colon.

De klep van Bauhin zorgt voor een re, waardoor een betere absorptie mogelijk is in het terminale ileum. Het colon kan voor 50 cm. aan dunne darm compenseren. Als je minder dan 50 cm. ileum wegneemt, ontstaan er dus meestal geen problemen van diarree, tenzij ook een deel van het colon weggenomen is. Als je minder dan 2 meter dunne darm overhoudt, spreek je van short gut. Galzoutdiarree kan je al krijgen bij een beperkte resectie. Steatorroe krijg je pas bij een grotere resectie.

Cholestyramine is een harts die galzouten bindt. Dit geef je in de behandeling voor galzouten diarree. Bij vetzuurdiarree moet je de patiënt adviseren minder vet te eten.

Een functionele short bowel kan ontstaan door radiatie, terwijl de hele darm nog wel aanwezig is. Omdat bestralingstherapie steeds gericht gegeven kan worden, komt dit steeds minder voor.

Bij malabsorptie haal je veel informatie uit de anamnese, verder kun je radiologische beeldvorming en histologisch onderzoek doen. Bij coeliakie zie je geen vili in het biopt. Als je gaat behandelen, komen de vili weer terug. Intestinale lymfocytose en een lymfoom zijn ook te zien in biopsen.

Normaal zitten er maar weinig bacteriën in de dunne darm, dat zijn dan zowel aeroben als anaeroben. Bacteriële overgroei kan onder andere ontstaan in divertikels of na radiatie. Zo'n beetje alle antibiotica helpen wel tegen bacteriële overgroei van de darm. Een patiënt met divertikels moet regelmatig (in repeated cycles) een antibioticum nemen, steeds een ander antibioticum, om bacteriële overgroei te voorkomen.

Een H₂-ademtest kan je doen voor koolhydraten. H₂ wordt alleen gemaakt in het colon. Het komt daarna via het bloed in de adem. Ook kan je een ademtest doen voor bacteriële overgroei.

Een foetus heeft een steriele darm. Bij passage door het baringskanaal begint de kolonisatie. De voeding en evt. antibiotica beïnvloeden dan de bacteriële flora. Uiteindelijk heb je 100 biljoen bacteriën in het maagdarmkanaal. Het microbioom kan je sequencen. Bij bepaalde darmziekten, diabetes en obesitas blijken de bacterie populaties afwijkend te zijn. Zo is Firmicutes meer en Bacteriodes minder aanwezig bij obesitas. Bij een feces transplantatie vervang je het microbioom van iemand. Dat kan obese mensen helpen afvallen. De vraag is wel hoe lang dat veranderde microbioom aanhoudt.

De bacterieflora heeft zelfs invloed op hersenactiviteit in bepaalde hersengebieden. Het dieet bepaalt mede de bacteriële flora. Zo hebben bananen, broccoli en spruiten een anti-inflammatoir effect in de darm.

Probiotica zijn bacteriën met een hielzaam effect op de gezondheid. Prebiotica kunnen omgezet worden naar probiotica. Bij het vaak innemen van antibiotica op de kinderleeftijd is de kans op IBD later groter.

Faecesransplantatie is effectief bij clostridium difficile. Die bacterie kan voorkomen na een antibiotica kuur en kan dan pseudomembraneuze colitis veroorzaken.

Short bowel

Er zijn een heleboel zaken die short bowel kunnen veroorzaken. Hieronder vallen necrotiserend eenterocolitis (ernstig ziektebeeld bij vroeggeborenen), multipole atresieën (vaak in de dunne darm), volvulus van de dunne darm (darm draait om zijn as en het vat wordt afgeklemd), gastroschisis/omfacele, strengileus, invaginatie (dunne darm kruipt in dunne/dikke darm) en uitgebreide ziekte van Hirschsprung (daarbij zijn de ganglioncellen in de darm niet goed aangelegd, waardoor er een afunctioneel stuk darm ontstaat).

Onder het short bowel syndrome vallen alle afwijkingen in het maag-darmkanaal waarbij de enterale opname van voeding te weinig is om een basaal metabolisme en/of groei te handhaven.

Voor de Landelijke Werkgroep Kortedarmsyndroom moet het aan een paar criteria voldoen voor je het korte darmsyndroom mag doen. Ten eerste is dat Resectie van 70% van de dunne darm of een resterende lengte van <100 cm vanaf ligament van Treitz (geldt vanaf 1 jaar, bij prematuren <50 cm., bij een à terme pasgeborene <75). Het andere criterium is de noodzaak tot toediening van parenterale voeding voor meer dan zes weken door darmfalen.

Er zijn drie fases van darmfalen na resectie: de acute fase, de adaptatiefase en de chronische fase. De acute is na de operatie, waarbij er veel vocht en electrolyten verloren worden. Indien er een stoma is, komt er veel ontlasting in het stoma. Je moet veel vocht, electrolyten en parenterale voeding geven. Vaak zit er ook veel vocht in het geopereerde gebied (dat heet de derde ruimte). De acute fase kan weken duren. Hoe minder darm er over is, hoe meer vochtverlies er is.

In de adaptatiefase treden veranderingen op in de dunne darm. . Er vindt zoveel mogelijk oppervlakte vergroting plaats. Dit begint na 1-2 dagen en kan maanden tot jaren duren. De fase wordt gekenmerkt door mucosale hyperplasie en musculaire hypertrofie. Ook zijn er veel hormonale invloeden. Gastrine heeft bijvoorbeeld een gunstig effect op de adaptatiefase. Nutriënten hebben een trofisch effect op de enterocyt.

In de chronische fase stopt de adaptatie van de darm. Dan is er of voldoende absorptie, of er is permanente malabsorptie. Dan is er noodzaak tot trans-percutane voeding. In de chronische fase kan je deficiënties krijgen, leverfalen en bacteriële overgroei. De resterende anatomie bepaalt welke complicaties kunnen optreden in de chronische fase.

Het jejunum is belangrijk voor de opname van micronutriënten, koolhydraten, eiwitten en vetoplosbare vitamines. In het ileum worden galzouten en vitamine B12 opgenomen.

Het ileum heeft een groot adaptatievermogen. Als het jejunum wordt weggehaald, heb je daardoor maar een beperkt effect daarvan. Het jejunum kan echter niet de functie

van het ileum overnemen. Bij een grote resectie ontstaat een slechte vetabsorptie en steatorroe. Het ileum neemt beter water en zout op dan het jejunum.

Malabsorptie kan o.a. ontstaan door zuur hypersecretie of bacteriële overgroei.

Het colon zorgt voor de water en elektrolyten huishouding. Proximaal vindt er hormoonproductie plaats. Bij koolhydraatmalabsorptie vindt omzetting naar korte keten vetzuren plaats. De ileocaecaalklep controleert passage naar het colon en verhindert reflux van het colon naar het ileum.

De optimale behandeling bij short bowel is multidisciplinaire darmrevalidatie. Een systematische analyse van de absorptiecapaciteit van de resterende darm is nodig. Eventueel noodzaak van parenterale voeding voorkomen worden. Het is nodig de enterale en parenterale voeding te optimaliseren. Ook moet je kathetersepsis en verdere ontsporing van leverfunctie voorkomen.

Om in aanmerking te komen voor darmrevalidatie moet je aan een aantal criteria voldoen. De eerste mogelijkheid is bij minimale leverfunctiestoornissen en meer dan 15 cm. resterende dunne darm. De tweede mogelijkheid is bij een verhoogd bilirubinegehalte, een normale stolling en meer dan 40 cm resterende dunne darm. Ook kom je in aanmerking bij progressief leverfalen, verhoogd bilirubinegehalte, een normale stolling en meer dan 60 cm resterende dunne darm.

Er zijn chirurgische mogelijkheden. Bij kinderen kan de darm niet echt meer groeien, ook niet o.i.v. groeifactoren. Chirurgische zijn er wel mogelijkheden tot darmverlenging. Soms zijn er al veel stukken darm verwijderd, en zijn de overige stukken darm op elkaar aangesloten. Dan kan het zijn dat sommige van die stukken niet goed werken en er dan weer tussenuit gehaald moeten worden. Bij een verwijde darm is de motiliteit niet meer goed. Soms kan de darm versmald worden. Als je dat soort ingrepen doet is in 65% van de gevallen geen TPN meer nodig.

De darm heeft een vlies, mesenterium, waar bloed en vaatjes in zitten. Bij een wijde darm kan je het mesenterium in tweeën splitsen en de darm in tweeën splitsen en dan aan elkaar maken. Dan heb je dus een langere darm met een kleinere diameter, waardoor meer oppervlakte en meer opname. Een andere manier voor darmverlenging is de darm inknipen en dan weer aan elkaar hechten. Daardoor krijg je een smallere zigzaggende, alngere darm. Dat wordt echter weinig gedaan.

De 5-10jaars overleving van een dunnedarmtransplantatie is zo'n 60%. 2/3 van de kinderen die een dunnedarmtransplantatie onderging, deed dat i.v.m. een short bowel. Een transplantatie is het laatste redmiddel. De helft van de gevallen van dunne darm transplantatie gaat gepaard met levertransplantatie, omdat de lever vaak aangedaan is door de parenterale voeding.

Malrotatie is een stoornis van de foetale draaiing van de darm. De incidentie is 1:500. 75-90% van de mensen die hier problemen mee hebben, krijgen dat binnen het 1^e levensjaar. De meesten krijgen binnen een maand operatie. Een symptoom is gallig braken.

Bij malrotatie ligt de dikke darm links, de dunne darm rechts. De darm kan dan rechtsom draaien. De draaiing treedt op op duodenum niveau. Als het te laat vindt is de kans op overleving tot dunne darm transplantatie mogelijk is bijna nul.

Transportmoleculen in het gastro-intestinale kanaal

Paracellulair transport gaat door de tight junctions tussen de cellen heen.

Transcellulair transport gaat door de cel heen. Tight junctions zijn heel selectief. Ze hebben waterige poriën waar sommige ionen en kleine moleculen doorheen kunnen differentiëren.

Digestie en absorptie van nutriënten vinden voornamelijk plaats in de dunne darm. In de dikke darm is er veel digestie door bacteriën, wat we fermentatie noemen.

Bij de vetabsorptie zijn de vetzuren onder te verdelen in langketen vetzuren (6-13 C-atomen) en korte keten vetzuren (1-5 C-atomen). De korte ketenvetzuren ontstaan uit de fermentatie van suikers. Er zijn suikers die niet door de dunne darm kunnen worden opgenomen. Die worden dan in de dikke darm bewerkt.

Langketenvetzuren zitten als vet in het dieet. Dat kan heel effectief worden opgenomen. In de maag wordt eerst een emulsie gevormd van vetten uit het dieet. De triglyceriden gaan dan bij elkaar liggen, met daaromheen amfipatische vetten als cholesterol of fosfolipiden, die dus zowel hydrofiel als lipofiel zijn. Galzuren zouten zijn ook amfipatische en maken van 1 zo'n emulsiedruppel heel veel kleine druppeltjes. Dan komen de lipases uit de pancreas erbij. Er worden dan micellen gevormd. De enterocyten nemen daarna materiaal van de micellen op. Enterocyten maken dan weer triglyceriden en scheiden die uit in chylomicronen. Een deel van het vet wordt opgenomen door adipose vetcellen.

Lipases kunnen alleen maar de positie 1 en 3 vetzuren van triglyceriden eraf halen. Er ontstaat dan mono-acyl-glycerol of di-acyl-glycerol en vrije vetzuren. Die delen gaan daarna micellen vormen.

Fytosterolen lijken op cholesterol en worden toegevoegd aan de melk. Die remmen de opname van cholesterol.

Fatty Acid Transport Proteïns (FATP) kunnen vrije vetzuren transporteren. Ze zitten in de dunne darm, maar ook in andere weefsels. Transport van vetzuren gaat dus niet via diffusie, maar via transporters. Cholesterol wordt opgenomen door NPC1L1 (Niemann-Pick C1 like protein 1), welke ook op het ER zit. In het ER wordt het cholesterol veresterd en dat wordt in een chylomicron in wording gestopt. Apo-B kan cholesterolesters en vetzuren om zich heen verzamelen, Apo-A zorgt voor stabilisatie van het partikel. Daarna gaat het partikel naar het Golgi-apparaat. Ezetimibe werkt in op de NPC1L1 transporter. Men dacht dat het cholesterolopname zou remmen, maar dat blijkt niet echt zo te werken. Chylomicronen worden met de lymfe uitgescheiden.

Kort keten vetzuren worden gemaakt van polysachariden. Zetmeelkristallen, zoals in rauwe aardappel, zijn digestie resistent. Dat geldt ook voor bijvoorbeeld geplette granen en groene bananen. Die worden dan korteketenvetzuren. Vezels kunnen ook tot korteketenvetzuren omgezet worden. Bacteriën kunnen koolhydraatkristallen met fermentatie toch omzetten tot glucose en dat omzetten tot acetaat, propionaat en

butyraat. Dat zijn korte keten vetzuren. De belangrijkste luminale anionen zitten hoog in het colon, waar ze nog opgenomen kunnen worden. Dat leidt tot een zure luminale pH, wat beschermt tegen pathogenen. Ook stimuleren ze de coloncontractie, epitheelgroei en darmwand circulatie en verlagen ze het risico op colorectale tumoren. Ze worden voor 95% geabsorbeerd. Colonenterocyten hebben korteketen vetzuren als belangrijke energiebron.

We nemen zelden aminozuren op, vaker nemen we di- en tripeptiden op. Pept-1 kan di- en tripeptiden opnemen, samen met een H⁺, dat wordt weer via een H/Na-wisselaar naar buiten gepompt.

Eiwitten worden in het lumen tot grote stukken afgebroken. Door membraangebonden peptidasen worden ze daarna afgebroken tot di- en tripeptiden.

SGLT1 doet glucose en natriumtransport en neemt dan watermoleculen mee.

Aantekeningen Week 3

Spina bifida

Patiënte van 6 jaar. Ze heeft moeite met de ontlasting sinds haar 3^e jaar. Ze gaat drie keer per dag naar de wc, maar heeft dan maar heel weinig ontlasting. Wel heeft ze vaak een vieze broek. Voor mictie is ze wel zindelijk, alleen overdag. Voor ontlasting is ze nooit zindelijk geweest.

Kinderen boven de drie jaar ozuden 3 keer per week tot 3 keer per dag ontlasting moeten hebben. 90% van de kinderen is voor het 3^e jaar zindelijk voor mictie en ontlasting. Kinderen worden eerst zindelijk overdag en daarna 's nachts.

Volgens de ouders had de patiënte helemaal geen aandrangsgevoel. Ze had de hele dag een vieze broek, alleen 's nachts niet. Er zat geen bloed of slijm bij de ontlasting. Ze had wel buikpijn.

De **Bristol Stool Scale** is een schaal van 1-7 die onderscheid maakt tussen de verschillende soorten ontlasting. Er wordt bijvoorbeeld onderscheid gemaakt tussen keutels, diarree en sigaarvormige ontlasting.

Meconium is de eerste ontlasting. Deze moet binnen 24 uur komen. 94% van de kinderen poept binnen de eerste 24 uur na de geboorte. 99,9% van de zuigelingen poept binnen 48 uur. 90% van de kinderen met de **ziekte van Hirschsprung** poept niet binnen die 48 uur.

Bij het LO percuteer je de buik en inspecteer je de huid rondom de billen. Daar kan je soms fissuren zien. Bij een openstaande anus is er een slechte innervatie van de anus. Normaal is hij namelijk dicht. Bij de patiënt was de anus dicht. De patiënt had een scheve bilnaad en had een operatie aan de rug gehad. Er was geen aanwijzing voor een **spina bifida** te zien, zoals haar of een gaatje in de rug. Een slappe kringspier kan ook duiden op een spina bifida. Bij een sacrale afwijking heb je minder knijpkracht. Bij een spina bifida merken kinderen ook niks van het toucher, dan is daar geen gevoel.

Bij kinderen met een scheve bilnaad moet je eigenlijk altijd een MRI maken. Eerst werd de passagetijd van de patiënt gemeten. De patiënt moet dan markers innemen, en na 6 dagen wordt een X-BOZ gemaakt. Bijna alle markers wren nog aanwezig, vooral in het laatste deel van het dcolon.

95% van de obstipatie is functioneel bij kinderen, 5% heeft een organische oorzaak, zoals een spina bifida. Solitaire fecale incontinentie is incontinentie zonder obstipatie.

Het neurologisch onderzoek gaf geen afwijkingen, maar er werd toch een MRI gemaakt. Daarop was een **spina bifida occulta** te zien. Kinderen die dit hebben krijgen vaak pijn bij het lopen en hoofdpijn vanaf ongeveer 12 jaar. Kinderen met een scheve bilnaad hebben bijna altijd een spinale afwijking.

De behandeling bestond uit het klieven van het einde van de spinale vezels, het spinale kanaal werd geopend en daarmee werden klachten voor de toekomst voorkomen. Echter, de patiënt heeft nog steeds obstipatie en incontinentie.

Diarree

De definitie van **diarree** is meer dan 200 gram ontlasting per dag met een verminderde consistentie en toegenomen frequentie (>3 keer per dag). In de ontlasting kan je water, vet en galzouten meten.

Soms wanneer een patiënt het over diarree heeft, bedoelt hij daarmee eigenlijk incontinentie of urgency. Bij diarree is er een onevenwicht in aanbod, secretie en resorptie. Er is een verhoogde vochtsecretie.

Bij diarree maken we onderscheid tussen **acute** (<3 weken) en **chronische** (>3 weken) diarree. Ook maak je onderscheid tussen **osmotische** en **secretoire** diarree en aan **large stool** of **small stool** diarree.

Acute diarree zie je vaak bij voedsel-intoxicaties. Dan is er ook sprake van braken en buikpijn. Het begint een paar uur na het eten en verdwijnt ook snel weer. Infecties geven ook acute diarree, en antibiotica-geïnduceerde diarree is ook acuut, net als diarree geïnduceerd door andere medicijnen. Ischemie geeft ook diarree en buikpijn, maar daar zit ook bloedverlies bij.

Patiënt: mevrouw uit 1957. 30 jaar geleden kwam ze met erge diarree, hoge koorts en bloed bij de ontlasting. Ze had toen al een paar jaar andere ontlasting en was ook een aantal kilo's afgevallen. Ook had ze gewrichtspijn. De diagnose die men toen stelde was de ziekte van Bechterev, waarvoor ze ontstekingsremmers kreeg. Een week later moest ze met spoed naar het ziekenhuis, waar uit een darmonderzoek dat ze de ziekte van Crohn had. Het laatste deel van de dikke darm was aangedaan. Mevrouw kreeg toen prednison, wat nog altijd de eerstelijnsbehandeling is van Crohn.

Het ging toen 30 jaar goed met mevrouw. Af en toe kreeg ze een colonoscopie, wat er altijd goed uitzag. Echter, 5 weken geleden kreeg ze diarree, en een beetje koorts, het beeld leek op buikgriep. Ze kreeg toen antibiotica, maar werd alleen maar zieker. Haar calprotectine was verhoogd, wat wijst op inflammatie.

Er werd een scopie gedaan. In het colon descendens werden veel ulceraties gezien, het rectum was normaal. Er werd gestart met prednison. Een paar dagen later werd op een scan een colon met een uitgezette wand gezien. Er was dilatatie en inflammatie, een **toxisch megacolon**. Prednison gaf geen verbetering en de buik ging opzetten. Het ging alleen nog maar slechter. Een toxisch megacolon is erg gevaarlijk i.v.m. mogelijke perforatie.

Er werd toen TPV aangelegd om de darm rust te geven. Ook werd **anti-TNF** gegeven, maar dat gaf ook geen verbetering. Als er geen verbetering zou komen, zou de dikke darm eruit moeten en een ileostoma aangelegd worden. Er werd nog een infuus met anti-TNF gegeven en toen ging het beter met de patiënte. De darm slonk toen ook.

Het zou kunnen dat bij de eerste infusie anti-TNF inactivatie van anti-TNF plaatsvond omdat mevrouw het al eerder had gekregen. Dan heeft je lichaam daar een geheugen voor en kan er snel op reageren. Daardoor heeft de behandeling in eerste instantie misschien niet geholpen.

Als je te lang niet eet krijgen je colonocyten geen nutrienten. Die halen ze namelijk uit het darmlumen.

Osmotische diarree kan veroorzaakt worden door laxantia, sorbitol (in kauwgum) of **dissacharidasedeficiëntie**. Secretaire diarree komt voor bij cholera. **VIP** is een hormoon uit de pancreas. Soms is er een vipoma in de pancreas, wat ook een secretoire diarree tot gevolg heeft. **Serotonine** geeft dat ook en kan uitgeschieden worden door neuro-endocriene tumoren.

Coeliakie is een combinatie van zowel osmotische als secretoire diarree. Complicaties van diarree zijn acidose, elektrolytenverlies en deshydratie.

Bij acute diarree doe je een cultuur en test je op parasieten en je kan een sigmoidoscopie doen. Bij chronische diarree doe je ook cultuur, parasieten en sigmoidoscopie (met biopsies), maar doe je ook bloedonderzoek. Als je er niet uitkomt, kun je ook een scopie doen van dunne darm en duodenum en een fecescollectie van 72 uur. In de feces kan je ook laxantia opsporen. Sommige patiënten vertellen namelijk niet dat ze laxantia gebruiken.

Geneesmiddelen die diarree kunnen geven zijn antibiotica, digitalis, NSAID, cytostatica en Mg.

Functionele diarree verdwijnt 's nachts. Organische diarree gaat 's nachts door. In de DD bij chronische diarree staan o.a. IBD, IBS, paradoxale diarree, parasitosen en malabsorptie. Ook systemische ziekten, zoals diabetes, moet je in overweging nemen en uitvragen.

Ook doe je klinsich onderzoek naar de gevolgen van diarree om de ernst te bepalen. Zo kijk je of iemand uitgedroogd is. Peri-ale fistels zijn typerend voor de ziekte van Crohn. Bij secretoire diarree ga je eerst op zoek naar een infectie. Pas als je die niet vindt, ga je naar andere oorzaken zoeken. Bacteriële overgroei kan ook diarree veroorzaken. De behandeling is afhankelijk van de oorzaak.

Prolaps en defecatie problematiek

6% van de vrouwen vanaf middelbare leeftijd heeft wel eens **anale incontinentie**. Daaronder valt **fecale incontinentie**, **flatus incontinentie** en **soiling**. **Prolaps** en **totaal ruptuur** kunnen oorzaken zijn van incontinentie.

De oorzaak van anale incontinentie is niet altijd duidelijk aan te wijzen. Anale incontinentie kan echter grote gevolgen hebben voor het sociaal leven van de patiënt.

De anale sfincter is belangrijk om ontlasting tegen te houden in het rectum. Er is een **interne** en een **externe sfincter**. De externe wordt geïnnerveerd door de n. pudendus. De interne sfincter zorgt voor rustdruk.

De sluitspier kan stuk zijn, bijvoorbeeld na een bevalling of operatie. Ook kan het zijn dat de innervatie of aansturing niet goed is. Dat kan leiden tot anale incontinentie.

Sensibiliteitsproblemen kunnen daar ook tot leiden. Als de sensibiliteit verstoord is, voelt de patiënt niet wanneer het rectum vol is. De druk in de rectale ampul wordt dan uiteindelijk te groot, waardoor er verlies van ontlasting ontstaat. De ampul is een soort ballon. Hij rekt uit en heeft een compliantie. Na radiotherapie kan de rectumwand te stug zijn. Hij rekt dan niet goed mee en de patiënt heeft heel erg snel aandrang. Inefficiënte bekkenbodemcoördinatie kan ook nog leiden tot anale incontinentie.

Voor defecatie moet er sensibele informatie zijn, ontspanning van de sluitspier en contact met de cerebrale cortex (zodat de defecatie wel in een sociaal geaccepteerde situatie plaatsvindt).

De anamnese is erg belangrijk voor de diagnostiek. Tangverlossingen zijn een bewezen risicofactor voor ruptuur. Iedere ingreep in het bekkengebied kan schade aan de sfincter geven. Soms zie je ook dat op kinderleeftijd verkeerd gedrag is aangeleerd.

Er zijn twee soorten opstipatie. De eerste soort is de '**luie darm**'. De darm trekt dan niet samen en er is minder dan 3 keer per week ontlasting, waarbij veel geperst moet worden. Bij de **outlet constipation** is de darmmotoriek goed, maar er is iets wat defecatie blokkeert, zoals een hoge bekkenbodemspansing.

Tijdens de anamnese moet je vragen naar loze aandrang, digitale ondersteuning (helpen met de vingers, bijvoorbeeld via de vagina op de ampul drukken of op het peritoneum drukken), incomplete ontleding, incontinentie, mictie, seksuele functionering, belemmering in dagelijks leven, reeds ondernomen actie en verwachtingen. Bij een hypertone bekkenbodem zullen patiënten het verhaal vertellen dat ze het er niet uitkrijgen als ze op het toilet zitten en dat het wel gelijk komt als ze weglopen.

Bij het gynaecologisch onderzoek let je op de mate van prolaps, hoe de perineale huid eruit ziet, de oestrogene status (goede doorbloeding), weerstand van Douglas en coördinatie (kan de patiënt de spieren ontspannen en aanknippen).

Verschillende anatomische afwijkingen kunnen voor ontlastingsproblemen zorgen. Een **rectocele** is een uitstulping van het rectum in de achterwand van de vagina. Elke vrouw die ooit een kind gebaard heeft heeft enige mate van rectocele. Een rectocele moet echter heel groot zijn om voor problemen te zorgen.

Een **enterocele** is een dunne darm verzakking. Bij een beginnende enterocele komt de darm lager dan de baarmoeder te liggen. Bij een grote enterocele zakt de darm via de sfincter of de vagina naar buiten.

Bij een **rectumintussusceptie** zakt een deel van het rectum in het rectumdeel eronder. Dat geeft geen bloedvoorzieningsproblemen maar wel loze aandrang. In het vaginale kanaal is hier niets van te zien.

Beeldvorming is belangrijk als aanvullend onderzoek. Je kan coloscopie of sigmoidoscopie doen, maar daar druk je de verzakking mee weg. Je kan ook een MRI maken, defecogram (daarmee kan je een enterocele of rectumintussusceptie zien), ano-rectaal functie onderzoek, endo-anaale echoscopie of 3D echoscopie. Een defecogram is een vervelend onderzoek voor de patiënt. Er wordt dan een filmpje gemaakt bij het doen van de ontlasting. Bij een rectumintussusceptie zie je dan het champagneglas fenomeen.

Met **endo-anaale echografie** kan je de sluitspier in beeld brengen. Je kan dan kijken of de interne en externe spier gesloten zijn, hoe dik ze zijn en of ze intact zijn. Een sfincter defect kan bijvoorbeeld postpartum ontstaan. Dat zie je vaak in de overgang. Eerst is een vrouw dan namelijk nog continent op basis van de m. puborectalis. Met de overgang vermindert de vascularisatie en innervatie van die spier. Dan heb je toch weer de sfincter nodig. De sfincter kan hersteld worden, maar de klachten verdwijnen maar in 30-40% van de gevallen.

Behandeling begint conservatief, want chirurgie heeft lang niet altijd een goed effect. De conservatieve behandeling bestaat uit laxantia (in het geval van obstipatie), vezels, bekkenfysiotherapie (met een gereichte vraag van de arts. Soms is een primair probleem opgelost, maar zijn er nog steeds problemen door de gewenning aan het ontlastingspatroon) en voedingsadvies. Als je toch chirurgie gaat doen, kan je een prolaps verhelpen of de sfincter proberen te repareren.

De **anaal plug** is een oplossing voor incontinentie in bepaalde situaties. Je moet hiervoor wel sfincterspanning hebben, om de anaalplug vast te kunnen laten zitten in de anus. Ook kan je **neurostimulatie** doen, al heeft dat nog maar een klein indicatiegebied. Als je het rectum spoelt is het hele rectum in een halfuur schoon. Dan is er de rest van de dag geen ontlastingsverlies. Dit is vaak een oplossing in een latere fase. Het aanleggen van een stoma is ook een mogelijkheid, maar dat probeer je te vermijden.

Bij een rectocele kan je chirurgisch ingrijpen. Je maakt het rectum los van de vagina-achterwand, het weefsel ertussen versterk je en daarna hecht je alles weer terug. Bij een enterocele kan je **sacra-copopexy** (laparoscopisch) doen. Het cavum douglasi wordt dan afgesloten, er komt een implantaat in de achterwand van de vagina. De darmen kunnen dan niet meer verzakken. Bij een rectumintussusceptie wordt een kunststof implantaat op de voorwand van het rectum geplaatst. Je vermindert wel een beetje de compliantie van het rectum. Als de sluitspier al niet heel goed werkte, kan dat problemen geven.

Er zijn verschillende graden van rupturen. Bij een **1^e graad** is alleen het vaginaal epitheel gescheurd. Bij een **2^e graad** ook de oppervlakkige bekkenbodemspieren. **Graad 3a** houdt in dat minder dan 50% van de externe sfincter geruptureerd is, bij een **3b** is dat meer dan 50% en bij een **3c** is ook de interne sfincter geruptureerd. Als het anale epitheel geruptureerd is, noem je het **graad 4**. Dan moet er soms zelfs een tijdelijk stoma aangelegd worden. Mensen met een graad 4 ruptuur hebben een groot risico op incontinentie problemen.

Ook kunnen fistels ontstaan waardoor er ontlastingsverlies per vagina is. Dan is de externe sfincter stuk en staat de anus open. Het perineum is dan ook heel kort. Het kan op verschillende manieren geopereerd worden, uiteindelijk is een redelijk resultaat te behalen.

Afwijkende ontlasting in de huisartspraktijk

90% van de gevallen van obstipatie is functioneel. Een deel van de 10% die niet functioneel is, heeft een ernstige pathologie als onderliggende oorzaak.

Patiënt: mevrouw van 71 jaar. Ze had last van opstipatie. Ze kon al jaren slecht naar het toilet. Soms had ze een paar dagen geen ontlasting en kwam het uiteindelijk met veel persen en pijn en soms ging het een paar dagen goed. Ze moest soms opeens heel nodig, maar eenmaal op de wc kwam het dan toch niet. Als ze ergens heen ging wilde ze altijd eerst weten waar de wc is. De dokter had haar zakjes gegeven die ze moest oplossen in water.

Ze probeerde in die tijd ook af te vallen, maar in 2010 had ze een periode van gewichtsverlies waarin ze 10 kilo afviel, zonder dat ze dat probeerde. De diagnose die toen gesteld was, was IBS, maar daar hoort natuurlijk geen afvallen bij.

Daarna had ze een week geen ontlasting, ze was ziek en had een opgezwollen buik. Ze had koliekachtige, krampende pijn. De buik was stil met af een toe een pingel bij auscultatie. Ze

zat tegen een ileus aan. Er zijn twee soorten ileus: **mechanische ileus** en **paralytische ileus**.

Mevrouw had een obstructie-ileus door een proces in het colon transversum. Er werd colectomie gedaan, de uitslagen na de operatie waren goed.

Obstipatie is een groot probleem bij kinderen en ouderen. Volgens de **Rome III criteria** heb je opstipatie bij 2 of meer van de volgende symptomen: noodzaak tot persen, harde faeces, gevoel van incomplete lediging, gevoel van anorectale blokkade, manuele handeling en 2 of minder defecaties per week. Voor kinderen liggen deze criteria iets anders.

Eet en leefgewoonten hangen samen met obstipatie. Zo kun je bijvoorbeeld adviseren vezel- en vochtinname te verhogen en gebruik te maken van de **gastro-colische reflex**.

Uitstelgedrag komt veel bij kinderen voor en kan ook tot obstipatie leiden.

Oorzaken van obstipatie kunnen zowel binnen als buiten het colon liggen. Oorzaken binnen het colon zijn obstructie (zoals strictuur of carcinoom), neurologische oorzaken (spina bifida of ziekte van Hirschsprung), reflectoir t.g.v. pijn, mucosa problemen of spierlaag problemen. Oorzaken buiten het colon kunnen zijn metabole oorzaken (bijvoorbeeld bij DM), psychische factoren (sommige mensen kunnen niet meer naar het toilet als ze in het buitenland of bij iemand anders thuis zijn. Ook seksueel misbruik of fysiek geweld kunnen een rol spelen), zwangerschap (door de hormonen), immobilisatie en geneesmiddelen.

Je moet de oorzaak altijd uitgebreid uitvragen want een oplosbare oorzaak wil je niet missen. Een wijziging in het ontlastingspatroon van iemand die hiervoor altijd een constant ontlastingspatroon had, is een reden om je af te vragen of er iets aan de hand is.

Proximale colontumoren uiten zich in anemie. Ook kan het occult bloedverlies geven. Alarmsymptomen naast bloed bij de ontlasting zijn anorexie, gewichtsverlies, verandering van de stoelgang en nieuw ontstane obstipatie.

Je moet altijd rectaal toucher doen, want zo kan je een rectumtumor vinden. Je kan ook meer aanvullend onderzoek doen, dat gebeurt nog wel bij kinderen, maar veel minder bij volwassenen.

De therapie bestaat vooral uit voorlichting en advies. Een ontlastingsdagboek bijhouden en toiletraining is bij kinderen vaak effectief. Ook zijn er medicamenteuze mogelijkheden zoals contactlaxantia en magnesiumoxide. Je moet soms een beetje proberen wat werkt. Er is al veel normale variatie in defecatiepatronen tussen individuen. Per persoon is er echter meestal wel een duidelijk patroon.

Immunologie inflammatoire darmziekten

De **ziekte van Crohn** en **Colitis Ulcerosa** vallen onder de **inflammatoire darmziekten**. Bij deze ziekten zijn er infiltraten van ontstekingscellen en de normale structuur wordt teniet gedaan. Het oppervlakte verdwijnt, waardoor minder absorptie kan plaatsvinden. Vaak is er ook diarree.

De ziekte van Crohn is heel gelokaliseerd, sommige stukken zijn wel aangedaan en andere niet. Er zijn ook veel **granulomen**, waar meerkernige cellen en reuscellen in zitten.

De oorzaak van de ziekte van Crohn is een samenwerking tussen **genetsiche achtergrond** (in etnische groepen en binnen families), **omgeving** (stress, roken, bacteriële flora enz.) en **dysregulatie van het immuunsysteem**. Heel veel genen die betrokken zijn bij het immuunsysteem zijn geassocieerd met de ziekte van Crohn. Bij mensen met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zitten er veel meer bacteriën in de darm dan normaal. Dat zijn voornamelijk anaeroben, bacteroïdes species en e. coli species. De ziekte van Crohn komt waarschijnlijk meer voor in de Westerse wereld en nu meer dan vroeger door de betere hygiëne.

De **cellen van Paneth** liggen op de bodem van crypten en produceren anti-microbeïele peptiden. Die gaan bacteriële overgroei tegen. Bij mutatie in het **Pattern Recognition Receptor** gen werken de cellen van Paneth minder goed.

Het immuunsysteem in de dunne darm is vooral gelokaliseerd in de **Peyerse platen**. In die platen zitten follikels, die voornamelijk B-cellen bevatten. Die maken anti-stoffen aan. Ook zijn er T-cellen en **M-cellen**. Die laatste kunnen antigenen opnemen. Ook kan er antigeen opname in de Peyerse platen plaatsvinden via **dendritische cellen** in de villi. De dendritische cellen steken een spriet uit door het epitheel heen naar het lumen. De dendritische cellen hebben ook contact met de epitheelcellen. **Goblet cellen** nemen sommige kleine moleculen op, die ze doorgeven aan de dendritische cellen. Zo geven ze dus antigenen door. De dendritische cellen bepalen de balans tussen tolerantie en immuniteit. Een commensale bacterie zal een dendritische cel niet sterk stimuleren. Bij een pathogeen krijg je meer stimulatie en worden er effector T-cellen gevormd. Er zijn verschillende typen dendritische cellen, met meer specifieke effector functie of om Treg aan te zetten.

Er werd gedacht dat IBD een ziekte van de **Th1-cellen** was. Th1-cellen zorgen voor veel IFN-gamma-productie en veel macrofagen. Th1 werkt vooral tegen intracellulaire pathogenen. Nu denkt men dat **Th17** ook een belangrijke rol speelt.

Bij gezond weefsel is weinig ontsteking te zien. Bij de ziekte van Crohn zie je veel Th17 cellen en veel ontsteking. Th17 cellen produceren IL 17, wat leidt tot destructie van de epitheelstructuur.

Een mutatie in het **NOD2-gen** verhoogt de kans op Crohn. NOD2 herkent een klein stukje peptidoglycaan. Bij mutatie van het gen heb je minder Th17. Echter, bij Crohn heb je juist meer Th17 dan normaal. Waarom die mutatie dan tot Crohn leidt, is nog niet bekend.

De hygiëne hypothese is dat veel infecties nu veel minder voorkomen dan vroeger door de verbeterde hygiëne, maar dat daardoor chronische inflammatoire aandoeningen juist meer voorkomen. Daarkunnen echter ook andere redenen voor zijn, zoals een betere diagnostiek die we nu hebben.

Th1 en Th17 worden gereguleerd door **regulatoire T-cellen**. Tolerantie komt minder tot ontwikkeling bij chronische ontstekingen. Er is minder suppressie of minder functie van de regulatoire T-cellen. Regulatoire T-cellen zouden dus minder aanwezig moeten zijn, al vind je dat in biopsies niet terug. Je vindt er bij Crohn zelfs juist meer.

IFN-gamma blokkers en IL-23 blokkers zijn mogelijke therapeutische interventies. De ziekte van Crohn wordt dus gekenmerkt door T-cel infiltratie en veel leukocyten die in de bloedbaan

zitten en via het endotheel het weefsel inkomen. Als je de moleculen op het endotheel blokkeert, is er minder infiltratie van leukocyten. Je zou ook met IL-10 de regulatoire poot kunnen versterken. Dat geeft echter wel veel bijwerkingen. Een IL-10-producerende bacterie kan wel heel effectief zijn. **Anti-TNF-alfa** is echter nog steeds de beste behandeling. Deze behandeling kent echter veel kosten en bijwerkingen. Het brengt de TNF-alfa producerende cellen om zeep (macrofagen, dendritische cellen en T-cellen).

Inflammatoire darmziekten

IBD komt vooral veel voor in Amerika en Europa. Het komt meer voor in landen met een meer Westers dieet. 50 jaar geleden kwam het minder voor dan nu. De incidentie is 6-8 personen per 100.000 per jaar. Het zijn vooral jonge mensen (tussen de 25 en 45 jaar) die het krijgen, mannen evenveel als vrouwen.

De etiologie bestaat uit genetische vatbaarheid en een insult of trigger (bijvoorbeeld buikgriep of medicatie).

TNF-alfa wordt vrijgezet door geactiveerde macrofagen. Het leidt tot proliferatie van lymfocyten. Dan krijg je een immuunreactie. Als die reactie te heftig is, krijg je weefselbeschadiging.

Neutrofielen migreren vanuit de bloedbaan. Dan komt hij in contact met het endotheel en rolt daar overheen. Daarna raakt hij er aangehecht en migreert hij door het endotheel heen.

Vaak zijn er meerdere klachten, dus de anamnese is belangrijk. Voor het stellen van de diagnose zijn endoscopie en histologie belangrijk.

Crohn zit meestal in het terminale ileum of het proximale colon. Het kan echter overal in het maagdarmkanaal zitten. De klachten zijn afhankelijk van waar de ontsteking zit.

De ziekte van Crohn is transmuraal, er zijn ontstekingscellen in de mucosa, submucosa en spier. Bij colitis ulcerosa is alleen de mucosa aangedaan. Mensen met colitis ulcerosa hebben daardoor zelden pijn, maar de ziekte van Crohn gaat vaak wel gepaard met pijn.

Vaak zie je vermagering door malabsorptie, koorts, peri-anale laesies en extra-intestinale manifestaties bij de ziekte van Crohn.

Ziekte van Crohn kan zich uiten in **inflammatie, obstructie en fistulisatie**. Bij enterovesicale fistelels (tussen darm en de blaas) en ontstaat er pneumaturie. Dan zit er lucht bij de urine. Bij een obstructie is er sprake van postprandiale krampne, braken, een opgezette buik en gewichtsverlies. Dat is een ander beeld dan wanneer er alleen inflammatie is. Dan is er pijn, gevoeligheid, diarree, anorexie en koorts.

Er zijn heel veel verschillende fistels tussen verschillende structuren die kunnen voorkomen. **Peri-anale fistels** komen veel voor. Vaak begint het met een penetratie van de ontsteking. Dan ontstaat een abces, wat daarna doorbreekt tot een fistel. Ook **afeten** kunnen voorkomen bij Crohn, net als **pseudopoliepen**. Dat zijn overblijfselen van chronische ontsteking en groeien nooit uit tot kanker. Crohn is een regionale ziekte, er zijn **skipped lesions** te zien. Ook diffuse jejunoileitis kan voorkomen bij Crohn. Dat is heel moeilijk te behandelen.

In de DD staan lymfoom, infecties, appendicitis, carcinoom, colitis ulcerosa, coeliakie en diverticulitis.

Heel veel infecties kunnen endoscopisch hetzelfde beeld tonen als een crohn, zoals tuberculose (maar daarbij zijn er verkazende granulomen, bij crohn zijn ze niet verkazend).

Patiënten met colitis ulcerosa zijn vaak niet-rokers of ex-rokers. Patiënten met Crohn zijn juist vaak rokers. Bij Crohn zie je stricturen, fistels en transmurale laesies. Bij colitis ulcerosa zie je dat niet, maar daarbij is de kans op een carcinoom wel groter. Duur, ernst en uitbereiding van de ontsteking verhoogt de kans op carcinoom.

Bij IBD kunnen ook huid- en gewrichtsproblemen voorkomen. **Erythema nodosum** zit vooral op de onderbenen. Het is pijnlijk, verheven en niet wegdrukbaar. **Pyoderma gangrenosum** is steriel en meer geassocieerd met colitis ulcerosa dan Crohn. Een krachtige anti-inflammatoire therapie is hiervoor nodig. Daarnaast kunnen er ook problemen bij ogen, lever of nieren ontstaan, zoals nierstenen. Dat zie je vaak bij een ileocaecalresectie op basis van **oxalaat**. Calcium gaat dan verloren, waardoor er te weinig binding is met oxalaat en oxalaat weer wordt opgenomen. De behandeling is calciumsuppletie. Ook kunnen galstenen, uveïtis, episcleritis en primaire scleroserende cholangitis voorkomen. Bij het laatste zijn er vernauwingen en dilataties in de galwegen. Het komt vaker voor bij mannen en is meestal geassocieerd aan colitis ulcerosa. De 1^e klacht hiervan is jeuk door galzouten bij de huid. Daarna kan icterus ontstaan.

De behandeling van IBD bestaat uit het onder controle brengen van de inflammatie, het slijmvlies genezen, opvlammingen voorkomen en carcinomen voorkomen. Corticosteroïden als **prednison** of **budesonide** (geeft minder klachten dan prednison) kunnen gebruikt worden. Een andere mogelijkheid is het medicijn **azathioprine**. Dat wordt omgezet tot **6-mercaptopurine**. Het geeft echter wel vaak bijwerkingen als hepatitis, myelosuppressie, pancreatitis en rash.

Methotrexaat werkt bij 40% van de patiënten. Ook zijn er biologische therapieën, gericht tegen een enkel molecuul. **Infliximab** is een anti-TNF-alfa. Het is heel duur en wordt ook voor bijvoorbeeld reuma gebruikt. Het wordt om de 8 weken per infuus gegeven en remt de ontsteking. Het is de meest effectieve behandeling en het zorgt ervoor dat er minder operaties nodig zijn. Infliximab kan bijwerkingen geven zoals infusiereacties, serum sickness-like syndroom, lupusachtig syndroom en infectie.

Adalimumab is ook een anti-TNF-alfa. **Vedolizumab** bindt aan moleculen op de darmwand waar de neutrofielen aan hechten als ze de wand willen infiltreren.

Dehydratie

Eerste stap van productie lichaamssappen is de **zoutuitscheiding**. Epitheelcellen scheiden water met zout uit in het lumen. Lichaamscellen liggen in een vloeistof: het **milieu interieure**. Dat is een natriumoplossing van **140 mM**. Een infuus heeft ook die samenstelling, dat is een oplossing van **0,9%**, dus 0,9 gram zout/100 gram water.

De NaCl-concentratie in de cel is **5 mmol/L**. Dat komt door actief transport. Digitalis tast de **Na-K pomp** aan. Die zitten overal in het lichaam. Die pompen werken 3 natriummoleculen de cel uit en nemen er 2 kaliumionen voor terug. De waterconcentratie is 55 molair, dus 1

natriummolecuul in de intercellulaire ruimte staat tegenover 300 H₂O-moleculen. Die onderlinge verhouding zorgt ervoor dat je iso-osmotisch water uitscheidt. Ionen en water zijn gekoppeld.

De **CFTR** zit aan het apicale membraan van de epitheelcel. Dat is de cystic fibrosis transmembrane regulator. Dat transporteert chloor naar buiten, waarbij water meekomt. Dat transport gaat per diffusie. Ionen bewegen alle kanten op en kunnen dan in een kanaal terecht komen. Hoe hoger de concentratie van die ionen, hoe groter dus de kans dat een ion in een kanaal terecht komt. Chloorionen worden dus ook de andere kant op getransporteerd, maar er gaat meer van intra- naar extra-cellulair.

Door chloortransport naar buiten ontstaat een negatieve potentiaal in het lumen, binnen de cel ontstaat een positieve (of minder negatieve) potentiaal. Natrium vanuit de intercellulaire ruimte volgt dan naar het lumen en neemt 300 H₂O mee.

De **triple transporter** haalt een K⁺, 2 Cl⁻ en een Na⁺ naar binnen. Het chloor en natrium wordt er daarna weer uitgepompt aan de andere kant. Kalium kan weer weglopen door het kaliumkanaal. Door verplaatsing van NaCl wordt water meegetrokken.

Darmsappen zijn zout, net als zweet en tranen, ze hebben dezelfde zoutconcentratie als het milieu interieure. De **Na/H⁺ transporter** werkt H⁺ uit de cel en natrium erin. De **Cl⁻/HCO₃⁻ transporter** haalt Cl naar binnen en HCO₃⁻ naar buiten.

De speekselklieren bevatten water, chloor en natrium. Maar speeksel bevat geen zout, want de cellen in de klierbuisjes werken het zout er weer uit zonder dat het water daarbij mee gaat. Cellen daar hebben weinig tot geen waterkanalen.

Als het CFTR ontbreekt, heb je CF. Dan gaat de meconiumlozing vaak niet goed en ontstaat mechanische darmafsluiting. Het lichaam heeft meerdere verschillende CFTR-kanalen.

Cholera scheidt een toxine uit die ervoor zorgt dat het CFTR kanaal voortdurend open staat. CF patiënten zijn minder gevoelig voor cholera. Vandaar dat milde CF een redelijk overlevende mutant is.

De exocriene pancreasklier maakt ook een watereige oplossing van 0,9%, wat via een buis wordt afgevoerd.

Door de Cl⁻/HCO₃⁻ apicale transporter komt er in het lumen een natrium bicarbonaat oplossing. De galblaas heeft ook zo'n transporter en deze secreteert dan ook een bicarbonaatrijke waterige vloeistof.

De **pariëtale cel** in de maag scheidt zuur uit. Bij het uitpompen van H⁺ gaat kalium naar binnen. Door een andere apicale transporter gaat K⁺ naar buiten en chloor ook. CO₂ gaat de cel in en is nodig voor de productie van H⁺.

Natrium ionen komen mee met nutrienten de cel in en zowel nutrienten als natrium worden dan over de laterale membraan uitgescheiden. Zo komen ze dus in een laterale intercellulaire ruimte. Daar wordt het hypertoon, er wordt water aangetrokken via tight junctions. Er komt dan een mechanische druk op de cellen, waardoor ze vervormen. De inhoud van de intercellulaire ruimte komt dan onder druk te staan en wordt leeggedrukt in de capillair.

Fructose wordt getransporteerd via ondersteund transport. **Glucose** en **galactose** kunnen diffunderen. Bij orale rehydratietherapie geef je NaCl met glucose en soms ook nog andere stoffen. Je houdt dan meer water vast.

Acute gastro-enteritis

Casus: meisje van 2 jaar met braken en diarree.

Je moet bij zo'n casus vragen naar koorts, eten en drinken, levendigheid, urineproductie, of iemand in de omgeving dezelfde klachten heeft, hoe vaak er diarree is en of er bloed of slijm bij zit en of de patiënt op vakantie naar de (sub)tropen is geweest. Je houdt rekening met dehydratie, waarvoor je moet vragen naar mictie, sufheid, huilen met tranen, consistentie van ontlasting, koorts, vocht- en voedsel inname. Voor het uitvragen van de ernst van het beloop vraag je naar bloed of slijm bij de ontlasting, of er erge buikpijn is en of de patiënt immuungecompromiteerd is of andere comorbiditeit heeft. Om het verband te achterhalen vraag je naar eten en drinken, verblijf in de tropen en klachten in de omgeving.

In eerste instantie kan je deze klacht telefonisch afhandelen, of je kunt de patiënt op je spreekuur laten komen. Op dit moment staat een virale infectie met het **rota-** of **adenovirus** bovenaan in je DD, dit komt het meest voor.

Je vertelt de moeder dat het kindje veel moet drinken. Alarmsymptomen zijn als ze stopt met drinken, stopt met plassen of als er bloed of slijm bij de ontlasting zit. Als het kindje symptomen van **uitdroging** vertoont, moet je het wel gelijk langs laten komen. Je doet dan LO, je controleert de pols, capillaire refill, slijmvliezen, sufheid, koorts (dit moet je altijd rectaal meten), hoe het kindje eruit ziet, ademhalingspatroon en turgor (bij kindjes controleer je de turgor op het sternum. De huid op hun handen is zo elastisch dat het vanzelf terugveert).

De behandeling bij uitdroging is **ORS**. Dat moet je ouders laten kopen bij de apotheek en niet zelf laten maken, want de samenstelling bij de apotheek is het beste.

Casus: vrouw, 24 jaar. Na vakantie in Egypte diarree met bloed en slijm, koorts.

Omdat er bloed, slijm en koorts is, kun je hier niet spreken van een **ongecompliceerde gastro-enteritis**. Reizigersdiarree geeft meestal geen bloed en slijm, dus de meest waarschijnlijke diagnose is gecompliceerde acute diarree.

Waarschijnlijk is het bacterieel. Viraal is namelijk meestal ongecompliceerd en bij parasitaire infecties zie je ook niet vaak bloed en slijm.

Je doet LO: algemene indruk, bloeddruk, pols, temperatuur, turgor en slijmvliezen. Het beleid is een faeceskweek en antibiotica. **Campylobacter**, de meest voorkomende bacteriële verwekker van gecompliceerde diarree, moet in ieder geval gedekt worden. Je kan dan **azithromycine** geven.

Bij een **shigella** geef je **trimetoprin** en **sulfamethoxazol**. Bij **salmonella** geef je **ciprofloxacin** en bij **giardia metronidazol**.

Casus: man, 37 jaar. Diarree zonder slijm of bloed, geen koorts en geen braken. Zijn zoontje heeft onlangs ook diarree gehad. Waarschijnlijk is dit een ongecompliceerde acute diarree.

Ook hier denk je weer aan een virale verwekker: rotavirus, adenovirus of norovirus. Je geeft uitleg en advies, je gaat niet behandelen.

Loperamide kan obstipatie geven. Bij bloed en slijmbijmenging kan het zelfs een toxisch megacolon veroorzaken. Loperamide schrijf je dus alleen bij uitzondering voor.

Celbiologie en histologie IBD

In de mucosa van het colon vind je geen **villi**, maar wel diepe **crypten**. In de crypten zie je veel balzige grote cellen, de **gobletcellen**. Daar zitten er meer van in de dikke darm dan in de dunne darm. Deze cellen zorgen voor slijmproductie. Enterocyten in het colon nemen niet veel voedingsstoffen meer op, maar water, zout, lipiden en vitaminen worden wel veel in de dikke darm opgenomen.

De longitudinale spierlaag van het colon verloopt in drie banen: de **taenia**.

Colitis ulcerosa is mucosaal, begint vaak in de endeldarm en de ontsteking loopt aan één stuk door. De ziekte van Crohn is transmuraal, begint vaak aan het einde van het ileum en heeft skipped lesions.

Bij IBD zijn er infiltraten van lymfocyten en er is chronische ontsteking. De etiologie van IBD is niet helemaal bekend. Genetica levert een bijdrage, net als een ontregelde immuniteit en omgevingsfactoren als bacteriële flora, stress en roken.

Organen die vaak blootgesteld worden aan niet gevaarlijke bacteriën hebben tolerantie ontwikkeld. Macrofagen fagocyteren antigenen maar bieden die daarn aaniet aan aan lymfocyten. Daardoor ontstaat er geen immunreactie en is er geen continue ontsteking van bijvoorbeeld longen en darm.

In het **mucosa associated lymphoid tissue (MALT)** zitten immuuncellen. Elk onderdeel van het lichaam drianeeert op een lymfoïd orgaan. Antigeenpresenterende cellen gaan naar de lymfeklieren met antigeen en bieden het daar aan aan T-cellen. De T- en B-cellen worden dan geactiveerd.

Langst het hele mucosale apparaat vind je structuren van het immuunsysteem, zoals de Peyerse platen in het ileum. Het **Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)** is een onderdeel van MALT. De Peyerse platen zijn een onderdeel van het GALT. Deze platen zitten in de submucosa van het ileum en hebben uitlopers die tot in het epitheel reiken. In de Peyerse platen liggen B-cellen in een follikel. Als cellen aan de rand geactiveerd worden, migreren ze naar het midden van die follikel en gaan daar delen. T-cellen liggen in de interfolliculaire gebieden. Peyerse platen hebben dus dezelfde opbouw als lymfeklieren.

Bij de Peyerse platen zitten M-cellen in het epitheel. Deze zijn vanbinnen hol. De B- en T-cellen van de Peyerse platen liggen in deze holle ruimten van de M-cellen. Antigenen uit het lumen worden aangeboden aan de M-cellen. Door **transcytose** worden de antigenen aangeboden aan cellen van het immuunsysteem. De antigeenpresenterende cellen nemen ze dan mee naar de T-cellen. Die worden dan geactiveerd.

Dendritische cellen kunnen ook met uitlopers in het lumen van de darm grijpen en migreren dan naar de lymfeknopen. Daarvoor zijn dus geen M-cellen nodig. Bij gevaarlijke antigenen zal het immuunsysteem reageren, bij niet gevaarlijke antigenen krijg je tolerantie.

Bij IBD zie je in de submucosa van het colon veel ophopingen van lymfoïd weefsel. Quaternaire lymfoïde structuren ontstaan bij chronische ontsteking. Dat trekt lymfocyten aan die zich gaan organiseren als een lymfeknoop. Ze zijn geen op zichzelf staande organen.

Bacteriën in het darmlumen worden opgenomen door dendritische cellen. Die hebben **lysosymen**, die ze in peptiden van zo'n 10 aminozuren knippen. Die worden dan gepresenteerd in **MHC-moleculen**. Dan gaan ze naar T-lymfocyten. Die worden dan of wel of niet geactiveerd. De sterkte van het signaal van de **co-stimulatie** bepaalt de activatie van de T-cel. Bij commensale bacteriën heb je bijvoorbeeld niet echt co-stimulatie.

Bij weinig co-stimulatie worden Treg en TH3 gevormd. Treg remt de andere cellen af, het remt de ontsteking. Het produceert IL10. TH3 produceert TGF-beta, wat leidt tot IgA productie.

IgA heeft een joining receptor. Het wordt opgenomen door epitheelcellen in blaasjes en gaat via die blaasjes naar het lumen van de darm. Daar kunnen de antistoffen antigenen binden. Dat complex kan niet opgenomen worden. IgA houdt de antigenen dus buiten de cellen.

Toll like receptoren zitten op zo'n beetje elke cel en ook op dendritische cellen. Aan de hand van die receptoren kun je zien wat voor type antigeen er wordt aangeboden. De receptoren binden selectief schimmels, bacteriën, gisten enz.

Bacteriën die in de macrofagen kunnen overleven, zijn daar beschermd tegen circulerende antistoffen. Soms wordt zo'n bacterie dan echter toch gezien door het immuunsysteem. Dan worden Th1-cellen aangemaakt. Dendritische cellen geven aan naïeve T-cellen door wat ze precies moeten gaan doen. Van wat voor pathogeen er sprake is, bepaalt wat voor T-cellen geactiveerd moeten worden.

Bij gevaarlijke bacteriën is er meer co-stimulatie tussen de dendritische cel en T-cel. Dan gaat de T-cel reageren. Onder invloed van **IL12** kan de naïeve T-cel zich ontwikkelen tot een TH1-cel.

Micro-organismen hebben op hun buitenkant karakteristieken voor hun eigen soort pathogeen. Bij IBD is er een verstoorde balans tussen tolerantie en immuniteit. Er zijn bij IBD heel veel TH1 cellen en TH17 cellen. Ook zie je meer Treg dan normaal. Veel Treg cellen zie je ook bij reumatoïde artritis. Het immuunsysteem probeert zich dus wel te verzetten, maar dat lukt niet goed, waardoor er een chronische ontsteking ontstaat. Of de aantallen Treg zijn dan te laag, of de activiteit van de Treg-cellen is te laag.

Medische psychologie IBD

Bij IBD zijn er chronische klachten en vaak ook een beloop met afwisselend opvlammingen en remissie, wat het voor patiënten lastig maakt om dingen te plannen. Ook komen chirurgische ingrepen en complicaties voor die voor patiënten vervelend kunnen zijn.

40% van de IBD-patiënten heeft **angstklachten**, 25% heeft **depressieklachten**. Dat is hoger dan in de algemene bevolking.

Gedragstherapie geeft mogelijk vermindering van klachten, wat onderzocht wordt met de KLIC studie. Daarin wordt gedragstherapie gegeven in 8 bijeenkomsten met een therapeut,

waarbij 5 interventies worden toegepast. Die interventies zijn een **schrijfopdracht over de ziektegeschiedenis** (dat helpt bij het verwerken van het trauma), **imaginatie en rescriptie** (in fantasie gebeurtenis laten veranderen vna hoe die echt is gegaan), **vervangen van denkpatroon** (vaak hebben patiënten negatieve denkpatronen, die je hiermee vervangt door positieve), **opheffing vermijdingsgedrag** (patiënten mijden vaak sociale situaties) en de **survivalzak** (een tas met alle spullen erin die de patiënt zich veilig laten voelen zoals toiletpapier en een schone onderbroek).

Je meet dan met vragenlijsten de kwaliteit van leven, cognitie, coping enz. Ook meet je de ziekte-activiteit.

De schrijfopdracht helpt dus met het verwerken van het verleden en het uiten van gevoelens. De patiënt moet hierbij een aantal regels opvolgen. Zo moet er op een vaste plaats geschreven worden, in een symbolisch schrift en voor een bepaalde tijd.

Volgens het **cognitief model van Beck** geven ervaringen vorming van beperkende leefregels. Een kritische gebeurtenis (zoals de diagnose van IBD) leidt tot activatie van die leefregels. Dat geeft negatieve gedachten en dat leidt weer tot angst en depressie. Je moet dan deze negatieve gedachten en leefregels opsporen, uitvragen en alternatieven bedenken.

Het opsporen van negatieve gedachten gaat met een registratie opdracht. Er is dan een automatische gedachte die een bepaald gevoel opwekt. Vaak weten mensen dan echter niet meer waar de emotie precies door komt. Na het uitvragen van de gedachte kijk je of de gedachte reëel is. Als die dat is, kan je het probleem aanpakken of werken aan verwerking en acceptatie. Vaak kloppen de gedachten echter niet, en dan kan je een alternatieve gedachte formuleren.

Colitis Ulcerosa

Rond het slijmvlies van de darm zit een belangrijke slijmlaag. In het colon wordt veel meer mucus geproduceerd dan in de dunne darm. Defensines worden geproduceerd door de Paneth cellen die onderin de crypten, naast de stamcellen zitten.

Bij **colitis ulcerosa** (UC) is de ontsteking beperkt tot de mucosa. De ontsteking sluit aaneen en begint vanaf de anus. Na behandeling kan dat patroon anders zijn, bijvoorbeeld als door behandeling met zetpillen het rectum niet meer ontstoken is.

Vaak zie je ontsteking rond de **appendix**. UC zie je ook bijna nooit bij patiënten die appendectomie ondergaan hebben. De appendix is waarschijnlijk dus belangrijk bij het ontstaan van colitis.

Bij chronische colitis wordt de wand stijf, er is weinig compliantie en een slechte peristaltiek, waardoor **constipatie** kan ontstaan. Ook kunnen **pseudopoliepen** ontstaan. Deze worden in de regel niet weggenomen. Stricturen zie je niet vaak bij UC. Dat gebeurt niet snel als alleen de mucosa ontstoken is. Is er wel een structuur bij UC, dan moet je altijd denken aan een maligniteit.

30% van de patiënten heeft minder dan 15 cm ontsteking bij diagnose. 40% heeft een distale of linkszijdige colitis en 30% heeft een pancolitis. De helft krijgt uitbreiding van de colitis.

UC is een chronische aandoening met periodes van opvlamming en remissie. **Colorectaal carcinoom** is de meest gevreesde complicatie. Daarom is surveillance colonoscopie met bipten nodig om dysplasie op te sporen. Je zie bij UC bijna nooit fistels of abscessen.

Bij de presentatie zijn er vaak klachten van diarree, zelden van buikpijn. Endoscopie en biopsie zijn belangrijk voor de diagnostiek. In de DD staat infectieuze colitis, wat door veel ziekteverwekkers veroorzaakt kan worden. Een kwart van de nieuwe colitissen wordt ook uitgelokt door een infectie.

Clostridium difficile is heel infectieus en isolatie van patiënten die dit hebben is nodig. Behandeln is met **metronidazol**, als dat niet werkt met vancomycine. Er zijn steeds meer gevallen van multi-resistente clostridium difficile bekend.

Er zijn verschillende extra-intestinale manifestaties van IBD zoals **erythema nodosum**, **pyoderma gangrenosum** (beide huidproblemen) en **gewrichtsproblemen**.

Wat je wilt bereiken met behandeling is inductie en behouden van remissie. Ook wil je mucosal genezing en probeer je een colectomie te vermijden. Daarnaast wil je dat de patiënt een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven heeft.

Vroeger werden patiënten met IBD behandeld in de psychiatrie. Daarna kwam met erachter dat medicijnen werkten tegen de ziekte. In 60 jaar zijn er zo'n 3 à 4 soorten middelen onderzocht en geschikt bevonden voor de behandeling van IBD. Antibiotica werken bijna niet bij IBD. Ook zijn er nog symptomatische behandelingen, zoals tegen diarree. Wat wel goed kan werken zijn **aminosalicylaten**, **corticosteroïden** en **immunomodulatoren**.

Sulfalazine heeft een **sulfapyridine**-stukje en een **5-aminosalicyliczuur (5-ASA)**-stukje. 5-ASA komt vrij in de darm en is vooral verantwoordelijk voor de werking. **Mesalazine** inhibeert het 5-lipoxygenase en cyclo-oxygenase pathway. Waardoor minder leukotrienen en prostaglandines geproduceerd worden. Leukotrienen zijn pro-inflammatoir. Als je een IBD-patiënt aspirine geeft, krijg je juist meer ontsteking. Sulfalazine en mesalazine zijn aminosalicylaten.

Er zijn verschillende preparaten van orale aminosalicylaten. Sommige werken pH-gestuurd, ze worden bijvoorbeeld geactiveerd in de maag. Anderen werken tijd-gestuurd. Andere preparaten worden pas geactiveerd bij bacteriële splitsing. Bij proctitis zijn zetpillen het meest nuttig. Die gaan zo'n 20 cm omhoog in het colon. Bij een uitgebreidere colitis kun je het meest optimaal behandelen met pillen en klysma's. Bij een klysma wordt het medicijn in ongeveer 1 minuut naar binnen gebracht. Dan moet de patiënt het zo lang mogelijk ophouden, wat soms erg moeilijk is.

Orale steroïden leiden bij de helft van de patiënten tot remissie, maar een kwart merkt geen erandring. Een deel van de patiënten wordt echter **steoridafhankelijk** bij langdurig gebruik. Je moet het dus liever niet langer dan 3 maanden geven. De helft van de patiënten kan steroïdonafhankelijk worden door **azathioprine** en **6-mercaptopurine**. Dat zijn **immunomodulatoren**, net als **infiximab**.

Infiximab leidt bij 1/3 van de patiënten tot remissie. Echter, een deel van het medicijn komt af van muizen. Het lichaam kan er dan antistoffen tegen gaan maken, waardoor het effect van het medicijn afneemt. Infiximab combineren met azathioprine verhoogt de kans op remissie.

Bij milde of matige ziekte geef je eerst 5-ASA. Hoe erger de ziekte is, hoe hoger de dosis die je geeft. Als dat geen respons geeft, ga je over op orale corticosteroiden. Als ook dat niet werkt of als de patiënt steroïdafankelijk wordt, geef je azathioprine of infliximab.

Bij ernstige ziekte ga je de patiënt opnemen in het ziekenhuis en geef je corticosteroiden intraveneus. Als er niet binnen een paar dagen verbetering is geef je cyclosporine of anti-TNF. Als ook dat niet werkt ga je over op colectomie.

Cyclosporine heeft veel bijwerkingen zoals parasthesiën, hypertensie en nierinsufficiëntie. Er is dagelijks bloedonderzoek nodig.

Bij anti-TNF zie je vaak infusie-reacties, die treden dan al een minuut na de infusie op. Als je anti-histaminica enz. geeft, kan je de infusie vaak hervatten. Bij anti-TNF zie je ook veel infecties, zo kan reactivatie van TBC voorkomen. Daarom wordt ook bij alle patiënten eerst een mantoux-test en thorax radiografie gedaan voor de behandeling. Indien positieve tests, wordt dan eerst een TBC profylaxe gegeven. Maar zelfs zonder afwijkende tests kan nog wel een s een opvlamming van TBC voorkomen. Soms zie je psoriasis-achtige reacties als bijwerking van anti-TNF. Dat is merkwaardig, want anti-TNF wordt ook juist gebruikt in de behandlning tegen psoriasis. Lymfomen kunnen ontstaan door teveel immunosuppressie en zijn meestal gerelateerd aan EBV. Ook kan je verlies van effect van anti-TNF krijgen door antisotfvorming.

Chirurgie kan helpen, maar IBD kan recidiveren in de pouch, dan krijg je **pouchitis**.

Immuuncellen in de ciruclatie kunnen met alfa4beta7 binden aan het darslijmvlies aan MadCAM-1. Als je dat laatste blokkeert, kunnen cellen niet naar binnen migreren. Je kunt ook het eerste blokkeren. **Fedolisumab** is een **integrine-remmer** en blokkeert alfa4beta7. Het is heel doeltreffend, 1 keer per maand is een infusie nodig. Het geeft geen ontsteking in bijvoorbeeld de lognen, omdat het selectief is voor de darm.

Chirurgie bij Crohn en Colitis Ulcerosa

Bij IBD is er chronsiche inflammatie van de darm. Omgevingsfactoren, bacteriële flora en genetisch info spelen een rol, maar de precieze etiologie is onbekend.

Crohn komt vooral voor bij jonge mensen (tussen 20 en 40 jaar oud) en iets meer bij vrouwen dan bij mannen. Het kan voorkomen van kop tot kont, dus in het hele maagdarmsstelsel en zit dan vooral transmuraal. Dat maakt dat de behandeling vaak verschilt van die van colitis ulcerosa, die alleen in het colon en mucosaal vorokomt. Verder kunnen bij Crohn secundaire effecten als malabsorptie optreden en extra-intestinale manifestaties als cholangitis, erythema nododsum, arthritis, pyoderma gangrenosum en uveïtis. Crohn zit met name in de ileocaecaal regio.

Colitis Ulcerosa zit alleen in de mucosa en alleen in het colon. 2/3 van de mensen heeft opvlammingen en tot 10% heeft continue ziekte-activiteit. Er is een associatie met colorectaal carcinoom en cholangitis. Linkszijdige colitis wordt het vaakst gezien.

Het klachtenpatroon van Crohn en UC komt deels overeen. Bij crohn is er diarree, buikpijn, koorts, gewichtsverlie, extra-intestinale minifestaties en fistelende (vaak peri-anale) afwijkingen. Dat laatste is lastig te behandelen. Je kan proberen met een draadje de fistel open te houden. Zodra de fistel dichtgaat, vindt er namelijk ophoping van pus plaats en dat

geeft klachten. Deze klachten komen bijna allemaal ook voor bij UC, alleen zie je daar veel minder vaak buikpijn en zijn er geen fistels.

Bij het moment dat Crohn gediagnosticeerd wordt, hebben de meeste patiënten alleen ontsteking. In de loop van de tijd kan de ziekte verergeren. Alleen de inflammatoire ziekte is goed medicamenteus te behandelen. Bij penetrerende ziekte is behandeling met medicatie vaak niet goed mogelijk. Iedereen begint dus in principe met medicamenteuze behandeling, maar veel komen uiteindelijk toch uit bij de chirurgie. Na 1 jaar ondergaat tot 40% chirurgie, na 15 jaar is dat tot 90% van de patiënten.

Het meest vaak wordt dan een ileocaecalresectie gedaan i.v.m. een fibrose. Door de vernauwing ontstaat buikpijn bij het eten. Als slechts een klein stukje is aangedaan wil ballondilatatie soms nog helpen. Als dat niet werkt, ga je toch opereren. Therapieresistente patiënten en patiënten met een fistel ga je ook opereren. Het liefst wil je bij de operatie zo weinig mogelijk darm weghalen, aangezien patiënten vaker chirurgie krijgen waarbij stukken darm verwijderd zullen moeten worden en je het **short bowel syndrome** wil voorkomen. Vaak haal je het caecum weg en niet je het ileum en colon ascendens aan elkaar vast. Met **nieten** hou je de dorogang breder dan met aan elkaar naaien, waardoor je minder snel een vernauwing krijgt. Dat kan namelijk optreden na zo'n ingreep.

Een open operatie is niet nodig. Het zorgt vaak voor adhesies en het is niet wenselijk omdat je nog vaker de buik in zal moeten en het litteken dan steeds weer open moet. Daarom kies je voor laparoscopie. Na 8 jaar heeft 83% van de patiënten die geopereerd is nog geen 2^e operatie moeten ondergaan.

Bij colitis ulcerosa haal je vaak gelijk de hele dikke darm eruit, ook als de ziekte maar aan één kant zit. Dan is de ziekte namelijk gelijk helemaal verholpen. 20-30% van de patiënten krijgt uiteindelijk een colectomie. Je doet een colectomie als iemand medicamenteus onbehandelbaar is, steroid afhankelijk is, er complicaties zijn van de mediatie of als er kanker is. In die gevallen kan je de operatie plannen. Bij een toxisch megacolon en bloeding doe je een actue resectie. Dan houd je de operatie zo klein mogelijk. Je doet een subtotale colectomie en laat het recutm staan. Dan kan later nog een **pouch** gemaakt worden.

Bij electieve patiënten plan je dus om het hele colon en rectum er wel uit te halen. Je kunt dan het terminale ileum aansluiten op de anus. Dan heb je echter de hele dag waterdunne diarree. Daarom kun je beter een pouch maken van het distale ileum, wat een reservoir functie heeft. Je kan het ileum verschillende keren omslaan om zo een grotere pouch te creëren, maar het is gebleken dat dat na een jaar niet voor verschil in volume zorgt. Nu wordt alleen de meest simpele pouch gemaakt. Dan zijn er ook minder hechtranden bij de pouch en heb je minder kans op pouchitis. Een alternatief voor een pouch is het aanleggen van een stoma.

Post-operatief heeft iedere patiënt in enige mate een **ileus**, maar meestal is dat na een week weer over. Een andere complicatie is lekkage. Als dat ontstaat, krijg je een peritonitis. Vroeger werd er meer **blaasretentie** geïzen dan nu omdat toen het mesenterium werd meegenomen. Nu laat men de fascie staan, dus blaasretentie is nu een complicatie die veel minder geïzen wordt.

Met een pouch moeten patiënten zo'n 7-10 keer per dag naar het toilet. Meestal is er geen incontinentie, maar een kwart van de patiënten heeft wel last van **soiling**. Een goede sfincter

is wel een vereiste voor deze operatie. Tot 50% van de geopereerde patiënten krijgt pouchitis. Dat kan ook chronisch zijn, wat ertoe kan leiden dat de pouch toch opgeheven wordt en op een stoma wordt overgestapt. Falen van de pouch komt voor bij minder dan 4%.

Chirurgie is niet de eerste keus in de behandeling van IBD, maar je kan er wel goede langetermijnresultaten mee bereiken.

Farmacotherapie bij inflammatoire darmziekte

Aan mensen met IBD mag je een aantal medicamenten niet geven. Hieronder vallen de **NSAID's**. Deze kunnen bij deze mensen juist de ontsteking bevorderen. **Loperamide** kan je in kleine mate toepassen, maar als je teveel geeft, krijg je stase waardoor bacteriële overgroei kan ontstaan. Dat leidt dan juist alleen maar tot meer ontsteking. Loperamide is een **opiaat** en verwant aan morfine. Die stimuleren de opioïde receptoren in de plexus myentericus. In de darm vinden contracties van de longitudinale en circulaire spieren plaats. Opiaten versterken de circulaire contractie. Netto krijg je dan stase en obstipatie. Dit noem je bij opiaten **spastische obstipatie**. Loperamide is het enige opiaat die niet de bloed-hersenbarrière doorkomt en niet veel in het bloed komt.

Als je patiënten met IBD met **antibiotica** behandelt, heb je een extra groot risico op **clostridium difficile colitis**. Als je **anticoagulantia** aan deze patiënten geeft, heb je een vergroot risico op rectaal bloedverlies.

Bij IBD wil je de opvlamming behandelen en opvlammingen voorkomen. Dat eerste kan met **corticosteroiden**. Ook kan je bij UC **aminosalicylaten** of **ciclosporine A** gebruiken en bij Crohn kan je **infliximab** of **adalimumab** gebruiken. Om exacerbaties te voorkomen kun je bij beide ziektes aminosalicylaten, **azathioprine**, **6-mercaptopurine** of andere **immuunsuppressiva** voorschrijven. Bij Crohn werkt **anti-TNFalfa**, zoals **infliximab**, ook.

Glucocorticosteroiden kunnen hechten aan een receptor en door het membraan heen diffunderen. Dan kan het transcriptiefactoren voor ontstekingsfactoren inhiberen. Je krijgt dan minder mRNA. Zelf functioneren ze ook als transcriptiefactor voor ontstekingsremmende eiwitten. Ze zijn erg effectief, maar je moet ze niet al te lang gebruiken. Ze hebben effect op alle weefsels in het lichaam. Frequente bijwerkingen zijn acne (over het hele lichaam), stemmingswisselingen (eufoor op het moment van dosering, maar op lange termijn depressie). Je moet ze niet innemen voor het slapengaan, want dan slaap je niet meer goed), osteoporose, immuunsuppressie, diabetes type 2 (door insuline resistentie) en hypertensie (door mineralocorticosteroïde werking).

Je behandelt dus eigenlijk het liefst lokaal met corticosteroiden. Bij linkszijdige ziekte kan dat via een **klyisma**. Bij een rechtszijdige ziekte zal dat niet lukken. Glucocorticosteroiden geef je alleen bij exacerbaties. **Budenoside** kan je geven als een systemische behandeling is vereist. Deze ondergaat namelijk veel first-pass effect en heeft een lage biologische beschikbaarheid.

Aminosalicylaten kun je toepassen bij behandeling van een exacerbatie van CU of als onderhoudsbehandeling van zowel CU als Crohn. **5-aminosalicylzuur (5-ASA)** is de actieve stof hiervan. Deze stof is ontstekingsremmend, inactiveert vrije radicalen, zorgt voor minder leukocyten migratie en minder cytokineproductie.

Met het kiezen van de formulering kan je afstemmen op welke plek in de darmen het medicijn moet zijn. Het wordt beperkt opgenomen in het jejunum, 5-ASA wordt pas vrijgemaakt in het colon. Mesalazine kan je wel gebruiken voor de dunne darm. Als je mesalazine voor het colon wil gebruiken, kun je een preparaat met vertraagde afgifte gebruiken.

Bijwerkingen van 5-ASA zijn koorts, huiduitslag, urticaria en interstitiële nefritis. Sulfapyridine is het andere bestanddeel van sulfalazine (een aminosalicylaat). Dit kan maagdarmklachten, hoofdpijn, beenmergdepressie, lever-/nierfunctiestoornissen en oligospermie geven. Het wordt afgebroken door **N-acetyltransferase**. Hier bestaan polymorfismen voor, waardoor de stof langzamer afgebroken wordt en de bijwerkingen heftiger worden.

Als 5-ASA-preparaten en glucocorticosteroiden niet werken, kan je **immuunsuppressiva** als **azathioprine** en **6-mercaptopurine** gaan voorschrijven. Van Azathioprine wordt een serie actieve metabolieten gemaakt. Deze remmen DNA-replicatie in lymfocyten. **TPMT** is een enzym dat zorgt voor de afbraak van azathioprine. Sommige mensen hebben een polymorfisme van dat enzym. Dan wordt de werking beter van azathioprine beter, maar komen de bijwerkingen ook meer op de voorgrond te staan. Vanwege het gevaar van de bijwerkingen, moet je eerst op dit polymorfisme testen. **Xanthine-oxidase** is een ander enzym dat azathioprine afbreekt. Het wordt geremd door allopurinol, een medicijn tegen jicht.

Azathioprine en 6-mercaptopurine werken via remming van de purinesynthese en daarmee remming van RNA- en DNA-synthese, remming van IFN-gamma secretie en inductie van apoptose van geactiveerde T-cellen. De bijwerkingen van deze middelen zijn beenmergdepressie, verhoogde gevoeligheid voor infecties en overgevoeligheidsreacties.

De afbraak van 6-mercaptopurine wordt, behalve door **allopurinol**, ook geremd door **methotrexaat**. Methotrexaat is een foliumzuurantagonist. In hoge dosering remt het purinesynthese via remming van foliumzuurmetabolisme. In lage doseringen werkt het anti-inflammatoir. Er is minder migratie van neutrofiële granulocyten en intracellulaire ophoping door polyglutaminering. De eliminatie ervan gaat via tubulaire secretie in de nieren. Het kan interactie vertonen met medicatie die ook zo uitgescheiden wordt. Verder moet het eens per week gegeven worden. Dosering van eenmaal per dag is gevaarlijk i.v.m. de kans op beenmergsuppressie. Na 1-3 maanden kan je het effect van methotrexaat verwachten.

De bijwerkingen van methotrexaat zijn maagdarmklachten, hoofdpijn, levertoxiciteit, beenmergsuppressie en mutagene en teratogene bijwerkingen. De bijwerkingen zijn soms te voorkomen door inname van foliumzuur. Dat moet minstens 1 dag na toediening van het methotrexaat. Een hoog BMI verhoogt de kans op toxiciteit

Ciclosporine A remt calcineurine in T-lymfocyten, waardoor er geen IL2-productie op gang komt. Het voorkomt activatie van T-lymfocyten door TNF α en IL1. Het maakt de T-cellen dus minder actief. Je gebruikt het vooral bij UC, maar ook pas als andere middelen niet werken. Het heeft veel bijwerkingen als hypertensie en nier- en levertoxiciteit. Het wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.

Anti-TNF α is geïndiceerd voor Crohn die niet reageert op behandeling met corticosteroiden en immuunsuppressiva. TNF is een pro-inflammatoir cytokine. Het kan afweercellen activeren. Anti-TNF α wordt gebruikt bij reuma, psoriasis en de ziekte van Crohn. Na 4 weken heeft 80% verbetering van klachten. TNF is een homo-trimeer en bindt

aan een TNF-receptor. Anti-TNF alfa is een chimeer antilichaam die TNF herkent. Het medicijn is deels van muizenoorsporing, en deels van menselijke afkomst. Het muizendeel vangt TNF weg, het mensendeel hecht aan menselijke cellen. Ook kan je met **etanercept** de TNF-alfa-receptor nabootsen. Bijwerkingen van anti-TNF-alfa zijn immuunsuppressie, infecties, infusiereacties en beenmergdepressie.

Aantekeningen week 4

Colorectaal carcinoom

Casus: mevrouw van 49 jaar. Kwam bij de dokter met een opgezette buik en buikpijn. Ze had een neef die met 45 jaar een rectumcarcinoom had.

De klachten had ze nooit eerder gehad. Vooral 's avonds na het eten had ze een opgezette buik. De ontlasting ging wat moeilijker. Ze was wel moe, maar niet afgevallen en er at geen bloed bij de ontlasting.

De huisarts stuurde haar naar het ziekenhuis voor een colonoscopie. Dat heeft mevrouw zelf daarna nog wat uitgesteld. Uiteindelijk werd er toch een scopie gedaan. Er werd een **poliep** gezien, en die werd gebiopteerd. Daarna kreeg je ze een endo-echo en een CT-scan.

De darm heeft geen sensibele zenuwen. Net boven de anus zitten wel sensibele zenuwen.

De poliep werd weggehaald. Er werd een soort zout onder gespoten, waarna de poliep werd verwijderd. Er zit dan dus een wond in de darm, maar daar heeft mevrouw niet heel veel last van gehad. De poliep was goedaardig. Poliepen geven in de regel geen klachten, maar bij deze patiënt dus wel.

Met een CT-scan zou nog naar bijvoorbeeld klieren gekeken kunnen worden. Het was echter goedaardig, dus dan hoeft je dat niet te doen. Net na de operatie kunnen ook klieren te zien zijn door de operatie, dus dan hoeft een CT ook niet veel te zeggen. Als er geen invasief carcinoom is, is er geen stageringsonderzoek nodig.

Nu krijgt mevrouw regelmatig controles, eerst na 3 jaar, daarna elke 6 jaar. Zo'n coloscopie kan erg belastend zijn, voor mannen is dat vaak iets minder dan voor vrouwen vanwege hun iets kortere colon. Het kan, als je vaker een coloscopie moet ondergaan, beter zijn om dat met een roesje te doen. Het is namelijk een vervelend onderzoek en je loopt de kans dat mensen niet terugkomen als ze er slechte ervaringen mee hebben.

Poliepen worden altijd naar de pathologie gestuurd. Bij een breedgesteelde poliep is bij hen het snijvlak vaak moeilijk te beoordelen.

Een coloncarcinoom kan ontstaan uit poliepen. Poliepen ontstaan uit de mucosa, net als het coloncarcinoom.

In een normaal mucosa is er productie van nieuwe cellen in de basis van de crypten. De cellen sterven met een paar dagen af en worden dan meegenomen in de feces. Als er **dysplasie** is van 1 cel is dat dus niet zo erg, die is na een paar dagen weer weg. Maar als een stamcel dysplasie vertoont is dat al anders. Je zou dus zeggen dat er niet veel kans is op het ontstaan van poliepen en carcinomen. Er is echter veel delingsactiviteit in de darm, en bij elke deling is er kans op dysplasie. Dat verhoogt de kans dan weer aanzienlijk.

Adenomateuze poliepen zijn een voorstadium van het **coloncarcinoom**. Door te screenen op poliepen kan je dus een groot deel van de coloncarcinomen voorkomen.

Een **tubovileus adenoom** is goedaardig, het kan zowel **hooggradig** als **laaggradig** zijn. Als je de poliep weghaalt, is de patiënt genezen. Hooggradige poliepen zijn geassocieerd met poliepen elders in de darm. Het **vileus adenoom** zit vaak in het rectum, heeft geen steel en breidt zich uit over de oppervlakte.

Na verloop van tijd kunnen meer genetische veranderingen ontstaan. Er kan zelfs een invasief carcinoom ontstaan. De tumor kan dieper in de wand dringen, lymfeklieren aandoen en metastasen kunnen ontstaan.

Er zijn mutaties die het **RAS eiwit** kunnen activeren. Die vind je veel bij adenomen en carcinomen.

Hematochezie is massaal rood bloedverlies. Dat bloed kan zelfs komen vanuit een ulcus duodeni. Bloed is namelijk een **porkineticum**. Bij hematochezie zie je vaak ook shock.

Melena is zwarte ontlasting door bloedverlies. Dat bloedverlies kan dan nog uit de rechterkant van het colon komen. Een coloncarcinoom aan de rechterkant geeft in de regel nooit klachten.

Bloed dat uit hoger uit het maagdarmkanaal komt zit in de ontlasting. Bloed uit het rectum zit om de ontlasting. Bloed na de ontlasting komt door beschadiging van de darm door obstipatie. 15% van de mensen van 20 tot 65 jaar heeft wel eens bloed bij de ontlasting gehad.

Hemorrhoiden zijn vaak vanaf de buitenkant te zien, maar ze zijn niet te voelen. Poliepen voel je vaak ook niet. Fissura ani, proctitis/colitis, tumor, poliepen en trauma's kunnen allemaal rood bloedverlies geven.

Diagnostiek bestaat uit anamnese, LO (waarbij je rectaal toucher moet doen), maar lab-onderzoek draagt nooit bij, behalve om een anemie op te sporen. Tumormarkers prikken heeft ook geen zin. Bij een sigmoidscopie kom je tot in het colon descendens. De bochten zijn het vervelendst bij een scopie. Een colonoscopie is vervelender. Ook wil een bariumfoto of CT-colografie nog wel eens helpen. Coloncarcinomen hebben weinig voorspellende aanwijzingen in de anamnese. In de toekomst zal CT-colografie wellicht meer gebruikt gaan worden.

We weten niet wanneer een poliep precies tot een carcinoom wordt. Waarschijnlijk duurt dat wel een jaar of 10. Sommige poliepen worden nooit kwaadaardig. Darmkanker heeft dus wel altijd een goedaardig voorstadium, in tegenstelling tot bijvoorbeeld borstkanker.

Darmkanker komt bijna niet voor onder de 50 jaar. Poliepen komen wel al voor bij mensen onder de 50 jaar. Bij 50 jaar heeft 25% van de mensen poliepen. Nu worden poliepen van minder dan 1 cm. bijna nooit behandeld. Het grootste deel van de adenomen en carcinomen komt voor bij het rectumsigmoïd.

In stadium 1 is de overleving heel goed. In stadium 2 en 3 is de overleving ook nog redelijk, maar bij stadium 4 heb je een slechte prognose.

Een goede manier om poliepen weg te halen is om met instrumenten brandend door de tumor te snijden. Dat maakt het echter wel lastiger te beoordelen voor de patholoog.

Coloscopische polypectomie vermindert de incidentie van het coloncarcinoom. Vlakke poliepen die wat dieper liggen zijn lastiger te vinden en weg te halen. Veel poliepen worden nog steeds gemist, vooral in het rechtercolon.

Als je **chromo-endoscopie** doet, kan je bij een normaal slijmvlies crypten zien als Kudotype 1. Bij poliepen zie je soms andere crypten, volgens Kudotype II, III, IV of V.

Poliepen zijn vaak gesteeld en bevatten dan veel bloed, waardoor ze roder zijn dan hun omgeving. Ze worden vaak weggehaald met behulp van coagulatie, maar daarbij is de kans op perforatie wel aanwezig.

Het lukt niet altijd om een afwijking in één keer weg te halen. Zeker als de afwijking in een bocht zit, kan dat moeilijk zijn. De tumor wordt dan in stukjes verwijderd, hoewel dat oncologisch niet juist is om te doen. Soms moet je overwegen om een stukje van het colon eruit te halen, in plaats van een moeilijke tumor verwijderen.

Soms haal je een poliep weg en zie je in plaats van één, twee witte randjes waar je door weefsel bent gegaan. Dan heb je de muscularis propria meegenomen. Dat kan je gewoon dichtmaken. Vaak wordt de plek waar de poliep zat **getattooeerd**. Dan is de plek bij scopieën later makkelijker terug te vinden en te controleren. Als je een laparoscopische ingreep gaat doen, is het ook nodig dat de plek wordt getattooeerd.

Bij jonge patiënten met veel poliepen kan je een gedeeltelijke colonectomie doen. Dat maakt vervolgccontroles makkelijker en het heeft geen invloed op de kwaliteit van leven.

Rectumcarcinoom

Patiënte: 68 jaar. Mevrouw heeft last van aambeien en een lastige stoelgang. De aambeien werden behandeld, maar de klachten bleven. Ze had geen gewichtsverlies en geen bloed bij de ontlasting. Op de echo werd een afwijking gezien, een carcinoom.

Er was geen darmkanker in de familie, maar wel andere vormen van kanker.

Ze heeft bestraling ondergaan, waarna een deel van de darm werd weggehaald. Daarna kreeg ze een stoma. Voor de stadiëring moet je een CT van thorax en buik doen. Er werden geen long- en lymfekliermetastasen gezien. De lokale stadiëring wordt gedaan met MRI. Bij mevrouw werd uitbreiding gezien in het **perirectale vetweefsel**.

Bij **T1** is alleen het slijmvlies aangedaan, bij **T2** groeit de tumor door in de spierlaag en bij **T3** gaat hij door de wand heen in het vet. Bij stadium **T4** groeit de tumor in in een ander orgaan. Bij **N1** zijn er 1-3 klieren aangedaan, bij stadium **N2** zijn dat er vier of meer. Bij mevrouw werd stadium T3N1 vastgesteld.

Bij dat stadium wordt je voorbehandeld met een korte voorbestraling. Dan vindt er darmresectie plaats en wordt de darm weer aangesloten op het rectum. Dan wordt een ileostoma aangelegd. Ook had mevrouw nog chemo gehad.

Na de operatie raakte de wond ontstoken. Mevrouw moest toen weer geopereerd worden. Nadat het stoma opgeheven werd, moest ze heel vaak naar de wc. Daarna ging het 2 jaar lang goed. Toen ze na die 2 jaar weer gecontroleerd werd, bleek dat de tumormarkers

gestegen waren. Er werden een CT en MRI scan gemaakt. Er werden twee plekjes te zien in de longen en er bleek een lokaal recidief te zijn.

Mevrouw kreeg toen chemotherapie, waardoor ze last had van haar keel, neus en misselijkheid. Ook had ze koude, tintelende handen en voeten.

Bij een colorectaal carcinoom streef je naar een **R0-resectie**, dat is **microscopisch radicaal**. Bij een **R1-resectie** ziet de patholoog dat de resectie niet radicaal was. Bij een **R2** ziet de chirurg zelf dat hij tumor heeft achtergelaten, dat is dus belangrijk om te vermijden.

Lymfeklieren zijn de belangrijkste route voor verspreiding van de tumor.

In het colon groeit een tumor vaak door in een lege buikholte. Een tumor bij het rectum groeit in in andere organen. Als je een tumor weghaalt bij het rectum, moet je rondom vet meenemen en indien nodig andere organen waar de tumor ingegroeid kan zijn. Is de tumor ingegroeid in de blaas, dan kun je deze gedeeltelijk wegnemen. Daarna kun je eventueel een blaasaugmentatie doen met een stukje darm. Als je de blaas helemaal weghaalt, moet je een urostoma aanleggen. Ook kan het zijn dat een deel van de buikwand, een deel van de darm of de milt mee weggenomen moet worden. Lymfeklieren direct langs de darm worden het eerst aangetast bij metastasering.

Zolang er geen metastasen op afstand zijn, is de overleving goed tot redelijk. Als die er wel zijn, is de overleving slecht. De meeste coloncarcinomen zitten linkszijdig en in het rectum.

Naast LO doe je lab, endoscopie met biopten en beeldvorming. De stadiëring van de tumor bepaalt welk type operatie je gaat uitvoeren. Bij stadium T1 heeft maar 5% lymfekliermetastasen. Dan kan je soms alleen de tumor verwijderen. Bij stadium T2 en T3 is een partiële colectomie nodig. Bij T4 doe je een en bloc resectie met de betrokken organen.

Bij een **hemicolectomie** rechts neem je drie vaten door. Een hemicolectomie is lastiger, dan moet je een aantal bloedvaten opofferen. Maar om de stukken darm daarna weer op elkaar aan te sluiten, heb je wel genoeg bloedvaten nodig. Bij een transversum resectie doe je een extended hemi-colectomie rechts.

Complicaties zijn anastomale lekkage, intra-abdominaal abces, bloeding, infectie, tromboembolische processen en hartproblemen.

Er zijn verschillende operatie technieken, zoals **transanale endoscopische micro-surgery**, **lokale mesorectale incisie** (minder lokale recidieven en je verwijdert ook vet en lokale lymfeklieren) en **sacrum resectie** (bij ingroei van een tumor in het heiligbeen. Deze ingreep kan tot het niveau van S2, daarna kom je bij belangrijke zenuwen).

Je wil **zenuwsparend** opereren, maar in de rectale regio is het bijna niet te doen om alles te sparen. Maar als je het wel probeert, kan dat zorgen voor een veel betere behoud van functie. Na operatie, vooral als er ook bestraald werd, hebben veel patiënten (30% zonder bestraling en 60% van de mensen met bestraling) problemen met de continentie en aandrang.

Een obstruerend colorectaal carcinoom geeft een uiteenzetting van een stuk darm. Bij operatie haal je het carcinoom weg, maar daarna is het moeilijk de stukken darm weer aan

elkaar te maken zonder lekkage. Voordat je de aansluiting maakt, kan je dan eerst een ileostoma aanleggen, om de darm rust te geven.

Bij een coloncarcinoom is een multidisciplinaire behandeling nodig.

Met MRI kan je goed vaststellen hoe invasief de tumor is, en dus het T-stadium bepalen. Het N-stadium is doorgaans veel moeilijker vast te stellen.

Pre-operatieve radiotherapie geeft een halvering van het risico op een lokaal recidief. Het verhoogt wel de morbiditeit door een mindere zenuwfunctie. De tumor hoeft niet altijd kleiner te worden door de bestraling. Als je wel wil dat de tumor kleiner wordt, moet je langer bestralen en combineren met chemotherapie. Dan wacht je weer een paar weken tot de operatie.

Tot 25% van de patiënten heeft metastasen bij diagnose. Tot 60% ontwikkelt metastasen. Metastasen komen meestal voor in de lever. Tijdens de follow-up krijgen de patiënten de eerste vijf jaar halfjaarlijks een echo van de lever. Ook moet je regelmatig een colonoscopie doen.

Het **proximale** en **distale snijvlak** zijn vrijwel altijd vrij van tumor. Bij het **circumferentiële resectievlak** is het voor de chirurg moeilijker te beoordelen of de tumor wel radicaal verwijderd is.

Sommige genetische veranderingen treden al vroeg in de ontwikkeling van een tumor op, zoals een mutatie in het **APC-gen** of in het **CTNNB1-gen**. Andere mutaties treden juist laat in de ontwikkeling van het carcinoom op zoals **KRAS2**. Sommige medicijnen werken alleen als dat eiwit niet gemuteerd is.

Coloncarcinoom

Er zijn 9500 patiënten met dikke darmkanker per jaar. De piekleeftijd ligt tussen de 60 en de 80. De helft van de patiënten overlijdt eraan.

De oorzaak van coloncarcinoom is fouten in het DNA. Genen die een rol spelen bij het ontstaan van kanker zijn **oncogenen**, **tumorsuppressor** genen, **DNA-herstelproces genen** en **telomerase**. Alle cellen hebben deze genen, maar normaal is hun expressie in evenwicht. Proto-oncogenen hebben een groeibevorderend effect. Tumorsuppressorgenen hebben juist een groeiremmend effect.

Mutaties kunnen ontstaan door roken, alcohol, bestraling, erfelijke factoren of gewoon spontaan. Als er één mutatie is opgetreden, is er nog niets aan de hand. Bij nog een mutatie kan er hyperproliferatie van het epitheel ontstaan. Dat ontstaat er een adenoom. Ontstaan er nog meer mutaties, dan wordt het adenoom meer vergevorderd, en uiteindelijk kan het een carcinoom worden. Het ontstaan van zo'n carcinoom duurt dus jaren.

Casus: man, 53 jaar. Hij heeft last van buikpijn, veranderde ontlasting en gewichtsverlies. Er wordt een colonoscopie gedaan en Hb geprikt. Bij de scopie wordt een tumor gevonden die verdacht is voor maligniteit. De uitslag van het pathologisch onderzoek is een adenocarcinoom. Met een CT kan je goed uitzaaiingen op sporen. Hier kan je ook de echo van de lever of X-thorax voor doen. De dikke darm tumoren zaaien vooral uit naar de lever en de longen.

Van de patholoog wil je weten van welk weefsel de tumor uitgaat, hoe goed of slecht die gedifferentieerd is en of er invasie is in bloed-of lymfevaten en of de snijranden vrij zijn.

Bij de stadiëring van een tumor drukt T uit in welke mate de tumor uitgebreid is en in hoeverre er lokale invasie is. N zegt iets over de regionale uitbreiding en M over de metastasering op afstand. Tis is een oppervlakkige tumor. T1 is een tumor in de mucosa, bij T2 zit die in de muscularis propria en bij T3 in de subserosa. Een T4 tumor is door alle lagen heen gegroeid. Je spreekt van een N2 tumor als er 4 of meer klieren zijn aangedaan.

Het belang van staging is het stellen van de prognose en het bepalen van de verder behandeling.

Het stadium I tumor wordt niet veel gevonden. Dit is een oppervlakkige tumor zonder lymfeklieren. Dit stadium heeft 15% van de tumoren die gevonden worden. De 5-jaarsoverleving is 90%. Stadium II en III (ook lymfeklieren aangedaan) tumoren worden het vaakst gevonden. De 5-jaarsoverleving is daar 75%, respectievelijk 55% van. Bij beide moet een operatie gedaan worden. 25% van de tumoren die gevonden wordt zit in stadium IV. De 5-jaarsoverleving daarvan is 5% en de behandeling bestaat enkel uit chemotherapie.

Microscopische metastasering is metastasering die je nog niet kan zien. Als je chemotherapie als adjuvante therapie gebruikt, kan je deze metastasering doen verdwijnen. Die therapie verhoogt de curatiekans met 10%. Het kan helpen bij zowel stadium II als III. De winst is nog groter als je het combineert met chemotherapie. Bij het stadium III kun je de overleving dan naar ruim 70% tillen. Chemotherapie duurt een half jaar. Daarna moet je vooral de lever en longen goed controleren bij de follow-up.

Bij darmkanker kan je bij het weghalen van metastasen soms genezing behalen. Bij meerdere metastasen ga je over naar palliatieve behandeling met chemo. Dat geeft verlenging van leven en verbetering van de kwaliteit van leven.

Capecitabine, irinotecan en oxaliplatin zijn de belangrijkste chemo's bij colonkanker. Ze werken op het DNA of RNA en maken dat dat kapot gaat, wat tot celdood leidt. Het grijpt echter ook aan op normale cellen. Alle sneldelende cellen worden erdoor aangetast.

Target specifieke middelen grijpen aan op receptoren op eiwitten. Hieronder vallen **bevacizumab, cetuximab en panitumumab**. Door verbetering in behandeling is de gemiddelde overleving van 6-9 naar 22-25 maanden gebracht.

Groefactoren binden aan receptoren. Die receptoren kunnen gemuteerd zijn. Ook eiwitten als RAS kunnen gemuteerd zijn, dat is een eiwit in de cascade die groeifactor teweeg brengt. Waar precies de mutatie zit, bepaalt op bepaalde therapieën met bepaalde aangrijpingspunten wel of niet zullen werken. Je moet dus kijken welke mutaties mensen hebben en aan de hand daarvan een behandeling instellen.

Bij zowel de adjuvante behandeling als de gemetastaseerde ziekte is er winst te behalen door therapieën te combineren. Dit kan echter wel weer veel bijwerkingen geven.

Rectumcarcinoom

Bij het coloncarcinoom doe je alleen radiotherapie bij een heel grote ingegroeide tumor, of als palliatieve bestraling.

Het rectum is ongeveer 10 cm. Bij de man zit aan de voorzijde van het rectum de prostaat, de vesiculae en de blaas. Heb je een T4 carcinoom van het rectum, dan kan de tumor dus in die structuren ingroeien. Bij de vrouw zal de tumor in de vagina ingroeien. Het anale kanaal is bij vrouwen zo'n 3 cm en bij mannen zo'n 4 cm. Met **rectaal toucher** komt je zo'n 8 cm naar binnen. Je kan daarbij niet het hele rectum voelen. Je kan met rectaal toucher de grootte van de tumor bepalen en hoever hij van het anale kanaal aanzit. De nauwkeurigheid voor de doorgroei van de tumor is beperkt.

De incidentie van het rectumcarcinoom stijgt bij zowel mannen als vrouwen. 86% van de patiënten met een rectumcarcinoom is boven de 55 jaar.

Symptomen van het rectumcarcinoom zijn loze aandrang, vermoeidheid, buikpijn en anorexie. De anorexie komt doordat de tumor stofjes afgeeft die de stofwisseling anders doen laten verlopen en dat leidt tot minder eetlust.

Net als bij het coloncarcinoom is de familieanamnese erg belangrijk. Qua diagnostiek doe je een scopie, zowel van het rectum als van het colon. Bij een T1 of T2 kan je een endo-echo doen. CT doe je om metastasen op te sporen. Voor de lokale uitbreiding van de tumor is een MRI handig. Bij de scopie neem je ook bipten. Bij een T3 en T4 tumor doe je geen endo-echo maar een MRI.

Het mesorectaal vetweefsel wordt nog niet beschouwd als een ander orgaan. Groeit de tumor daarin door, dan spreek je nog van een T3.

Rectumcarcinomen behoeven een multidisciplinaire aanpak. Naast de MDL-arts zijn de chirurg, oncoloog, patholoog, verpleegkundige, radiotherapeut, radioloog en nucleair geneeskundige erbij betrokken.

Als de kankercellen vlakbij de fascie zitten en er te weinig marge genomen kan worden bij verwijdering van de tumor, is er een grote kans op een recidief.

Het **adenocarcinoom** komt veel voor in het rectum. Soms zie je daar ook een **plaveiselcelcarcinoom** of **kleincellig carcinoom**.

Bij de operatie verwijder je naast een stuk van de darm het mesorectale vet en fascie. Dat verlaagt de kans op recidieven. Er is een grote kans op een lokaal recidief als de snijvlakken krap op niet vrij van tumor zijn.

Neo-adjuvante therapie is voor de chirurgie, **adjuvante therapie** is erna. Bij bestraling na de operatie zie je minder recidieven, al is er geen winst in survival. Neo-adjuvante bestraling geeft een betere lokale controle en mogelijke en betere survival. Bij pre-operatieve therapie zie je minder recidieven en minder bijwerkingen dan post-operatieve therapie.

Door postoperatieve chemoradiotherapie gaat het aantal recidieven omlaag en de survival omhoog. Bij pre-operatieve chemoradiatie zie je minder recidieven, minder toxiciteit, meer sfinctersparing en geen verschil in survival.

Bij de neo-adjuvante radiotherapie geef je 5 maal 5 Gy straling waarna je gelijk de operatie gaat doen. Ook kan je na de bestraling 8 weken wachten met opereren. De tumor is dan verkleind. Ook kan je in plaats van alleen radiotherapie, dit combineren met chemo en na die combinatie van 6 weken, 8 weken wachten met opereren. Als laatste kun je een korte reeks bestralingen met chemo doen en dat na 6 chemokuren evalueren. Dan kun je eventueel chirurgie doen.

Korte bestralingen devitaliseren tumorcellen. Het recidiefpercentage gaat daarmee van 11 naar 5%. De tumor wordt echter niet kleiner. Je doet voorbestraling indien je te maken hebt met een T2 of T3 tumor die meer dan 1 mm. Van de mesorectale fascie ligt, en het aantal lymfeknopen in het mesorectale vet niet meer dan 4 zijn.

Acute bijwerkingen van de therapie zijn een gestoorde defecatie en mictie en moeheid. Op de langere termijn is 60% incontinent voor feces, heeft 35% mictieproblemen en er kan seksuele disfunctie optreden.

Als je een korte reeks radiotherapie doet en 8 weken wacht voordat je chirurgie doet, spreek je van **downsizing**. Je wacht dan tot de tumor kleiner is. Dat doe je bij patiënten in matige conditie of met veel morbiditeit, die geen radiochemotherapie kunnen ondergaan.

Ook kan je 6 weken radiochemotherapie geven, dan na 8 weken chirurgie doen. Een lange sessie radiochemo doe je bij inoperabele tumoren, als er meer dan vier lymfeklieren betrokken zijn, als de marge tot de fascie minder dan 1 mm. is en als je de anus wil sparen.

In Nederland doen we alleen nog neo-adjuvante therapie voor het rectumcarcinoom, geen adjuvante therapie meer. Na de neo-adjuvante therapie vind je bij 15% van de patiënten geen tumorcellen meer.

Secretie, motiliteit en de regeling daarvan

De functie van het maagdstelsel is het mechanisch en chemisch verkleinen van het voedsel.

Er is een verschil tussen **kerntemperatuur** en **schiltemperatuur**. De kerntemperatuur is de temperatuur in het brein en de viscerale organen tot en met het rectum. Dat is de bewaakte temperatuur die geregeld wordt. Daarom is het ook beter om temperatuur te meten in de anus, dan in de mond of het oor. Dat behoort namelijk tot de schiltemperatuur, de temperatuur van de huid en de gehoorgang. Die kan sterk verschillen.

Zetpillen zorgen ervoor dat stoffen geen first-pass effect in de lever ondergaan. Als je NSAID's rectaal toedient, verkleint dat niet de kans op een maagbloeding. De stoffen komen namelijk nog steeds in de systemische circulatie.

De vagus loopt tot in het laatste deel van de dunne darm. Daarna heb je de **vagale plexus** vanuit het sacrum die de innervatie overneemt. Die doet ook de innervatie van de geslachtsorganen. De vagus werkt via acetylcholine op muscarinereceptoren. Noradrenaline werkt op alfa- en bètareceptoren.

De sympathicus dempt de activiteit van het maagdstelsel, de parasympathicus stimuleert het. In de spierlaag van de darm ligt de **plexus van Auerbach**. Tussen de submucosa en de

mucosa ligt de **muscularis mucosae**. In de lymfevaten in de vili komen chylomicronen. De muscularis mucosae is de **vlokkenpomp**, die masseert de lymfevaten leeg.

De **plexus submucosus** is belangrijk voor de regulatie van secretie. De **plexus myentericus** zorgt voor de motoriek van de circulaire en longitudinale spierlaag. De plexus submucosus zorgt ook voor het verwijden en vernauwen van de bloedvaten in de darmwand.

Je dieet bepaalt welk type transporters je aan gaat maken.

Als je zuur toevoegt aan de plexus submucosus, leidt dat tot activiteit. Dat komt door **chemosensitieve cellen**. Andere cellen kunnen de vulling waarnemen. Een toename van de diameter van de darm leidt zo ook tot activiteit. Die cellen heten **mechanosensitieve cellen**. Waar die cellen zitten is niet helemaal duidelijk, maar men denkt dat ze vooral voorkomen in de plexus myentericus.

In de mucosa liggen cellen waarvan we denken dat ze chemosensitief zijn. Dat zijn de **brushcellen** en de **enterochromaffine cellen**. Bij prikkeling van de cellen door bijvoorbeeld zuur of zout, storten ze granula uit door exocytose. Vaak zit daar serotonine in. Een chemosensitieve cel kan bijvoorbeeld glucose meten en geeft dan serotonine af. Dat slaat zenuwvezels aan tot het genereren van actiepotentialen.

De brushcellen lijken op cellen die ook op de tong zitten. Maar bij je tong weet je wat je proeft, je bent je niet bewust van smaken in je maag-darmkanaal. De n. vagus is daar waarschijnlijk wel bewust van. 80% van de vezels van de n. vagus zijn sensibel. Ze ontvangen informatie over de druk en samenstelling van de inhoud van de darm. Dat wordt door te geven aan de hersenstam. Dit is ook een mechanisme waarmee braken gestimuleerd kan worden.

Er is een **cefale**, **gastrische** en **intestinale fase**. Bij de cefale fase denk je aan voedsel, wat de speekselsecretie op gang brengt. Daar is de betrokken. De cefale en orale fase zijn het belangrijkste voor de secretie van speeksel.

Bij secretie wordt eerst chloor uigescheiden, dan volgt natrium en dan komt water. Speeksel bevat bicarbonaat. Er zitten jodide en calcium ionen in. Ook zitten er bactericide stoffen in. Zonder speeksel zou je gebit wegrotten.

De pariëtale cel wordt in de cefal fase aangezet. Dat is vageel gemedieerd, hij wordt dus door Ach geprikkeld.

In de gastrische fase is het voedsel in de maag. Chemosensitieve cellen, zoals de **G-cel**, gaan dan hun werk doen. De G-cel maakt gastrine. Dat prikkelt de **enterochromaffine-like cel**. Die maakt dan histamine. De pariëtaalcel wordt dan geprikkeld door histamine, gastrine en Ach.

De **D-cel** is zuurgevoelig en maakt somatostatine. Dat remt de **ECL-cel**, dat remt de histamine en gastrine productie. Het remt dus ook de G-cel.

Maagverwijding levert een verhoogde activiteit van het ileum en colon op (via de **gastro-ileacale reflex** en **gastro-colische reflex**. Beide reflexen stimuleren de peristaltiek.

Lokale bewegingspatronen zijn segmentale contracties. In het colon heb je de **haustrale contracties**.

Regionale bewegingspatronen vinden plaats over een aantal centimeter. Hieronder vallen **peristaltiek** en **massabeweging**. Zelfs als een darm geïsoleerd is uit een lichaam kan er peristaltiek in ontstaan.

Globale bewegingspatronen zijn heel groot. Soms is het hele maagdarmkanaal erbij betrokken. Hieronder vallen het **migrerend motorisch complex**, **braken** en **sympathicus stimulatie** (waarbij het maagdarmkanaal wordt stilgelegd). Het motorisch migrerend complex is een golf van antrum naar caecum.

De primaire functie van braken is het kwijtraken van stoffen in je lichaam die er niet horen. Echter, vaak raak je bij braken toch niet dat soort stoffen kwijt, zoals bijvoorbeeld bij wagenziekte.

Hoe iets ruikt, eruit ziet en smaakt is erg belangrijk voor de selectie van wat je binnen krijgt. Als gif toch in de maag komt, kan het worden opgenomen en gemetaboliseerd in de lever. Dat kan braken opwekken via de **area postrema**, die het braakcentrum kan activeren.

Er zijn veel initiërende stimuli voor braken, zoals alcohol, pijn, virale ziekte, voedselvergiftiging, zwangerschap, bewegingsziekte, medicatie enz. Virale ziekte is de meest frequente oorzaak. Opiaten zijn systemische toxines die via de area postrema braken kunnen opwekken. Dat kan alcohol ook.

Een aantal van de **enterochromaffine cellen** kunnen de braakreflex opwekken. Die cellen worden ook geprikkeld aan hun basale kant, dus door prikkels die hen aangeboden worden via het bloed. Een verstoring in de bloedchemie kan via die route braken opwekken.

Het **vestibulair systeem** speelt ook een rol. Als je iets toxisch binnenkrijgt, kan je controle verliezen over je motoriek. Dan ga je ongecontroleerde (hoofd)bewegingen maken. Dat maakt dat je gaat braken. Dit soort bewegingen worden nagedaan bij bijvoorbeeld wagenziekte of zeeziekte.

Misselijkheid bij zwangerschap zorgt ervoor dat de vrouw niet gaat experimenteren met voedsel, wat natuurlijk nadelig zou kunnen zijn voor de zwangerschap.

Bij braken ga je meer speeksel produceren. Na het braken moet je niet je tanden poetsen, want door het zuur is het glazuur een beetje zacht geworden. Bij het poetsen van je tanden slijp je dat er dan af.

In de **pre-ejectiefase** is de maag ontspannen, want de maag wordt gevuld door retrograde peristaltiek uit de darm. Er is een verminderd bewustzijn, grote pupillen en een hoge hartslag. In de **ejectiefase** spannen de buispieren aan, er is een ademarrest en de oesofagale sfincter gaat open. Door de retrograde megacontracties kom er inhoud van de darm naar de maag en kan je dus ook gal braken.

Diagnostiek colorectaal carcinoom

Het colon is 80 cm lang. Met een scoop heb je iets meer lengte nodig om met de scoop helemaal tot in het caecum te komen.

Als je een **coloscopie** gaat doen, heb je ten eerste een patiënt met **informed consent** nodig. De patiënt moet voor de coloscopie **darmvoorbereiding** ondergaan. Je moet de patiënt laxeren, de darm moet helemaal schoon zijn. Dat kan met oraal vier liter **klean prep**. Water drinken helpt niet, want dat wordt allemaal opgenomen. Klean prep geeft osmotische diarree, het wordt niet opgenomen want het bevat suikermoleculen die je niet kan splitsen, zoals lactulose.

Bij 90% van de patiënten pas je **sedatie** of **pijnstilling** toe. Je hebt met name pijnstilling nodig. Mannen hebben iets minder nodig dan vrouwen, want hun colon is iets korter. Ook ligt het aan de coloscopist hoeveel pijnstilling nodig is. Sedatie is vaak onzinnig.

Bij 95% van de mensen kan je in het caecum komen met de scoop. De scoop moet flexibel zijn, licht hebben, kunnen biopteren en lucht kunnen inblazen (maag en darmen zijn namelijk gecollabeerd als ze niet gevuld zijn). Het beste kan je CO₂ inblazen in plaats van lucht, dat wordt beter opgenomen en zo houd je minder lang lucht in de buik. Bij het uitvoeren van een coloscopie heb je verder een endoscopist en een verpleegkundige nodig. De verpleegkundige is vooral nodig voor sedatie en pijnstilling.

De kwaliteit van de scopie wordt bepaald door een aantal factoren. Ten eerste heb je de kwaliteit van de darmvoorbereiding. Dan heb je het **caecum intubatie percentage**. Dat is het percentage patiënten waarbij het de coloscopist lukt om tot in het caecum te komen. Dat moet eigenlijk minstens 90% zijn. Ook het **poliep detectie percentage** is belangrijk. Hoe langzamer de scoop wordt teruggetrokken, hoe meer poliepen er worden gevonden. Dat staat zelfs in een lineaire relatie tot elkaar. Poliepen zijn te missen in bochten en plooien. Complicaties die kunnen voorkomen zijn bloeding, perforatie en buikpijn, maar dat treedt niet vaak op. Ook is het handig om het aantal **interval carcinomen** van de arts te weten, maar daar is veel data voor nodig, met follow-up van patiënten of ze een coloncarcinoom hebben gekregen of niet.

Er zijn ook alternatieven voor de coloscopie. Dat zijn bijvoorbeeld CT-colografie, echo (hiervoor moet je dan wel het hele colon met water vullen), contrast-onderzoek met barium, MR-colografie en bloed in de ontlasting (dit is alleen geschikt voor bevolkingsonderzoek, niet voor individueel onderzoek. Je test hierbij de feces op occult bloed).

Het nadeel van coloscopie is de darmvoorbereiding. Die wordt zelfs nog vervelender gevonden dan het onderzoek zelf. Voor CT-colografie is ook wel enige darmvoorbereiding nodig.

Bij de **CT-colografie** wordt CO₂ gebruikt voor de distentie van de darm. Buscopan geef je om de darm te laten ontspannen. Op een apparaat kan je instellen met welke druk je CO₂ in de darm wil blazen. Ook wordt druk in het colon gemeten. Om het CO₂ goed in de hele darm te krijgen, moet de patiënt draaien. Hij ligt eerst op in rechterzijligging, dan in rugligging en dan in linkerzijligging.

In builgigging kan je het colon transversum niet goed zien, maar is het rectum wel goed in beeld. In rugligging is dat juist andersom. Je hebt dus beide liggingen nodig om het colon goed in beeld te brengen.

Een dag voor het onderzoek moet de patiënt zich aan een vezelarm dieet houden en contrastmiddel innemen. Op de dag van het onderzoek mag de patiënt alleen vloeibaar voedsel en moet hij ook contrastmiddel innemen.

De beoordeling van de CT-colografie wordt gedaan door radiologen, laboranten of door de computer. De computer vindt echter niet alle afwijkingen, maar helpt vaak wel. Als de radioloog eerst zelf kijkt en daarna de computer het nog laat bekijken, gaat de sensitiviteit met 7% omhoog. Als de radioloog en de computer tegelijk beoordelen, brengt dat de sensitiviteit slechts 4% omhoog. Dat komt waarschijnlijk doordat je er gemakzuchtig van wordt als je samen met de computer kijkt. Je moet de computer dus alleen als second read gebruiken.

De sensitiviteit van CT-colografie is 96%, die van colonoscopie is 95%.

De grootte van de poliep bepaalt of iets wordt gezien als een relevante laesie of niet. Voor CT-colografie is de sensitiviteit van poliepen groter of gelijk aan 10 mm 90%. De specificiteit is 97%.

Als de uitkomst van de CT-colografie positief is, moet de patiënt alsnog een coloscopie ondergaan.

Een CT-colografie doe je dan ook als screening bij een lage kans op colorectaal carcinoom. Ook kan je het doen als surveillance, als de patiënt eerder een carcinoom had gehad en nu onder controle staat. Daarnaast doe je het als de patiënt geen coloscopie wil en bij oudere patiënten waarbij je niks aan poliepen gaat doen als je die vindt. Ook kan je het doen als de coloscopie niet gelukt is. Dan kan bijvoorbeeld als de tumor zo groot is dat de scoop er niet langs kan.

CT-colonografie heeft bij surveillance voor laesies van ten minste 10 mm. Een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 97%. Je mist dus afwijkingen. Dat zijn vooral vlakke poliepen.

Bij het **Lynch syndroom** ontstaat er sneller colonkanker. Je moet vaker controleren, elke twee jaar een scopie. Je doet hierbij altijd een scopie en nooit beeldvorming, omdat je bipten wilt kunnen nemen. Zelfs kleine laesies zijn hierbij namelijk al van belang. De sensitiviteit van laesies van 6-9 mm. Is 70% voor CT. Je doet dus geen CT-colografie bij deze patiënten, want dan heb je grote kans dat je laesies mist. Bij FAP doe je ook een scopie. Bij IBD is CT-colografie moeilijk te beoordelen door de darmontsteking. Ook dan doe je een scopie.

De bestralingsbelasting van CT-colografie is 2-3 mSv. Waarschijnlijk zal dat nog terug te brengen zijn tot 1-3 mSv. In een jaar vang je 2-3 mSv op in Nederland. Hoger, op bergen en in vliegtuigen, vang je meer straling op. Een CT-scan geeft dus niet eens heel veel stralingsbelasting.

Als je jong bent geeft bestraling een hogere kans op kanker. Vanaf 30 jaar wordt die kans minder. Als je bij een 50-jarige een CT maakt, dan heb je een risico op kanker door

bestraling van 1:12.500. Het risico op sterfte door kanker door één CT-scan is 1:25.000. De precieze relatie tussen stralingsdosis en kankerinductie is echter niet precies bekend.

Zelfs bij gebruik van heel weinig straling kun je bij een CT-colografie belangrijke afwijkingen nog steeds zien. Met **CTC-PET** maak je een metabool plaatje. Je meet de activiteit die verhoogd is bij tumoren. Met MRI zie je de weke delen beter dan bij CT. Het onderzoek duurt echter wel langer dan CT. De sensitiviteit van laesies van minstens 10 mm van MRI is 88%, de specificiteit is 99%. Voor grote laesies kun je dus net zo goed een MRI doen als een CT. De data van deze gegevens voor MRI bij kleinere laesies zijn erg variabel.

95% van de adenomen vertoont geen progressie. Eigenlijk zou je willen kunnen identificeren welke poliepen wel progressie gaan vertonen en welke niet. Dan zou je ook minder coloscopieën te doen.

Een **biomarker** van het adenoom kan je hangen aan een contrastmiddel. Zo zou je het adenoom in beeld kunnen brengen. Wellicht gaat dit gebeuren in de toekomst.

CT-colografie werkt dus goed voor laesies groter dan 10 mm, twijfelachtig bij laesies van 6-9 mm en is niet accuraat bij laesies onder de 6 mm.

Colorectale kanker

Chromosomale instabiliteit komt voor bij het **FAP-syndroom**. Er ontstaan daarbij veel poliepen en er is een grote kans dat er kanker ontstaat. Vaak moet je overgaan tot het verwijderen van de darm. Tot 90% van de coloncarcinomen wordt veroorzaakt door chromosomale instabiliteit. De rest van de coloncarcinomen zijn **micro-satelliet instabiele carcinomen**. 1-2 van de carcinomen komt voor bij het Lynch syndroom. Dat is het meest voorkomende autosomaal dominante kankersyndroom. Vaak komen er bij dit syndroom meerdere vormen van kanker voor. Het lifetime risk op colonkanker is 80%, maar er is ook verhoogde kans op bijvoorbeeld ovariumcarcinomen en carcinomen in de tractus urogenitalis.

Als er mutaties ontstaan zoals puntmutaties, inserties of deleties, ontstaat er een complex wat de fout herstelt. Daarvoor heb je dus intacte genen nodig die betrokken zijn bij dat herstelproces. Bij Lynch zijn genen in dat herstelproces aangedaan. Bij het Lynch syndroom moet je dus screenen op tumoren. De tumoren zitten vooral in het proximale colon en vertonen **mucineuze differentiatie**. Er is **Crohn's like infiltration**.

Met monoclonale antistoffen voor bepaalde genen kan je tumoren aankleuren. Als de tumoren niet aankleuren, hebben is het gen waar de antistof bij past aangedaan. Als zo'n gen niet tot expressie wordt gebracht, is er een fout in het van repair van gen defecten. Het repair systeem houdt de lengte van nucleotide repeats intact. Met de polymerase chain reaction kun je achterhalen wat de lengte is van een bepaald stukje DNA. Je kan referentiepieken maken van genen van een bepaalde lengte. Bij tumoren liggen die pieken op een andere plek, wat wijst op een andere lengte van het gen. Dat is dus genomische instabiliteit.

Normaal is er pas progressie naar kanker van een poliep als een bepaald gen uitvalt, wanneer de genetica van het weefsel verder dus normaal is.

Tumorsuppressorgenen zitten op 2 allelen. Dus als één alles gemuteerd is, wordt het weefsel pas instabiel als ook het tweede allel uitvalt. Als je weet welk gen is aangedaan, kan je in de kiembaan testen of daar de afwijking ook voorkomt. Mutaties test je in het bloed.

Het DNA kan je sequencen om mutaties op te sporen. Met de **MCPA-techniek** kun je kijken of er een deletie is, dus in welke mate exonen aanwezig zijn.

Een groot deel van de micro satelliet instabiele tumoren is niet aangeboren, maar ontstaat door een mutatie. Dat zijn de tumoren met **BRAF-mutaties**, vaak is er uitval van MLH1.

Er zijn **conventionele adenomen, hyperplastische poliepen/serrated poliepen en hamartomen**. De hyperplastische poliep zit vaak links en heeft een regulair gerangschikte mucosa met een sterke differentiatie. Er is geen stapeling van kernen.

Bij sessile serrated adenomen heb je meer wanordelijke crypten. Deze komen vooral rechts voor.

Ruim de helft van de poliepen zijn de klassieke adenomen. Een derde zijn hyperplastische poliepen en andere redelijk vaak voorkomende poliepen zijn de sessiel serrated adenomen. Het klassieke adenoom heeft vooral **KRAS-mutaties**. Die vormen ook een belangrijke target voor therapie. Er zijn helemaal geen **BRAF-mutaties**. Sessile serrated poliepen hebben echter vooral BRAF mutaties. Hyperplastische poliepen hebben zowel BRAF als KRAF mutaties.

Genetische verdere ontsparing gaat meestal op basis van uitschakeling van het **MLH1-gen**. Dan heb je functionele uitval van microsatelliet stabiliteit.

Mononucleoïde repeats komen voor in functionele en niet-functionele delen van het DNA. Als daar iets fout mee gaat, krijg je uitval van signaleringscascades.

Een tumor die de klassieke route volgt, heeft eerst uitval van het **APC-gen**. Dan is er activatie van een embryonaal delingsproces. Vervolgens raak het **KRAS-gen** gemuteerd en uiteindelijk is er inactivatie van het **p53-gen**. P53 zorgt ervoor dat cellen met DNA-schade wachten met delen tot de schade herstlet is. Als je aan het eind van deze route bent, heb je een chromosomaal instabiele tumor.

De serrated poliep volgt een andere route. Die heeft eerst een **BRAF-mutatie**, er vindt **hypermethylering** van allerlei genen plaats. Er is een snelle progressie naar hooggradige laesies en er ontstaan microsatelliet instabiele tumoren. Mensen met deze vorm komt je op het spoor door familie-anamnese en kanker van mensen uit de familie te analyseren.

Poliepen

Bij rectaal bloedverlies moet je altijd vragen naar obstipatie. Het kan namelijk zo zijn dat door obstipatie een vaatje knapt, wat tot het bloedverlies leidt.

Een **poliep** geeft pijnloos rectaal bloedverlies. Echter, pijnloos rectaal bloedverlies bij een kind geeft een kans van maar 4% op een poliep.

Poliepen worden ingedeeld in **hamartomateuze poliepen, adenomateuze poliepen en hyperplastische poliepen**. Ook maakt het aantal poliepen uit.

Van de **juvenile poliepen** is 90% gesteeld, minder dan 5% vertoont dysplasie. Als je dit vindt, kan je mensen dus redelijk geruststellen.

Bij **FAP** zijn er adenomateuze poliepen en ze zijn per definitie dysplastisch. De oorzaak van hyperplastische poliepen is vaak een infectie. Bij kinderen zie je vooral juvenile poliepen, bij volwassenen juist meer adenomen. Juvenile poliepen geven pijnloos rectaal bloedverlies, een derde van de patiënten heeft een anemie.

Kinderen tot 18 jaar moeten bij een coloscopie onder narcose. Ze moeten in totaal 2 dagen in het ziekenhuis zijn, ook i.v.m. de voorbereiding. Je laat een kind dus niet zomaar een coloscopie ondergaan.

Je kan een proefbehandeling voor obstipatie geven, als het dan overgaat, lag het waarschijnlijk daaraan. Echter, 40% van de poliepen heeft **auto-amputatie**. Die zorgen er zelf voor dat ze weer verdwijnen. Dan verdwijnen de klachten dus ook. Juvenile poliepen zijn meestal 1-3 cm. en vertonen zelden dysplasie.

Bij het **syndroom van Cowden** is bij 80% het **PTEN** gemuteert. Bij Cowden doe je geen screening op darmoliepen, tenzij er klachten van zijn. PTEN is een tumorsupressor gen.

FAP is een autosomaal dominante aandoening met een incidentie van 1:10.000. Omdat het autosomaal dominant overerft, zijn er hele families die dit hebben. Hierbij zitten er 100-1000 poliepen in het colon, dat kan ook al op kinderleeftijd. Zonder behandeling ontstaat er voor het 50^{ste} levensjaar een carcinoom. Kinderen onder de 5 jaar kunnen een **hepatoblastoom** ontwikkelen. Screening doe je vanaf 10 à 12 jaar. Dan doe je eens per jaar een sigmoïdscopie. Als kinderen nog geen 10 jaar zijn, wordt zo'n onderzoek heel belastend gevonden. Ook zijn er dan in principe geen beleidsconsequenties als je iets vindt. Af en toe moet er een uitzondering gemaakt worden voor jonge kinderen.

Of je chirurgie gaat doen hangt af van de ernst, de leeftijd van het kind, de mate van dysplasie, de grootte poliepen en wat het kind wil (op iets oudere leeftijd, op jonge leeftijd beslissen de ouders uiteraard).

Bij het **syndroom van Peutz-Jeghers** zijn er **melanine ophopingen**. Kinderen hebben dan sproeten op hun lippen en wangslimvlies. Het is een autosomaal dominante aandoening. Er is vaak buikpijn door invaginatie. Dat wordt veroorzaakt door poliepen. Als patiënten buikpijn krijgen, moeten ze dan ook contact opnemen. Bij meisjes moet je ook regelmatig een echo van de ovaria doen, want daar kan ook een tumor ontstaan.

Erfelijke darmkanker

De incidentie van het colorectaal carcinoom stijgt snel. De behandeling verbetert ook, waardoor er steeds meer mensen in leven blijven.

De meeste colorectaal carcinomen ontstaan uit poliepen. Er moeten een aantal mutaties achter elkaar plaatsvinden, wat lang duurt. Als je de poliepen weghaalt, is de kans op een carcinoom veel kleiner.

25% van de carcinomen komen door een erfelijke belasting als FAP. Bij een pancolitis ulcerosa is er ook verhoogde kans op een colorectaal carcinoom. Erfelijke belaste mensen moet je anders screenen dan niet erfelijk belaste mensen. Je moet aan erfelijke darmkanker

denken bij een colorectaal carcinoom op jonge leeftijd of bij een positieve familie-anamnese of als er minstens tien poliepen of bijzondere poliepen zijn.

Dat veel families nu minder kinderen hebben, maakt het lastig voor de klinische genetica. Erfelijke darmkanker kan voorkomen met en zonder polyposis.

FAP staat voor familiale adenomateuze polyposis. Je spreekt van polyposis bij minstens 100 poliepen. Meestal is er bij FAP een **kiembaanmutatie** in het **APC-gen** aantoonbaar, maar niet alle mutaties zijn al bekend. Je krijgt een darm van iemand met FAP nooit helemaal schoon van poliepen.

Bij FAP en AFAP heb je ongeveer 100% kans op een colorectaal carcinoom, bij FAP is dat al op een leeftijd van 40 jaar. Bij FAP kan je ook in de maag veel poliepen hebben, maar die doen daar niet veel kwaad. Soms zitten daar adenomateuze poliepen, die zijn gevaarlijker, maar die zijn niet te herkennen tussen alle andere poliepen. Ook in het duodenum kan je poliepen hebben, dat zijn dan vaak dunne, witte poliepen. Als die bij de papil van Vater zitten, kan daar een carcinoom ontstaan. Ook in het duodenum is er geen beginnen aan om de poliepen te verwijderen. Er is zo'n 5-7% kans op een duodenumcarcinoom. Dat zijn heel agressieve tumoren. Ook desmoïd-tumoren kunnen ontstaan. Die kunnen heel veel morbiditeit en uiteindelijk mortaliteit veroorzaken.

Als het mogelijk is ga je een genmutatie aantonen en familie testen. Kinderen met FAP krijgen vanaf 10 à 12 jaar eens per jaar een sigmoïdscopie. Bij AFAP moeten mensen vanaf 18 jaar tweejaarlijks een coloscopie ondergaan. Bij FAP doe je een colectomie rond het twintigste jaar en daarna halfjaarlijks een scopie van de pouch of de rectumstomp.

Bij uitgebreide duodenale polyposis doe je een duodenectomie, maar daar wacht je zo lang mogelijk mee. Bij (A)FAP en polyposis boven de 25 jaar doe je regelmatig een gastro-duodenoscopie.

MutYH associated polyposis is autosomaal recessief. Als je slechts één afwijkend chromosoom hebt, is het risico mogelijk ook verhoogd. In principe komt het dus maar in één generatie voor.

Het **HNPCC (Lynch syndroom)** erft dominant over. De repair genen zijn aangetast, waardoor schade niet meer wordt gerepareerd. Bekende mutaties vinden we bij de helft van de patiënten, we kennen nog niet alle mutaties. Het geeft een hoog risico op colorectaal carcinoom, wat meestal rechts zit. Bij HNPCC wordt een poliep in een paar jaar een carcinoom. Iedere twee jaar moet je daarom controle uitvoeren. Je moet dan meer pijnstilling of sedatie geven dan normaal bij patiënten, omdat het belangrijk is dat deze mensen regelmatig terugkomen. Bij dit syndroom heb je ook een verhoogde kans op andere carcinomen.

Families kan je opsporen met familie-anamnese alleen, of met familie-anamnese en PA. Het probleem bij familie-anamnese alleen, is dat grote families ook vaak aan de criteria voldoen terwijl er niet sprake is van een erfelijke afwijking, en dat kleine families bijna nooit aan de criteria voldoen terwijl er wel sprake kan zijn van een erfelijke aandoening. Dat komt omdat in de criteria vaak een bepaald aantal familieleden is opgenomen dat aandoeningen gehad moet hebben.

Bij 90% van HNPCC is er microsatelliet instabiliteit. Bij 50% daarvan vind je dus een mutatie.

Vrouwen met HNPCC krijgen vanaf 30 jaar gynaecologisch onderzoek. Interval carcinomen kunnen gevonden worden bij een transvaginale echo. Als in de familie maagcarcinomen voorkomen, ga je ook screenen met gastroscopie. Maagcarcinomen komen meestal niet voor bij FAP, maar bij HNPCC wel.

Ook zonder FAP en HNPCC kan er nog een familiair coloncarcinoom voorkomen. Als dat het geval is en iemand heeft al een s poliepen gehad, krijgt deze persoon 6-jaarlijks een controle. Poliepen groeien namelijk langzaam uit tot carcinoom, dus ook bij zo'n groot interval van 6 jaar ben je in principe op tijd. Bij grote of meerdere adenomen kun je het interval verkorten.

Bij colorectaal carcinoom moet je dus nooit de familie-anamnese vergeten.

Bevolkingsonderzoek darmkanker

De 5-jaarsoverleving na darmkanker dat in een vroeg stadium was is 95%. Bij kanker in een laat stadium is dat 5%. Vanaf 50 jaar neemt de kans op darmkanker snel toe. 75% van de darmkanker is sporadisch.

Bij **surveillance** houd je mensen met een verhoogd risico onder controle. Bij **screening** controleer je mensen met een gemiddeld risico, dat doe je dus bij bevolkingsonderzoek. Mensen met een gemiddeld risico willen vaak niet graag onderzocht doen. Bij een verhoogd risico moet je wel een goed en betrouwbaar onderzoek doen. Voor darmkanker is dat een coloscopie. Voor screening kan je beter andere testen gebruiken, zoals ontlastingstesten. Als zo'n test positief is, kan je bij de bewuste persoon overgaan op andere onderzoeken.

Het effect van screeningsprogramma's hangt af van de sensitiviteit, specificiteit, participatie, risico's, kosten en capaciteit (er is een tekort aan MDL-artsen, waardoor het niet echt mogelijk is bij iedereen een coloscopie te doen).

FOBT is de fecaal occult bloed test. Hiermee kan je kleine beetjes bloed in de ontlasting aantonen. De ontlastingstest kan iemand thuis doen en daarna opsturen. Bij een positieve uitslag is verder onderzoek nodig, aangezien fecaal occult bloed door meerdere oorzaken kan komen. Het geeft een mortaliteitsreductie van 16%.

De **FIT** is een nieuwe ontlastingstest. Hierbij moet de deelnemer een rastertje door de ontlasting halen en in het hulsje met buffer plaatsen. Dan wordt er automatische analyse gedaan. Het is een kwantitatieve test, de cut-off is variabel en kan je zelf bepalen. De participatie in Nederland ligt hierbij rond de 60%, wat veel is. De mortaliteitsreductie is niet bekend, maar zal mogelijk meer dan 16% zijn.

Ook zijn er **moleculaire ontlastingstesten**. Carcinomen en poliepen scheiden markers af die je kunt meten. Er zijn echter nog geen ideale markers voor dat soort testen en het is erg duur. Nu is het dus nog niet bruikbaar, maar in de toekomst wellicht wel.

Een **sigmoïdoscopie** is een scopie van zo'n 50 cm. van het distale colon. Je moet van tevoren vaststellen bij welke mate van afwijkingen in het sigmoïd je ook een coloscopie gaat doen. Als je dit als bevolkingsonderzoek instelt, doet 30% van de bevolking mee. De mortaliteitsreductie is echter wel hoger dan die van de oude ontlastingstest.

Coloscopie is de gouden standaard. Het onderzoekt het gehele colon, je kan er gelijk poliepen mee weghalen en een pathologisch diagnose geven. De participatie in een proefbevolkingsonderzoek bleek echter maar 22%. De mortaliteitsreductie zou waarschijnlijk echter hoog zijn.

De participatie bij **CT-colografie** is 34%. Dan blaas je de darm op met CO₂ en doe je een CT. Er is darmvoorbereiding voor nodig en je onderzoekt het hele colon.

Een **coloncapsule** is 1 bij 3 cm. Als je die inslikt, filmt hij de hele dikke darm. De beperkende factor hierbij is de batterijduur. Hiervoor is ook darmvoorbereiding nodig, maar het is wel minder belastend dan een coloscopie.

Veel landen hebben al colorectaalcarcinoom screening. In veel landen doen ze screening met coloscopie, maar dat levert over het algemeen weinig participatie op. FOBT wordt ook in veel landen gedaan.

In Nederland doen we bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom en mammacarcinoom.

In Nederland was het advies om Fit als screeningsonderzoek te doen voor darmkanker. Dat werd echter te duur gevonden en er zouden te weinig MDL-artsen zijn om dit te realiseren. Echter, aanvankelijk zou het duur zijn, maar later zou het kosteneffectief worden.

De FIT-screening zal nu vanaf najaar 2013 in Nederland komen. De screening is tweemaaljaarlijks en personen van 55-75 jaar worden uitgenodigd. De FIT-cut off is 75 ng/ml. Je zou de cut-off ook lager kunnen maken, maar dan krijg je dus meer fout-positieven. Als de test positief uitslaat, nodig je de persoon in kwestie uit voor een coloscopie.

Bij 7% van de mensen die meedoen aan de FIT, vind je een positieve testuitslag. 90% daarvan ondergaat een coloscopie. De helft van de 90% heeft een relevante bevinding.

Er werd gedacht dat mensen het misschien vies zouden vinden om mee te doen, en dat de participatie misschien verhoogd zou kunnen worden door een ontlastingopvangend papiertje mee te sturen. Dat bleek echter niets uit te maken voor de participatie.

Maar je maakt dus wel de helft van de mensen die je uitnodigt voor een coloscopie onterecht zenuwachtig. Echter, ook die mensen zijn tevreden over het traject. Zij hoeven ook pas 10 jaar later weer een test te doen, want als de coloscopie goed is, is de kans op kanker de komende 10 jaar heel klein.

Van de mensen die coloscopie ondergaan naar aanleiding van de FIT-test heeft 7% een **colorectaal carcinoom** en 44% heeft **geavanceerde neoplasie**. Waarschijnlijk wordt een kwart van de mensen met colorectaal carcinoom gemist met de FIT-test en een derde van de geavanceerde neoplasieën.

Mannen doen minder snel mee aan een test als de FIT-test dan vrouwen.

Aantekeningen week 5

Patiënt met verhoogde leverwaarden

Casus: man, 19 jaar. Is na zijn middelbare school in Bonaire geweest. Had pijn in de bovenbuik. Op de tropenpoli kwam men er niet achter wat het was. Wel werden er verhoogde leverwaarden gevonden.

De pijn kwam vaak een halfuur na het eten en duurde dan een halfuur. Ook kwam de pijn vaak 's nachts. Het was een krampachtige pijn, er was geen koorts. De pijn was begonnen met een week dat hij ziek was, een beetje griepig. Dat ging over, maar de pijn in de bovenbuik bleef. Hij at minder en was vermoeid, de ontlasting was normaal.

Alcoholgebruik en medicijngebruik speelde geen rol. Ook waren er geen leverziekten bekend in zijn verleden of in de familie. Alleen het verblijf in Bonarie was een risicofactor.

Er waren geen leverstigmata, klinische tekenen van leverziekte. Hieronder vallen **spider naevi** (dat kan ook bij zwangeren voorkomen, **caput medusae** (venentekening rond de navel), **geelzucht** en **witte nagels**.

In de DD stonden toxische leverziekte, Wilson, hepatitis B, auto-immuun hepatitis, chronische cholestatische leverziekte en hemochromatose.

Bij chronische leverziekten ben je bang voor **cirrose**. Op een bepaald moment kan dat ook complicaties als **encefalopathie** geven en moet je een levertransplantatie gaan overwegen.

Met een echo-onderzoek kan je de lever en galwegen in beeld brengen. De ductus choledochus was 10 mm verwijd. Verder werden er geen afwijkingen gevonden, ook niet met de echo doppler.

Een volgende stap kan een MRCP, ERCP of endo-echo zijn. Op een endo-echo kan je kleine steentjes zien. Als je geen galwegdilatatie had gezien, maar diffuus parenchym schade, had je aanvullende biochemische tests, leverbiopt en MRCP kunnen doen. Bij focale laesies doe je CT/MRT of contrast-echo, biopt en tumormarker als aanvullend onderzoek.

Bij de patiënt was al een cholangiografie gedaan. Bij jonge mensen mogen de galwegen maximaal 6 mm. wijd zijn. Er was een beeld van **scleroserende cholangitis**, op sommige plekken waren de galwegen verwijd, op andere plekken juist weer nauw. Dat komt door de vorming van bindweefsel, waardoor stenosen ontstaan. Het is een soort fibroserende cholangitis. De prevalentie is 9-14 per 100.000. Het zijn vaak jonge mannen die het krijgen, vaak is de leeftijd bij diagnose tussen de 25 en 45 jaar. Cholestatische serum lever tests slaan hierbij positief uit. Cholangiografie is de gouden standaard. Bij 2/3 van de patiënten is er een associatie met IBD, vooral met colitis ulcerosa. Zo'n 5% van de mensen met colitis ulcerosa krijgt een scleroserende cholangitis.

Bij de patiënt werd een coloscopie gedaan, waarbij een matig ernstige pancolitis werd gezien, waarbij het rectum niet aangedaan was. Hij had geen last van deze ontsteking. In de dunne darm zitten veel vlokken, die je verliest bij chronische darmontsteking en coeliakie. Bij de patiënt werd een normale darm gezien. Bij de patiënt werden wel wanordelijke crypten en een diffuus infiltraat in de lamina propria gevonden. Op basis van de kliniek en pathologie werd de diagnose colitis ulcerosa gesteld. Enkele weken na coloscopie ontstonden klachten.

Door immunologisch galgangletsel ontstaan galgangstenosen en dan aggrèvatie door galzuren. Daarna vindt cholestase met retentie van hydrofobe galzuren in de lever plaats. Als het erger wordt, ontstaat er levercelschade, apoptose, necrose, fibrose en cirrhose, wat uiteindelijk kan leiden tot leverfalen. De behandeling is met **ursodeoxycholzuur**. Dat zit al in het lichaam, maar in veel mindere mate. Er is nog niet aangetoond dat deze therapie een overlevingsvoordeel geeft, maar men denkt dat als je vroeg begint met de therapie, het wel voordeel biedt.

Door ursodeoxycholzuur worden hepatocyten gestimuleerd tot secretie, er komen meer galzouten en de cholangiocellulaire secretie wordt gestimuleerd.

De galgang kan ook endoscopisch gedilateerd worden.

Er werden daarna echter weer verhoogde leverwaarden gezien bij de patiënt en hij was ook licht gelig. Het bilirubine was verhoogd, net zoals het alkalisch fosfatase en gamma-GT. ALT en AST waren ook erg verhoogd. Dat was een ander beeld dan de patiënt eerst had. Er zijn toen leverbipten genomen. Daarbij moet je het peritoneum verdoven, want dat is heel gevoelig.

De lever bestaat uit kleine **lobuli**. In het midden van zo'n lobuli zit een **centrale vene**. Aan de zijkant zitten een **arterie**, **vena porta** en **galbuisje**. Met CK7-kleuring kan je deze structuur zien.

Bij ontsteking zit er een infiltraat in de portale velden. Je kan uiteindelijk interface krijgen. Dan grijpt de ontsteking over naar het leverparenchym. Ook kan een meer lobulaire ontstekingsactiviteit ontstaan.

Bij het nemen van een leverbipt het je risico op **sampling error**. Dan zie je net geen afwijking in het stukje weefsel dat je hebt gebiopteerd, terwijl je in een ander stukje weefsel wel een afwijking zou zien.

Bij galwegproblemen vangt de lever het probleem op. Dat kan je ook zien met CK-7 kleuring. Met de PAS-kleuring kan je glycogeen in de hepatocyten in beeld brengen. Als er geen interface is opgetreden zie je een duidelijke grens tussen de verschillende velden.

In de acute fase gaan hepatocyten verloren en vindt een collaps van weefsel plaats. De sampling error kan vooral voorkomen bij galganglijden.

6-8% van de mensen met auto-immuunhepatitis ontwikkelt primaire scleroserende cholangitis. Er wordt behandeld met ursodeoxycholzuur voor de cholestase en met

corticosteroïden en azathioprine voor de hepatitis. Je probeert de hoeveelheid cortisol zo laag mogelijk te houden.

Casus: man, 56 jaar, van Indische afkomst, geboren in Suriname.

Hij kwam om zijn nieren te laten bekijken, maar op de echo werd iets anders gezien. Zijn leverwaarden waren verhoogd, maar het bilirubine was wel normaal. Er is geen sprake van erfelijke belasting. Hij had wel nierstenen, gebruikte geen medicijnen of alcohol. Zijn ontlasting was normaal en hij had geen pijn rechtsboven in de buik.

Bij LO was de lever hobbelig en geïndureerd tastbaar. Normaal voel je de lever bijna niet, dus dat je de lever voelde bij de patiënt is al afwijkend. Bij screening voor virale infecties bleek hij positief voor **HBsAg** en **anti-HCV**. De antilichamen van hepatitis C komen 3 maanden na infectie en blijven lang aanwezig. Het wordt vaak een chronische hepatitis. Hepatitis B wordt minder vaak chronisch, maar de patiënt had wel een chronische hepatitis B. HBsAg is verhoogd in de chronische fase, **anti-HBc** in de acute fase. De patiënt had geen **anti-HBs**, maar wel **anti-HBe**, hij had ook geen HCV-RNA meer.

HBV en **HCV** zijn nu goed te behandelen in tegenstelling tot vroeger. Wereldwijd hebben 350 miljoen mensen een chronische infectie van HBV. Een derde van de wereldbevolking komt met het virus in aanraking. Gevolgen van HBV zijn **cirrose** en **hepatocellulair carcinoom**. Jaarlijks overlijden tot een miljoen mensen aan HBV gevolgen.

Bij HBV infectie heb je eerst een acute infectie. In 90% van de gevallen wordt die vanzelf opgelost. Je kan ook een asymptomatische drager worden. Ook kan chronische hepatitis ontstaan. Dat kan stabiliseren, of verergeren tot cirrose. Dat kan al leiden tot de dood, maar ook kan er nog een carcinoom ontstaan.

Of je een carcinoom ontwikkelt, hangt af van de hoeveelheid virus in het bloed. Bij meer dan een miljoen copies/mL, is er 15% kans op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom in 13 jaar. Bij minder dan 300 copies/mL. is die kans maar 1,3%.

De behandeling van chronische hepatitis B is met **entecavir** en **tenofovir**. Bij jonge patiënten bereik je bij 30% nog een curatie met **peg-interferon**. De rest van de middelen die vroeger gebruikt werden, worden nu niet meer gebruikt i.v.m. resistentie.

Op de echo bij de patiënt was er verdenking op cirrose en hepatocellulair carcinoom. Ook was er splenomegalie. Omdat de tumor te groot was, kwam de patiënt niet in aanmerking voor een nieuwe lever. Een tumor mag dan namelijk maximaal 5 cm. zijn.

Er werd lymfoïd in de portale velden gezien, met niet veel interface. In het leverparenchym waren minder infiltraten te zien. Waar je prikt is voor cirrose van belang. Bij de patiënt werden in één biopt wel afwijkingen gezien, maar in een ander biopt zaten geen noduli. De diagnose was cirrotisch leverweefsel, matig actief bij hepatitis B.

Bij de pathologie van een tumor moet je ook het omringend weefsel beoordelen. Bij een tumor zijn de celkernen groter en wanordelijk. Bij HCC zit vaak een kapsel van verbindweefseling om de tumor door de reactie eromheen.

De patiënt werd geopereerd en er werd gestart met entecavir, wat leidde tot complete onderdrukking van het virus. Bij een goede onderdrukking van het virus vermindert de cirrose. HCC metastaseert niet heel snel. De patiënt heeft nu weer een normale leverfunctie.

Levercirrose

Casus: vrouw, 76 jaar.

Ze zag geel en kreeg een leverpunctie. Daar kwam uit dat ze kanker had en de arts zei dat ze nog hooguit 6 maanden te leven had. Zoiets moet je als arts nooit zeggen, want je weet niet precies hoe lang iemand nog zal leven.

Bij geelzucht moet je altijd vragen naar de kleur van ontlasting en urine. Bij verstopping van de galwegen zal de ontlasting ontkleurd en de urine donker zijn.

Er is **direct** en **indirect bilirubine**. Het indirecte is **ongeconjungeerd**, het directe zit vast aan albumine. Het indirecte kan niet met de urine worden uitgescheiden, het directe wel.

Mevrouw had een auto-immuun cirrose. De behandeling is opgestart met prednison en later azathioprine als langdurige behandeling. Het prednison probeer je af te bouwen en te stoppen, je behandelt hier liever niet mee.

Bij een echo van de lever is er een verdenking op cirrose en cystische laesie in de pancreas. **AFP** is een tumormarker voor HCC en was sterk verhoogd bij mevrouw. Er werd ook een CT abdomen gedaan en op basis daarvan werd de diagnose HCC gesteld. Er was geen mogelijkheid tot transplantatie.

Binnen de radiologie zijn er nieuwe ontwikkelingen in het behandelen van carcinomen. Je kan ze wegbranden, lokale chemotherapie inzetten of radio-actief emboliseren.

Je verwacht van HCCs dat ze sterk aankleuren in de arteriële fase en snel uitwassen in de andere fasen zoals de portale fase.

Er werd ook een MRI gedaan, dat is iets specifieker en sensitiever voor een aantal laesies. Er is wel een wachttijd, maar er is geen stralingsbelasting.

Lever-specifiek contrastmiddel wordt opgenomen door hepatocyten, maar niet door niet-lever-specifieke tumoren. Je kan de tumor lokaal emboliseren met **chemo-embolisatie**. Ook kan je de tumor wegbranden met straling. Bij de patiënt is het eerste gedaan. Met een catheter gingen ze naar de a. hepatica waar partikels lokale chemo af werden gegeven. HCC trekt overal voeding vandaan, dus je moet meerdere vaten behandelen. Ook de a. phrenica, die takken naar het diafragma geeft, kan een voeder zijn van een HCC.

Bij een grote tumor is er geen percutane behandelingsmogelijkheid. Dat kan ook niet bij leverziekte en ingroei in de v. porta. Als de v. porta afgesloten is, kan je niet ook nog andere arteriën dicht gaan maken, dan krijg je een probleem. Eventueel kan het als bridge naar transplantatie om de tumor in de hand te houden.

Radio frequentie ablatie moet onder algehele narcose want het is heel pijnlijk. Het kan alleen met tumoren van onder de 3 cm. en bij maximaal 3 tumoren. Ook moet de patiënt technisch geschikt zijn, de tumor mag bijvoorbeeld ook niet tegen andere structuren liggen.

De naald kan verhit worden tot 90 graden. Daarna prik je de tumor aan en brand je een aantal minuten. Het warme deel van de naald is 3,5 cm., aan de buitenkant is hij kouder, dus daarom dat het niet bij grote tumoren gedaan kan worden. Je moet op echogeleiding in de tumor prikken. Bij nieuwe laesies kan je op dezelfde manier behandelen, je kan het dus vaak herhalen. Complicaties zijn bloedingen, infectie, perforatie, tumorverspreiding, pijn, koorts en pleuravocht. Tot 0,5% overlijdt door de operatie en tot 7% heeft complicaties.

TACE is chemo-embolisatie. Dat doe je als iemand niet geschikt is voor radio frequentie ablatie. Je hebt lokale anesthesie nodig. De porta moet open zijn. Je maakt de arterie namelijk dicht, dus anders heb je geen bloedtoevoer meer. Een contra-indicatie is dus een thrombose van de vena porta. Vaak zijn meerdere sessies nodig.

Het kan pijn in de schouder geven door diafragma prikkeling en puncties door het leverkapsel. Dat kan gerefereerde pijn geven naar de schouder. Meer dan 50% heeft een **post embolisatie syndroom**, minder dan 5% heeft complicaties van angiografie. Bij TACE is er bij 50 à 60% een significante tumorrespons.

Als je kleinere laesies hebt bij een goede lever, doe je het liefst resectie. Anders ga je kijken of levertransplantatie is en probeer je de tumor klein te houden.

Levertumor

Casus: mevrouw, 44 jaar. Ze was plotseling ziek geworden en was misselijk en moe. Haar leverwaarden waren ook niet goed. Op de echo was een gezwel van 9 cm gevonden in de lever. Het transaminase was normaal, het alkalisch fosfatase en gamma-GT verhoogd en het AFP was normaal. Er was dus sprake van cholestase. Het gezwel bleek goedaardig. De klachten bleven, er was een constant drukkend gevoel en misselijkheid. Soms waren de klachten er heel lang, en verdwenen dan opeens weer. Ze kon ook bijna geen vet meer verdragen. Het was echter niet waarschijnlijk dat deze klachten van het levergezwel waren.

Er werd weer een echo gedaan en er werden galstenen gevonden. De galblaas werd eruit gehaald, maar de klachten bleven en werden zelfs erger.

Daarna is operatief het gezwel verwijderd. Daarna was de patiënt klachtenvrij.

Bij beeldvormend onderzoek moet de radioloog de laesie kunnen karakteriseren en kwantificeren en kijken of het resectabel is. Als radioloog mag je niet zeggen of je een afwijking ziet of niet, omdat je geen tijd hebt dat met de patiënt te bespreken.

De lever kleurde relatief homogeen aan. Met contrast was er wel een afwijking te zien met een hypodens centrum, de totale afwijking kleurde iets meer aan dan de lever.

Op de CT zie je een homogeen aspect met een duidelijke arteriële kleuring die in de **portale fase** weer verdwijnt. Dat zie je ook bij MRI.

FNH is focale nodulaire hyperplasie. Er is hierbij geen tumorkapsel, maar soms wel een pseudokapsel door samendrukking van omliggend weefsel.

In de DD staan **haemangioom, adenoom, HCC** en **FNH**. Het haemangioom is een benigne afwijking. Het heeft een irregulaire aankleuring aan de rand in de arteriële fase en vult verder in in de portale fase. Bij de echo zie je een scherp afgegrensd, echorijke laesie. Een adenoom is ook benigne, is hypodens en heeft arterieel een felle aankleuring. In de portale en late fase is hij gelijk aan de lever. HCC is een maligniteit. Het heeft een snelle arteriële aankleuring en uitwas in de portale fase. Bij FNH zie je een **central scar**. Echter, van alle laesies zijn er atypische patronen.

FNH en adenomen komen vooral voor bij jonge vrouwen. Het adenoom is geassocieerd met pilgebruik en kan maligne ontaarden.

Benigne levertumoren kunnen geresecteert worden bij klachten of symptomen, als het een pre-maligne aandoening is of als de diagnose onzeker is. Je kan dan een deel van de lever weghalen (meest gebruikelijk) of een totale hepatectomie doen met levertransplantatie (dat doe je bijvoorbeeld bij cirrose).

Als je in een haard prikt, moet je ook de architectuur beoordelen. Verstoring van de architectuur kan ook voorkomen bij benigne levertumoren. Bij een adenoom zie je benigne hepatocyten en alle elementen die je ook in normaal leverweefsel zou zien. Je ziet geen central scar.

Bij FNH is er wel scar-vorming, er zijn dikwandige vaten en mogelijk ligt de oorzaak ook bij de vaten. Ook zie je elementen van normaal leverweefsel terug. Je ziet bindweefselsepten en een central scar

Von Meyenburg complex herken je aan witte plekkjes op de lever en galwegstructuren in het bindweefsel. Het is een galwegprobleem.

Icterus

Oorzaken van geel zien kunnen zijn **bèta caroteen** en **bilirubine**. Als ook het oogwit geel ziet, komt het door bilirubine.

Bilirubine is het afbraakproduct van rode bloedcellen. Het komt van hemoglobine. **Haem** wordt verwerkt in de milt tot bilirubine. Bilirubine wordt dan in het bloed gebonden door albumine en gaat dan naar de lever

Het wordt in de lever geconjungeerd, er worden twee **glucuronzuur** aan gekoppeld. Het wordt dan beter oplosbaar. Geconjungeerd bilirubine noem je direct bilirubine. Via de galwegen gaat het naar de darm, waar het via de **enterohepatische kringloop** weer terug naar de lever kan. Een beetje bilirubine wordt uitgescheiden met de urine. Bij galstenen is er meer bilirubine-uitscheiding met de urine. Dan krijg je donkere urine.

In de milt van het ijzer van het haem gehaald. Dan wordt het verder verwerkt tot bilirubine. Dat is apolair en daardoor slecht wateroplosbaar.

Glucuronering is het invoegen van glucuronzuur Daardoor wordt het bilirubine meer polair. Dit werkt niet alleen zo bij bilirubine, maar ook bij bijvoorbeeld medicatie. Glucuronering gebeurt in de lever.

In de darm wordt **urobilinogeen** gemaakt. Dat is hydrofiel en wordt minder goed heropgenomen. Gedeconjungeerd bilirubine wordt meer heropgenomen.

Geconjungeerd bilirubine heet direct bilirubine omdat het direct gemeten kan worden. Ongeconjungeerd bilirubine kan niet direct gemeten worden, maar moet berekend worden. Daarom heet dat het indirecte bilirubine. Het indirecte bilirubine is hydrofoob. Het directe bilirubine is hydrofiel.

Ongeconjungeerd bilirubine gaat gemakkelijk door membranen en de bloed-hersen-barrière. Het kan neerslaan in de basale kernen van de hersenen en kan schade aanrichting doordat het toxisch is. Het kan spasme, doofheid en retardatie veroorzaken, wat niet reversibel is.

Bij veel pasgeborenen is er een **fysiologische ongeconjungeerde hyperbilirubinemie** vlak na de geboorte. De rode bloedcellen van pasgeborenen hebben een kortere levensduur, namelijk 90 dagen in plaats van 120 dagen. Ook is het Hb van een pasgeborene hoger. Meestal ligt het tussen de 10 en 11, maar het kan ook 12 zijn. Een normaal Hb van volwassenen is 8. Ook moet het UDP even op gang komen na de geboorte. Dat alles draagt bij aan een fysiologische icterus. Er zijn echter ook ziektes waarbij het enzym niet goed werkt.

Andere redenen voor een ongeconjungeerde hyperbilirubinemie zijn een verhoogde bloedafbraak, een verlaagde glucuronering en een verhoogde enterohepatische kringloop. Pasgeborenen hebben ook een verhoogde enterohepatische kringloop, doordat ze minder glucuronyl transferase hebben doordat in de moedermelk een enzym, glucuronase, zit dat dit afbreekt. Een verhoogde enterohepatische kan ook komen door bijvoorbeeld obstipatie.

Een fysiologische icterus moet binnen een week over zijn (bij prematuren binnen 2 weken) en mag niet in de eerste 24 uur ontstaan.

Bij de ziekte van **Crigler Najjar** werkt UDP transferase niet goed. Bij hypothyreoïdie is er mindere glucuronering. Bij een te hoog bilirubine kan je fotherapie met UV-licht gaan toepassen als behandeling. Mensen met Crigler Najjar moeten 's nachts onder de zonnebank slapen. Uiteindelijk is een levertransplantatie nodig. Een ander mogelijke behandeling is wisseltransfusie. Dan vervang je iemands eigen bloed met donorbloed. Je mag het bilirubine niet boven de 300 laten komen. Per patiënt verschilt het ook nog of er een hoog of laag risico op **kernicterus** is. Zo hebben prematuren een slechtere bloed-hersenbarrière en dus een hogere kans op kernicterus.

Bij een **geconjungeerde hyperbilirubinemie** moet je denken aan leverafwijkingen of galwegafwijkingen, zoals galgangatresie (de galwegen zijn niet aangelegd). Als je lever ziek is, blijft hij wel goed conjungeren, maar de uitscheiding is minder. Dat kan voorkomen bij o.a. hepatitis C en stapelingsziekten. Bij galactosemie kan melksuiker niet worden verwerkt en gaat dat ook stapelen. Ook kan het voorkomen bij virusinfecties van de lever, zoals met EBV of herpes, of infectie met lues of toxoplasmose. Ook medicatie kan het veroorzaken. Bij CF kan er verdikt gal in de galwegen zitten, wat ook tot een geconjungeerde hyperbilirubinemie kan leiden. Bij een **alfa1-antitrypsine deficiëntie** heb je hier te weinig van in je bloed, maar stapelt het in de lever. Ook kan een defect in transporteiwitten leiden tot hyperbilirubinemie.

Bij een geconjungeerde hyperbilirubinemie is er geen risico op kernicterus. De behandeling is alleen gericht op de oorzaak.

Icterus bij volwassenen

Casus: vrouw, 22 jaar

Ze heeft een periode van icterus met gestoorde stolling gehad. Toen is ze gestopt met de pil. Dat geeft in 1 op 10.000 gevallen icterus. Daarna trad echter weer icterus op.

Bij een prehepatische afwijking is het indirecte bilirubine verhoogd en zijn urine en ontlasting normaal. Bij hepatische en post-hepatische afwijkingen is de ontlasting licht en de urine donker.

Ze had spider naevi en een vast aanvoelende lever.

Op een echo kan je **focale laesies**, **galwegdilatatatie** en **diffuse parenchym schade** zien. Bij de patiënt werd een lever met onregelmatige contour en structuur en een ronde rand gezien. De milt was vergroot tot 11.7 cm. Galblaas, galwegen en portohepatische vaten waren normaal. Deze vrouw van 22 had dus al tekenen van cirrose.

Er zijn veel middelen die bijwerkingen op de lever kunnen hebben. De patiënte had lactobacillen genomen (melkzuurbacteriën), maar in dat potje zaten ook hepatotoxische kruiden.

Geneesmiddelen hepatitis is slechts in weinig gevallen oorzaak van opname wegens geelzucht. Het leidt ook bijna nooit tot chronische hepatitis of cirrose. Bij patiënten boven de 50 jaar maakt het 40% uit van alle hepatitisen.

HCV is vooral chronisch, HBV is vaker acuut dan chronisch. Beide worden parenteraal overgedragen.

In de acute situatie zijn **anti-HAV IgM**, **anti-HBc IgM** en **HCV-RNA** verhoogd. Waar je echter ook aan moet denken om te testen zijn **anti-HEV IgM**, **EVB-VCA IgM**, **anti-HSV IgM** en **CMV-DNA**. **Anti-HEV IgM** zie je vooral bij immuungecompromiteerde patiënten, die krijgen ook snel cirrose.

Van de mensen met hepatitis C heeft 20% cirrose ontwikkeld na 30 jaar. Vaak is dat de doodsoorzaak.

Primair biliaire cirrose komt vooral voor bij vrouwen rond de 50 jaar. Het is een auto-immuunziekte van de galwegen. De kleine galwegen zijn hierbij ontstoken. De overleving is zo'n 10 jaar. Er is vermoeidheid en jeuk. Vaak hebben patiënten ook andere auto-immuunziekten, zoals hypoparathyreoïdie. Je moet ook altijd het TSH meten. De diagnose stel je met een levertest en een test voor auto-antilichamen: AMA. Behandeling is met UDCA. Als de patiënt daar goed op reageert, is de 15-jaarsoverleving zo'n 100%. UDCA stimuleert de insertie van transporters in het canaliculaire membraan. Hiervoor hoef je geen cholangiografie te doen. Bij primair scleroserende cholangitis doe je wel cholangiografie.

Metabole leverziekten zijn het meest frequent, doordat zoveel mensen overgewicht hebben. 10-24% van de normale bevolking heeft **steatose** of **steatohepatitis**. 75% van de mensen met overgewicht heeft dat. Dat is dan (meestal) niet alcoholische steatohepatitis (NASH).

Er zijn ook hereditaire chronische leverziekten. **Hemochromatose** is een ijzerstapelingsziekte met hyperpigmentatie van de huid. Vaak komt ook diabetes mellitus voor en arthropathie. Patiënten, vaak rond 50 a 60 jaar, komen daarom vaak eerst bij de reumatoloog terecht. Er is een mutatie in het HFE-proteïne, wat belangrijk is voor de regulatie van de ijzeropname. Bij een defect zal een ongecontroleerde opname plaatsvinden. Je bepaalt het ijzer en ferritine in het serum en de transferrine saturatie. Ook doe je mutatie analyse in het bloed. De ziekteverschijnselen komen met het stijgen van de leeftijd. Een behandeling hiervoor is **aderlaten**. De eerste periode na diagnose moet je dat vaak doen, later kan het minder frequent. Zonder cirrose is de 5-jaarsoverleving meer dan 95%. Met cirrose is die nog steeds minstens 75%. Echter, zonder behandeling is dat minder dan 20%.

Bij de **ziekte van Wilson** zie je een **Kayser-Fleischer-Ring** bij de iris, die weer verdwijnt bij de behandeling. Er kunnen neurologische en psychiatrische symptomen zijn. Er zijn meer dan 380 verschillende mutaties voor Wilson. Het heeft daarom geen zin om naar mutaties te bezoeken. Voor de diagnostiek bepaal je het koper in de urine.

Bij alfa-1-antitrypsine deficiëntie kan er longemphyseem zijn. De diagnose stel je met eiwit elektroforese.

Auto-immuun hepatitis komt vooral voor bij vrouwen. De 10-jaarsoverleving is 10-30%. Er is een verhoogd IgG en auto-antilichamen. Type I is beter te behandelen dan type II, er komen andere antilichamen bij voor.

Leverfunctie

Aanvoer van bloed naar de lever komt van de vena porta. De afvoer gaat via de centrale venen. Die draineren uiteindelijk op de vena cava inferior. Een lobulus is een eenheid in de lever waar bloed wordt aangevoerd en het via een centrale vene weer afgevoerd wordt. De zuurstofdruk rond de centrale vene is erg laag.

Aminozuurafbraak (waarbij ammoniak ontstaat) gebeurt aan de rand van de lobulus, een zuurstofrijk gebied. Daar vindt ook de citroenzuurcyclus plaats en enkele andere processen zoals ureum synthese, gluconeogenese, vetzuuroxidatie en cholesterol synthese. Meer centraal vindt glutamine synthese plaats, glycosyse, glycogeen synthese, lipogenese en biotransformatie. In de centrale regio vinden dus vaak tegenovergestelde processen plaats van in de rand van de lobulus. Bepaalde processen hebben dus een voorkeurslokatie.

De **triade van het portale veld** bestaat uit de **vena porta**, **arterie hepatica** en **galgang**. Alle **sinusoïden** van een lobulus komen uit in dezelfde centrale vene. Hepatocyten hebben een ruw oppervlak en hebben microvili. Aan de lumenkant van de sinusoïden zitten **kupffercellen** (macrofagen). In de **ruimte van Disse** zie je **stellate cellen**, die belangrijk zijn bij leverpathologie. Kenmerkend voor stellate cellen is dat ze **vitamine A** bevatten. Bij ontsteking wordt collageen gevormd, en treedt verbindweefseling van de lever op.

Bij leverfalen ontstaat hypoglycemie, metabole acidose, hoge ammoniakspiegels en een verminderde stolling door een verminderde productie van stollingseiwitten.

Bij de glycolyse wordt van glucose pyruvaatzuur gemaakt. In mitochondriën vindt daarna de citroenzuurcyclus plaats. Dat kan alleen als er zuurstof is. Bij leverfalen is er hypotensie en een slechte doorstroming. Dan krijg je dus een zuurstofprobleem.

H⁺ wordt via mitochondriën naar buiten gepompt, tussen de twee membranen. De H⁺ gaat daarna weer terug via de ATP-synthase. Dat transport is nodig voor elektron transport.

UCP is een ontkoppelingseiwit in spieren en de lever. Die neutraliseert het als er teveel elektronen zijn. Dat leidt dus alleen wel tot minder ATP-productie.

In de citroenzuurcyclus wordt pyruvaat omgezet waarbij ATP ontstaat. Bij zuurstoftekort wreken de mitochondriën niet meer. Door uit pyruvaat lactaat te maken, ontstaat NAD⁺. Daarmee kan glucose dan weer omgezet worden tot pyruvaat waarbij ook ATP wordt gevormd.

Lactaat wordt naar de lever gebracht. Daar wordt het weer omgezet naar pyruvaat en glucose. Voor dit soort metabole acidose heb je dus de lever nodig om het op te lossen.

Bij de afbraak van aminozuren ontstaan ammoniak en koolstofketens. **Ketogene aminozuren** geven hun koolstofketen af aan acetyl-CoA. **Glucogene aminozuren** geven hun koolstofketen af aan andere moleculen in de citroenzuurcyclus.

In de lever wordt ureum gemaakt. Dat wordt uitgescheiden door de nieren. Zo wordt **ammoniak** geloosd. Ammoniak kan ook met **glutamaat** tot **glutamine** worden gemaakt, dat is een manier om ammoniak op te slaan op een veilige manier. Glutaminesynthese gebeurt in het zuurstofarme deel van de leverlobulus, ureumsynthese in het zuurstofrijke.

De lever is dus belangrijk voor de ammoniakontgiftiging. Bij falen van de lever ontstaat ammoniak intoxicatie, wat gevaarlijk kan zijn voor de hersenen.

Bij nierfalen hoopt het ureum zich op. Normaal is de concentratie ureum 6-10 mM, maar dat kan makkelijk twee keer zoveel worden zonder dat er een probleem ontstaat.

Bij vasten worden vetten omgezet naar **ketonlichamen**. Vet kan ook omgezet worden naar **acetyl-CoA**.

Glucose kan in de lever tot vet verwerkt worden. Het vet kan dan veresterd worden en opgeslagen.

Chylomicronen bestaan uit apolipoproteïnes, cholesterol, triglyceriden en fosfolipiden. Chylomicronen kunnen verschillende groottes hebben en worden opgebruikt. Chylomicronen maak je in de darm en bevatten dus vetten die door de darm worden opgenomen. Er zitten geen korte staartvetzuren in.

De lever exporteert vet via VLDLs. De lever en darm samen maken HDLs. Die nemen vet op uit het perifere weefsel en brengen het naar de lever. VLDLs geven vet af en worden dan remnants. Geven ze nog meer af, dan worden deze LDLs.

In de darm worden apolipoproteïnes gemaakt. In de lever worden andere apolipoproteïnes gemaakt. Die zijn nodig om bijvoorbeeld chylomicronen te maken.

Reverse cholesterol transport is het transport van vet uit de periferie naar de lever. Van cholesterol maak je galzouten, vitamines en steroïd hormonen.

Een cholesterol arm dieet heeft geen zin. Wat je gemiddeld per dag opneemt aan cholesterol is 0,4 gram, wat de lever per dag aanmaakt is 3 keer zoveel. Statines remmen cholesterol synthese, en dat werkt dus wel.

De lever is de bron van zeer veel eiwitten.

Stapeling van metaalionen in de lever kan leiden tot cirrose. Er kan bijvoorbeeld ijzer- of koperstapeling zijn. De oorzaak is defecte eiwitten. Bij een mutatie van het ATP7B-gen ontstaat de ziekte van Wilson. Daarbij is er koperstapeling, levercirrose, een verlaagde serumspiegel van koper en ook zijn er extrahepatische symptomen.

De lever is belangrijk voor ontgiftiging. CYP450 zorgt voor modificatie van allerlei stoffen. We hebben veel genen voor CYP450s. Ontgiftiging kan ook bereikt worden door conjugering, waardoor het uitgescheiden kan worden. Af en toe kan ontgiftiging ook rechtstreeks. Er zijn verschillende CYP450s die allemaal verschillende substraten kunnen verwerken. Ook zijn er inhibitoren van CYP450. Zo remt een stofje in grapefruits CYP3A4. Er zijn ook inductoren van CYP450, zoals sigaretten.

Paracetamol wordt in de lever geactiveerd door CYP2E1 en CYP1A2. Het product kan oxidatieve stress geven. Dan heb je cellen rond de vena centralis die doodgaan. Periportale cellen blijven in leven. Cytochromen zitten namelijk allemaal pericentraal, dus alleen daar gaan hepatocyten dood.

Ook ontgiftiging van **bilirubine** vindt plaats in de lever. **Heem** wordt omgezet tot **biliverdine** en dat wordt bilirubine. Dat wordt naar de lever gebracht en daar wordt het geconjungeerd. Als dat niet gebeurt, is het niet wateroplosbaar. Dan gaat het bilirubine niet naar de urine, maar ontstaat er geelzucht. Bij de ziekte van Crigler Najjar kan je bilirubine niet conjungeren. Er ontstaat kernicterus bij een teveel aan ongeconjungeerd bilirubine. Blauw licht induceert een reversibele verandering waardoor bilirubine wateroplosbaar wordt. Patiënten met Crigler Najjar moeten dan ook iedere dag soms wel 14-16 uur onder blauw licht liggen. Het werkt ook niet volledig. Op de lange duur is een levertransplantatie nodig.

Gentherapie werkt ook bij Crigler Najjar. Dat gaat met virale vectoren, die opgenomen worden door de lever. Je kunt dan minstens $\frac{3}{4}$ jaar correctie bereiken door de langzame turnover van hepatocyten. Dit is dus een tijdelijke oplossing die in de toekomst wellicht beschikbaar wordt.

In de gal komen de lipofiele stoffen. Overal tussen hepatocyten zitten canaliculi voor gal. Er zijn verschillende galzouten. De mate waarin galzouten hydrofiel of hydrofoob zijn verschilt en maakt ze meer of minder toxisch. Hydrofobe galzouten zijn meer toxisch dan hydrofiele. Gal bestaat uit geconjungeerde galzouten, fosfolipiden, cholesterol, bilirubine en electrolyten.

Gal synthese gaat via osmose. De concentratie galzouten in een hepatocyt is 200 micromolair. In de galgang is dat 20 mM. De galpompen verbruiken dan ook ATP. Ook wordt er voor NaCl in de galgang gepompt. Door de hydrostatische druk in de galgang die heel hoog is, wordt water aangetrokken. Daardoor wordt het gal afgevoerd. **ABC-transporters** hebben o.a. een rol bij galtransport. De concentratie in het bloed is 10 micromolair. Bij een mutatie in het ABCB11-gen ontstaat erfelijke cholestase. Met de gal scheidt je ook veel bicarbonaat uit. Bij CF is de galflow vertraagd.

Anatomie en Histologie

Bij het embryo groei de leveraanleg vanuit het endoderm in het septum transversum. Met het **omentum minus** zit de lever vast aan het maag-darmkanaal. Met het **ligamentum falciforme** zit hij vast aan de voorwand. Aan de bovenkant is de lever nog één geheel met het diafragma. Dat heet de **area nuda**. De omslagplooi daar heet het **ligamentum coronarium**.

Het **ligamentum hepatoduodenale** zit vast net na de pylorus en aan de lever. Het **ligamentum hepatogastricum** is heel dun en zit aan de kleine curvatuur van de maag. In het ligamentum falciforme ligt het **ligamentum teres hepatis**. Dit loopt vanaf de navel naar de lever. Alleen boven de navel is er zo een scheiding vna de buikholte in links en rechts.

De vena portae, arteria hepatica propria en ductus hepaticus gaan de lever in. In de lever splitsen ze zich in twee takken. Er is zo een vasculair gescheiden linker en rechter leverlob.

Bloed uit de lever komt samen in de vena cava inferior, via de vv. hepaticae. Een leverlobulus is een functionele eenheid van de lever. Tussen de lobuli zit bindweefsel. Ook liggen tussen de lobuli de portale driehoeken. Deze bevatten een vertakking van de arteria hepatica, vena portae en een galtakje. Centraal zitten de centrale venen.

De leversegmenten hebben onderling geen contact met elkaar qua vascularisatie. Als je dus een heel segment verwijdert heb je maar weinig bloedverlies. Om genoeg leverfunctie te behouden, moet je minstens de helft van de lever laten zitten als je een deel van de lever verwijdert.

Anatomisch is de lever verdeelt in een linker en rechter lob die gescheiden zijn door het ligamentum falciforme. Vasculair gezien is de lever ook gescheiden in een linker en rechter lob, maar daarbij is de rechterlob iets kleiner en de linker lob iets groter. De vasculaire verdeling wordt in de praktijk in principe aangehouden.

Hepatocyten zijn actieve cellen met veel granules. Ze hebben veel mitochondriën en hebben euchromatische kernen, veel van het DNA wordt gebruikt.

De endocriene functie van de lever is het produceren van stollingsfactoren en albumine. Het heeft ook een exocriene functie van gal en bilirubine maken. Daarnaast heeft het een metabole functie en is belangrijk voor de glucose spiegel, de ureumsynthese, detoxificatie en vetmetabolisme.

De lever krijgt bloed aangevoerd van de arterie hepatica en de vena porta. Om een leverlobulus zijn 6 plekken te zijn waar drie vaatstructuren aanwezig zijn. De vaten lopen altijd op een plek waar bindweefsel zit. De bloedstroom loopt naar centraal. De galweg is bekleed met epitheel. De sinusoiden zijn bloedgangetjes en zijn bekleed met endotheel. Het endotheel is gefenestreerd, waardoor de hepatocyten goed contact kunnen maken met de bloedstroom. Het galkanaaltje loopt tussen 2 hepatocyten in. Om het kanaal heen zitten **tight junctions**, waardoor de gal niet in het bloed kan komen.

Hepatocyten zijn van epitheliale oorsprong. Hepatocyten dichtbij de centrale vene slaan glucose op tot glycogeen. Dichtbij het portale gebied wordt glucose afgegeven door afbraak van glycogeen. Als je lang gaat vasten, zal er eerst periportaal dus glucose verdwijnen.

Naast de normale hepatocyten heb je ook nog **Kupffer cellen, fat-storing cellen, endotheliale cellen en Pit cellen.**

Het endotheel is dus gefenestreerd en de microvili van de hepatocyten steken uit in de ruimte van Disse, waar ze goed contact hebben met het bloed. Kupffer cellen vangen immuuncomplexen uit het bloed weg. Pit cellen zijn een soort NK-cellen. Ze helpen bij het bestrijden van metastaserende cellen, ze doden tumorcellen. Fat-storing cellen liggen in de ruimte van Disse en bevatten een vitamine A voorraad. Ze kunnen vetdruppels verliezen en differentiëren tot een soort fibroblasten en collageen produceren. Als dat gebeurt wordt het skelet van de leverlobjes zichtbaar.

Acuut leverfalen en portale hypertensie

De mortaliteit van acuut leverfalen ligt tussen de 60 en 85%.

Casus: bij een patiënte van 31 jaar wordt het **STILL's syndroom** vastgesteld. Ook is ze zwanger. Er zijn major en minor criteria voor het adult STILLs syndroom. Als iemand aan genoeg criteria voldoet, kan je die diagnose stellen.

Bij een ernstige hepatitis zijn ASAT en ALAT sterk verhoogd. Je spreekt van acuut leverfalen bij een stollingsstoornis met een INR van meer dan 1,5 en een hepatische encephalopathie. Icterus komt niet in de acute fase maar treedt pas later op.

De meest frequente oorzaak van acuut leverfalen in Nederland is een toxiciteitsreactie op geneesmiddelen. Daarna komt hepatitis B als meest voorkomende oorzaak.

Bij de patiënte was geen virale oorzaak te vinden. Bij acuut leverfalen door paracetamol intoxicatie geef je **N-acetylcysteïne** iv. Dat kan je ook geven om acuut leverfalen te voorkomen. Bij de patiënte werden geen toxines gevonden en geen aanwijzingen voor auto-immun hepatitis, evenmin als voor de ziekte van Wilson. Bij het laatste is het alkalisch fosfatase laag, stijgt het bilirubine en er is altijd hemolyse. De echo-doppler was ook normaal bij de patiënte, dus ze had ook geen **Budd-Chiari syndroom.**

De meest frequente oorzaak van geelzucht in de zwangerschap is virale hepatitis. Een derde van de oorzaken is zwangerschapsgerelateerd.

Encephalopathie begint geleidelijk, eerst ontstaan bijvoorbeeld slaapstoornissen en concentratiestoornissen. Dan treedt verlies van spiertonus op, onduidelijke spraak enzovoort. Uiteindelijk kan iemand in coma raken en dan is het eigenlijk niet meer behandelbaar. Bij een verhoogde intracerebrale druk zijn er zowel algemene als neurologische symptomen. Ondervulling veroorzaakt normaal niet een verhoging van de intracraniale druk. Lawaai, koorts, endotrachiaal uitzuigen en arteriële hypertensie doen dat normaal wel, net zoals bijvoorbeeld overvulling, insulten en vaatverwijding.

Acuut leverfalen is een indicatie voor een levertransplantatie. De **Clichy en King's College criteria** bepalen de precieze indicatie voor transplantatie. Ook bestaan er criteria voor 'high urgency' transplantatie.

De patiënte onderging een levertransplantatie. Ze kreeg daarvoor immuunsuppressieve behandeling. Je moet daarbij goed weten welke middelen je veilig in de zwangerschap kan toepassen. Ze heeft veel complicaties gehad, maar het kindje deed het goed.

Later bleek de patiënte HEV IgM positief te zijn. Dat kan via het eten van besmet eten.

Casus: man, 55 jaar. Hij heeft haematesis (ophoesten van, in dit geval donker, bloed), melaena, buikklachten, misselijkheid, het duurt al 2 dagen.

De grens tussen hoge en lage tractus digestivum ligt na het duodenum bij het **ligamentum van Treitz**. Bij het LO waren gynaecomastie, icterus, ascites, spider naevi, palmarerytheem en nagelveranderingen te zien.

De prognose van patiënten met cirrose baseer je op de **Child-Pugh score**, waarbij een patiënt klasse A, B of C kan scoren. Bij Child A is er een gecompenseerde cirrose. De mediane overleving is 9 jaar. Bij een hepatorenaal syndroom is dat meestal maar 2 weken.

De **MELD score** is een score voor transplantatie. Het wordt gebaseerd op kreatinine, bilirubine en INR. Bij 15 punten wordt je op de transplantatielijst geplaatst. Onder de 15 punten is de prognose zonder transplantatie beter dan met.

Bij cirrose is er een verhoogde weerstand in de lever. Dat geeft een structurele en functionele weerstand. De stellaat cellen reageren op bepaalde stimuli. Bij veel bacteriën worden er bijvoorbeeld lipopolysachariden vrijgezet. Kupfercellen binden die en geven cytokines af. Dat leidt tot contractie van stellaatcellen en dus contractie van portale vaten. Er kunnen dan varicesbloedingen ontstaan. 25% van de patiënten die dat krijgen overlijdt daaraan.

Bij een acute varicesbloeding kun je vasoactieve middelen geven. Je verlaagt dan de druk in de vaten en 85% van de bloedingen kan je hiermee stoppen. Je geeft dan ook gelijk antibiotica, dat verlaagt de mortaliteit met 9%. Als je stabilisatie van de patiënt hebt bereikt, ga je gastroduodenoscopie doen. Varices kun je in een scoop zuigen en er dan een rubberbandje omheen leggen. Dan ga je nog 5 dagen door met vasoactieve middelen en antibiotica.

Je kan na de **bandligatie** echter ook **TIPS** doen. Dan plaats je een stent tussen de levervene en de portale vene. Bij een slechte leverfunctie kan dat echter leverfalen uitlokken.

Ascites is een gevolg van portale hypertensie. Je maakt daarbij een echo en doet een ascites punctie. Van 85% van de gevallen van ascites is de oorzaak cirrose. Bij maar 15% is er een andere oorzaak.

Bij ascites wil je een infectie uitsluiten want dat heeft een hoge mortaliteit. Punctie van de ascites doe je in de linker onderbuik. In de rechter onderbuik zijn vaak adhesies door appendicitis in het verleden.

Bij drainage van ascites moet je altijd albumine supplementeren. Ook moet je cellen en differentiatie bepalen. Je bepaalt ook proteïne en albumine en bij verdenking op infectie doe je een kweek. Je moet de kweek dan zo snel mogelijk doen, anders verlies je sensitiviteit.

Hyperaldosteronisme kun je bepalen met de Na/K-ratio.

De behandeling van ascites is met zoutrestrictie en dan een aldosteronantagonist. Vervolgens kan je nog een loop diureticum geven. Dat moet je nooit voor de in avond voorschrijven. Complicaties van de behandeling zijn nierfalen, hyponatriëmie en encephalopathie.

Een complicatie van ascites zijn een **spontane bacteriële peritonitis**. Vaak is dat asymptomatisch, soms zijn er diffuse buikklachten. De mortaliteit in de kliniek is 35%, de mortaliteit na een jaar is 65%. De therapie is met ceftriaxon, daarna norfloxacin levenslang als secundaire profylaxe.

Bij het **hepatorenaal syndroom** is er nierfalen bij cirrose. De nier heeft dan ante mortem een slechte doorbloeding, maar post mortem is die wel weer goed. De prognose van het hepatorenaal syndroom is heel slecht.

Hepatische encephalopathie kan optreden bij cirrose. Het begint dus met dingen als slaapstoornissen, edragsstoornissen enzovoort. De prevalentie bij cirrose is 20%. Er is zowel een mentale als een fysieke belemmering. Patiënten mogen ook niet autorijden. De prognose is erg slecht. Ammonia speelt een belangrijke rol bij het ontstaan hiervan. In de hersenen is er een hogere concentratie ammonia dan in het bloed. De behandeling is met lactulose en rifaximin.

Farmacologie

Alles wat in de darmen opgenomen wordt komt in hoge concentratie in de lever. Dat is gunstig voor de detoxificatie, maar de lever heeft daardoor wel meer kans om aangetast te worden.

Paracetamol is een belangrijke oorzaak voor acuut leverfalen. **Ernstige hepatotoxiciteit** als bijwerking van geneesmiddelen is zeldzaam, vaak een kans van 1:10.000. Echter, het is wel een grote oorzaak van leverfalen. In de VS is het zelfs de oorzaak van 50% van alle leverfalen. Ernstige hepatotoxiciteit is ook de meest frequente oorzaak dat geneesmiddelen van de markt gehaald worden.

Bij het metabolisme van medicijnen in de lever worden lipofiele medicijnen hydrofiel gemaakt. Dat gaat door koppeling aan een actieve groep en conjugering. Dan kan het worden uitgescheiden via de nier of gal. Lipofiele stoffen worden makkelijk weer opgenomen in de nier en darm, daarom is het belangrijk dat ze eerst hydrofiel gemaakt

worden. Bij interactie of tekort aan transporters kunnen toxische metabolieten zich gaan stapelen in de lever.

ABC-transporters zitten in galcanaliculi en ze worden vaak gebruikt door geneesmiddelen. Remming van deze transporters kan tot cholestase leiden. Ook de galzouten worden er namelijk door uitgescheiden.

Hepatotoxiciteit kan **hepatocellulair** (dan is er verval van levercellen), **cholestatisch** (door remming van transporters), **(auto)immuun** en door **mitochondriale dysfunctie**. Elke vorm heeft een andere presentatie. Zo is een te hoog lactaat typisch voor een mitochondriale dysfunctie.

Hepatotoxiciteit kan komen door verstoring van de calciumhuishouding en cytoskelet, verstoring van mitochondriële functie, verstoring van galtransporters, immunosuppressie en activatie van het apoptose-pathway. Sommige van die dingen kunnen leiden tot een verhoogde mitochondriële permeabiliteit. Dat kan dan weer leiden tot apoptose en necrose.

Hepatotoxiciteit kan voorspelbaar zijn en **idiosyncratisch** (niet voorspelbaar). Bij sommige medicijnen is hepatotoxiciteit dosisgerelateerd. Als dat niet het geval is, noemen we het idiosyncratisch.

Paracetamol kent 3 metabolismewegen. Het wordt vooral geglucuronideerd, een klein deel wordt via CYP2E1 en CYP3A4 afgebroken tot **NAPBQI**. Dat is reactief. De lever heeft als bescherming hiertegen **gluthation**, wat het NAPBQI onschadelijk kan maken.

Bij een overdosering van paracetamol worden er meer schadelijke metabolieten gemaakt en is er een tekort aan gluthation. Bij alcoholverslaving, ondervoeding en bepaalde aandoeningen is er ook minder gluthation. Chronisch alcohol gebruik induceert ook nog het CYP2E1, net zoals enzyminducerende middelen. Bij dat soort risicofactoren heb je dus een verhoogde kans op paracetamol intoxicatie.

3 gram paracetamol per dag is de aanbevolen dagdosering. Bij 10 gram wordt het schadelijk. De dosering van 3 gram per dag kan ook voor meerdere weken achter elkaar veilig gebruikt worden.

CD44 op T-cellen is belangrijk voor remmende cytokinen van macrofagen.

Transaminasen stijgen vanaf 24 uur na paracetamol inname. Dat kan je dus niet gebruiken om uit te zoeken of iemand paracetamol heeft geslikt. De therapie is met N-acetylcysteïne. Dat wordt omgezet naar gluthation en beschermt zo de lever. Eerst geef je een bolus en daarna 24 uur lang een infuus.

Idiosyncratische hepatotoxiciteit is niet dosis-gerelateerd, al is de dosis wel een risicofactor voor het ontstaan van hepatotoxiciteit, net als leeftijd en vrouwelijk geslacht. Waarschijnlijk zijn er ook veel genetische factoren die een rol spelen. Amoxicilline-clavulaanzuur is een voorbeeld van een middel dat idiosyncratische hepatotoxiciteit geeft.

Acuut leverfalen moet je zo vroeg mogelijk melden aan een levercentrum omdat je moet anticiperen op levertransplantatie. Ook stop je zoveel mogelijk geneesmiddelen bij acuut leverfalen. **Mannitol** is een suiker dat niet wordt opgenomen. Als je dat geeft, trekt het vocht aan, ook uit de hersenen, en kan zo de hersendruk verlagen. Ook geef je vitamine K, echter geen stollingsfactoren. De productie van stollingsfactoren en albumine is namelijk een maat voor de leverfunctie. Als je gaat supplementeren kun je de ziekte niet meer volgen. Als het acuut noodzakelijk is geef je wel stollingsfactoren.

Bij chronisch leverfalen hebben we het over cirrose. De leverfunctie is dan afgenomen en daarmee moet je rekening houden bij het voorschrijven van medicatie, je moet de dosis aanpassen. Als gevolg van verbindweefseling zijn er minder hepatocyten, een verhoging van de druk, minder perfusie en minder bloed in de lever.

Het endotheel van de vaten faciliteert dat stoffen makkelijk in de hepatocyten kunnen komen. Daar zorgt de brush border van de cellen ook voor. Dat werkt niet goed bij leverfalen.

Bij ascites heb je een groot extra volume, dat is loos volume voor de behandeling, maar het verdelingsvolume is dus wel groter bij hydrofiele geneesmiddelen. De halfwaardetijd neemt toe, de orale beschikbaarheid neemt ook toe door een verminderd first pass effect.

Oesofagusvarices zijn een complicatie van levercirrose. Ze ontstaan door een verhoogde weerstand in de lever, waardoor er meer bloed naar de oesophagus gaat. Daar ontstaat een hogere druk, net zoals in het hele mesenteriale vaatbed.

Als je de druk in de collateralen verlaagt, dan verlaag je ook de perfusie van het mesenteriale vaatbed. Dat kan met niet-selectieve bètablokkers. Hierdoor ontstaat een mindere contractiekracht van het hart en vasoconstrictie. Daardoor wordt het mesenteriale vaatbed minder geperfundeed en wordt de druk lager. **Propranolol** geeft 50% reductie van bloedingen bij oesofagusvarices. Het is een lipofiel middel, ondergaat normaal veel First pass effect en moet je dus minder doseren.

Bij een ernstige bloeding uit de oesofagus varices kan je **terlipressine** of **octeotride** geven. Terlipressine is een vasopressine-analoog. In hogere doseringen zorgt het voor contractie van glad spierweefsel, dus voor vasoconstrictie van het vaatbed van het maagdarmkanaal. Octeotride is een somatostatine-analoog, het vermindert de bloedtoevoer uit het splanchnicus-gebied.

Ascites is ook een complicatie van leverfalen. Er is minder intravasculair volume, waardoor het **RAAS** wordt geactiveerd en je meer vocht gaat vasthouden. Je geeft **spironolacton**, een aldosteronantagonist. RAAS heeft dan geen effect meer, dus je houdt geen vocht meer vast. Ook geef je een **lisdiureticum** om ascites kwijt te raken. Daarnaast doe je een zoutrestrictie. Als dat alles niet werkt, doe je een ascitespunctie. Lisdiuretica zorgen voor meer volumeverlies dan thiazidediuretica.

Een andere complicatie van leverfalen is **hepatische encephalopathie**. Dat ontstaat door een te hoog ammoniak. Je geeft **lactulose**. Dat is een osmotisch laxans, waardoor er minder

stase is en minder eiwit wordt tot ammoniak omgezet. Soms kan je ook antibiotica geven. Bacteriën breken lactulose af, waardoor de hoeveelheid ontlasting toeneemt. Het kan hevige diarree geven. Bij acuut leverfalen geef je alleen lactulose per klysma. Lactulose per os kan leiden tot teveel gasvorming, wat complicaties kan geven bij operatie en er kan bacteriële overgroei ontstaan.