

MEDISCHE CHEMIE VAN DE TR. DIGESTIVUS

Gastrointestinale hormonen:

Families van hormonen:

- 1) **Gastrine-familie:** Gastrine en Cholecystokinine.
- 2) **Secretine-familie:** Secretine, Glucagon, VIP en GIP.

_ Gastrine bestaat uit 17 aminozuren. Slechts de laatste 5 zijn functioneel!!

Gastrine ==> stimuleert secretie door wandcellen (zoutzuur en intrinsic factor).
==> stimuleer secretie door hoofdcellen (pepsinogeen).

_ Cholecystokinine (33 aminozuren) heeft als werkzame deel de laatste 8 aminozuren, waarvan er 5 identiek zijn aan die van gastrine ==> overeenkomst in werkzaamheid!

CCK ==> stimuleert pancreassecretie (zowel enzym- als water/elektrolytensecretie)
==> stimuleert galblaascontractie

_ Secretine bestaat uit 27 aminozuren.

Secretine ==> stimulatie van vnl water- en bicarbonaatsecretie door de pancreas.
==> potentiëring van het effect van CCK op pancreassecretie.
==> remt zuursecretie in de maag!

Histamine is géén hormoon, maar stimuleert wel zuursecretie in de maag!

Gastrine bevordert histaminerelease ==> zuursecretie.

CCK en Secretine remmen histaminerelease ==> verminderde zuursecretie.

Nutriënten-afbraak:

Totale secreetproductie per dag = 7-8 liter!!

Speekselbestanddelen: -water (99%)

- mucinen (lubricatie)
- speekselamylase (ptyaline): zetmeel ==> maltose.
- tonglipase.
- lactoperoxidase: antibacterieel effect!

Verschillende producerende cellen in de maag zijn:

- 1) **Hoofdcellen:** productie van pepsinogeen.
- 2) **Wandcellen:** productie van intrinsic factor en HCL.
- 3) **Muceuze halscellen:** productie van mucus.

HCL-productie in de wandcellen werkt via de second messenger **cAMP**. Fosfodiësterase is een enzym dat cAMP vervolgens splitst.

Caffeïne en theobromine remmen het fosfodiësterase ==> verhoogde zuursecretie!!

Remming van maagzuurvorming:

- 1) **Histamine H₂-receptor antagonisme:** Cimetidine en ranitidine (*Zantac*).

2) **H⁺/K⁺-ATPase remmers:** Omeprazol (*Losec*).

Het pH-optimum van pepsine heeft een bereik van 1,8 - 3,5.

Pepsine is een **endopeptidase**: breekt eiwitten van “binnenuit” af.

Bij een lage maag-pH worden de eiwitten gedeneureerd (ontrolling van de tertiaire structuur)

==> de eiwitten worden beter doorgankelijk voor de peptidasen!

Rennine is een enzym dat alleen bij kinderen voorkomt. Het bevordert coagulatie van melk-eiwitten ==> vertraagde maaglediging.

Vetafbraak in de maag:

- Maaglipase kan triacylglycerolen met korte en middellange vetzuurketens afbreken.

- Tonglipase is ook bij de lage maag-pH nog actief!

Secretie van mucus en bicarbonaat in de maag:

@Mucussecretie:

500 µm dikke mucuslaag ter bescherming van het maagslijmvlies.

Het mucus bestaat uit 4 glycoproteïne subunits, gekoppeld via S-S-bruggen.

1 subunit bestaat uit een lange eiwitketen met veel koolhydraat-zijketens (reageerbuisborstel).

De koolhydraat-zijketens beschermen de eiwitketen tegen de protease-activiteit.

@Bicarbonaatsecretie: **Koolzuuranhydrase** in wandcellen ==> productie van HCO₃⁻.

Mucus + HCO₃⁻ ==> effectieve bescherming van het epitheel tegen de maag-pH.

NSAID's en salicylaten remmen de mucus- en HCO₃⁻-secretie (door prostaglandineremming).

ACTH, cortisol, Prednison: remmen de mucussecretie.

Corticosteroiden: verhogen de gevoeligheid van de maagmucosa voor aspirine en galzouten.

Helicobacter pylori is zelf niet invasief, maar verbreekt de tight junctions tussen de maag-epitheelcellen. Vertoont tevens een hoge urease-activiteit!

Omeprazol remt groei van de H.pylori!! Is effectief tegen zowel urease-positieve als -negatieve stammen!

Processen in de darm:

De afvoergangen van lever en pancreas (papil van Vater) ligt in het duodenum ZEER dicht bij de pylorus ==> verhoging van de chymus-pH tot 8!!

==> optimalisering van pancreas- en leverenzym activiteit.

==> inaktivatie van pepsine.

Ook de klieren van Brunner helpen hieraan mee (secretie van alkalische vloeistof).

Pancreassecretie:

a) Zouten: lijkt op speeksel.

b) Proteasen: -Trypsinogeen ==> Trypsine (o.i.v. enterokinase uit de darmmucosa)
-Chymotrypsinogeen ==> chymotrypsine (o.i.v. trypsine).
-Procarboxypeptidase ==> carboxypeptidase (o.i.v. trypsine)
-Elastase.

✂ **Trypsine:** is een endopeptidase (breekt bindingen tussen basische aminozuren).

✂ **Chymotrypsine:** is een endopeptidase (breekt binding tussen ongeladen aminozuren).
==> tetra-, tri- en dipeptiden als eindproduct.

✂ **Carboxypeptidase:** is een exopeptidase (breekt eindstandige aminozuurverbindingen).

c) **Amylase:** breekt zetmeel en glycogeen af tot disacchariden.

d) **Lipasen:** -emulgiatie door galzouten, co-lipase en fosfolipiden (ook polair!).

-Pancreas-lipase: Afbraak van triacylglycerol ==> 2-monoacylglycerol.
==> de middelste vetzuurketen wordt NIET afgesplitst!! Als isomerisatie optreedt naar 1-monoacylglycerol ==> verdere afbraak.

-Cholesterol-esterhydrolase: splitst cholesterol-esters in cholesterol en vetzuur.

e) **Ribonuclease** en **Desoxyribonuclease.**

De klieren van Brunner in het duodenum produceren ook nog oligopeptidasen.

Aan de brushborder van enterocyten worden **surface carbohydrasen** gevonden:

Maltase, Lactase en Sucrase.

De Afbraak van Haemoglobine - galpigmenten.

De turnover van Hb is bij de mens 6 gram/dag. ($1-2 \times 10^8$ erythrocyten!).

Het globine en het ijzerion wordt gerecycled.

De **haemgroep** (ijzervrije porphyrineskelet) wordt afgebroken in lever, milt en beenmerg.

==> Haem ==> biliverdine ==> **bilirubine**.

Bilirubine wordt via de V.portae naar de lever getransporteerd. Dan volgt:

1) Opname door hepatocyten.

2) Conjugatie in SER ==> **bilirubine-diglucuronide**.

3) Uitscheiding van geconjugeerd bilirubine in gal (tegen concentratiegradiënt in!!).

==> in terminale ileum en colon wordt door de darmflora:

a) De glucuroniden weer afgesplitst

b) Het bilirubine gereduceerd ==> **urobilinogeen** (kleurloos!!)

Urobilinogeen ==> deels opgenomen (enterohepatische cyclus)

==> deels geoxideerd tot **urobiline** (gekleurd!!).

Een groot deel van het ongeconjugeerde bilirubine in het bloed is gebonden aan albumine.

Lipofiel niet-geconjugeerd bilirubine kan de bloed-hersenbarrière passeren ==> **kernicterus!**

Hydrofiel geconjugeerd bilirubine kan via de nier in de urine worden uitgescheiden.

De Rol van Gal bij de Spijsvertering.

Vorming en samenstelling:

Galblaas-gal is sterk geconcentreerd t.o.v. lever-gal (20x).

Galzuren zijn het eindproduct van cholesterolmetabolisme in de lever!!

In de galblaas aanwezige **primaire galzuren** worden na uitscheiding in de darm:

- door de darmflora gedeconjugerd
- door 7- α -dehydroxylering omgezet in **secundaire galzuren**.

Resorptie van vetafbraakprodukten vindt plaats in de eerste 100 cm vanaf de pylorus.

Resorptie van galzuren: -in het terminale ileum!! (enterohepatische kringloop).

Per kringloop-circulatie gaat slechts 1% aan de faeces verloren!

De snelheidsbepalende stap in de galzuurbiosynthese is **de 7- α -hydroxylase** reactie!!

Bij hypercholesterolaemie ==> verlaagde galzuursecretie.

==> geef cholestyramine (kunsthar) dat galzuren in de darm bindt.

==> Terminale ileum-resectie.

Door onderbreking van de enterohepatische kringloop ==> feedback ==> versterkte galzuurbiosynthese uit cholesterol ==> serum-cholesterol ↓!!

HMG-CoA-reductase is het snelheidsbepalende enzym bij cholesterol synthese. Bij hypercholesterolaemie is het mogelijk dit enzym te remmen, maar wel veel bijwerkingen.

Functies van de gal:

- 1) Emulgiatie van vetten en vetoplosbare vitamines (A, D, E, K).
- 2) Neutralisatie van het zure chymus (HCO_3^- in gal en pancreassecreet).
- 3) Excretie van cholesterol en vele andere "afvalstoffen".
- 4) Mengsel van cholesterol, lecithine (fosfatidylcholine) en galzuren vormen meng-micellen!
Dit is zeer belangrijk voor de oplosbaarheid van cholesterol. Bij relatief hoge cholesterolconcentratie ==> kristallisering ==> cholelithiasis.

Absorptie vanuit de Tr.Digestivus.

Eindprodukten na de vertering:

- Koolhydraten ==> monosacchariden en korte oligosacchariden.
- Eiwitten ==> aminozuren en korte oligopeptiden.
- Vetten ==> glycerol, vetzuren en 2-monoacylglycerolen.
- Kernbestanddelen ==> purines, pyrimidines, nucleosiden en pentosen.

In de maag wordt vrijwel NIETS (ook geen water) geabsorbeerd. Wel alcohol!

In de dunne darm: 90% van alle absorptie.

Absorptie van water en elektrolyten:

De drijvende kracht achter absorptie is osmotische druk, gegenereerd door Na^+/K^+ -ATPase.

==> Aktief transport van Na^+ vanuit de epitheelcel naar het interstitium (lamina propria).

==> Cl^- volgt elektrochemisch mee (passief).

==> Water volgt osmotische vanuit het lumen via intercellulaire tight junctions (!) naar het interstitium ==> diffusie naar capillairen in de villi ==> Vena portae.

In het jejunum zijn de tight junctions meer permeabel voor water dan in het ileum ==> meer waterabsorptie in het jejunum!

De ionen kunnen zowel paracellulair als transcellulair worden geabsorbeerd.

Transcellulair transport: $-\text{Na}^+$ wordt uitgewisseld tegen H^+ .

$-\text{Cl}^-$ wordt uitgewisseld tegen HCO_3^- .

De basolaterale Na/K -pomp is de drijvende kracht voor de **Na^+ /glucose-symport!**

cAMP verhoogt de Cl^- -permeabiliteit ==> verhoogde secretie!

Absorptie van koolhydraten:

Zetmeel (polymeer glucose) wordt door **amylase** omgezet in maltose (gluc-gluc).

Verdere afbraak door **saccharidasen** tot het monomeer glucose!

Sucrose (gluc-fruc): Afbraak door **disaccharidasen** tot glucose en fructose (brushborder).

Lactose (gluc-gal): Afbraak door **disaccharidasen** tot glucose en galactose (brushborder).

Opname van glucose en galactose ==> door symport met Natrium.

Opname van fructose ==> door diffusie (wel met carriër-eiwit).

Absorptie van eiwitten / aminozuren:

Aminozuren en korte peptiden worden **AKTIEF** geresorbeerd met een Na^+ -symport en dan door **intracellulaire** peptidasen verder gesplitst tot aminozuren!

Coeliakie: Immunologische respons tegen geabsorbeerde peptiden.

==> abnormale darmmucosa ==> absorptie van niet-gehydrolyseerde eiwitten en polypeptiden.

Voornameijk afbraakproducten van **gluten** (polypeptiden met glutamine en proline) luxeren een ontstekingsreactie van de darmmucosa met verminderde opname van onder andere vetten en vetoplosbare vitamines (A, D, E, K)!!

Absorptie van lipiden:

Vetten ==> afbraak door lipasen ==> vrije vetzuren + glycerol + 2-monoacylglycerol.

Deze afbraakproducten lossen op in micellen van cholesterol, lecithine en galzuren (uit gal).

==> passage door een waterfilm die grenst aan het darmepitheel ==> passage door de lipide-membraan. In de darmepitheelcellen worden van de vetafbraakproducten weer triglyceriden gevormd!!

In de vorm van VLDL (fosfolipiden + apoproteïne + triglyceriden) ==> diffusie naar het bloed.

VLDL-particles hebben het hoogste vetgehalte!! (hoger dan LDL en HDL).

Vettransport vanuit de darm - lipoproteïnen.

Chylomicronen en lipoproteïnen zijn de transportvorm van vetten in het bloed.

Apoproteïnen (als bestanddeel) zorgen voor de hydrofiliteit ==> wateroplosbaar!

- 1) **Chylomicronen:** laagste dichtheid (0,98) ; 1000 - 10000 Å ; 1-2% apoproteïne.
- 2) **VLDL** : dichtheid 0,98-1,006 ; 300 - 800 Å ; meer apoproteïne.
- 3) **LDL** : dichtheid 1,006-1,063 ; 200 - 300 Å ; nog meer apoproteïne.
- 4) **HDL** : dichtheid 1,063-1,21 ; <200 Å ; 60% apoproteïne.

Synthese van chylomicronen en lipoproteïnen:

Apoproteïne wordt gevormd door ribosomen in RER ==> geïncorporeerd in het lipoproteïne in SER. In Golgi-complex worden er koolhydraatbestanddelen aan toegevoegd.

Ze komen vrij uit darmepitheel- en levercellen door “omgekeerde pinocytose”.

Voor vorming van chylomicronen en VLDL is **apoproteïne B** essentieel!!

Ziekte van Bassen-Kornzweig: Apoproteïne B-deficiëntie.

==> a-lipoproteïnaemie en vetdruppelaccumulatie in lever en darmwand!

Katabolisme van chylomicronen en lipoproteïnen:

Chylomicronen verdwijnen weer snel uit het bloed (enkele uren).

VLDL, LDL en HDL zijn permanent aanwezig!

Chylomicronen en VLDL liggen met hun eiwitketen “afgemeerd” aan endotheelcellen of aan vetcellen.

==> inwerking van **lipoproteïne-lipase** ==> steeds meer triacylglycerolen worden afgebroken, totdat LDL overblijft als eindproduct!

Het ontstane LDL kan de circulatie alleen verlaten bij binding aan specifieke receptoren aan het celoppervlak van **lever, fibroblasten, lymfocyten en gladde spiercellen.**

Deficiëntie van die LDL-receptoren ==> verhoogd serum-cholesterol!

Opname van LDL-cholesterol in de cellen REMT cholesterolsynthese.

HMG-CoA-reductase remmers: ==> verlagen de intracellulaire cholesterolspiegels.

==> stimuleert biosynthese van de LDL-receptoren.

Cholesteroltransport vindt plaats door:

-LDL: van lever naar perifere cellen.

-HDL: van de cellen terug naar de lever.

Voor de vorming van HDL-cholesterol is **apoproteïne A** essentieel!!

Tangier-ziekte: Apoproteïne-A-deficiëntie ==> Géén HDL!

==> laag plasma-cholesterol

==> cholesterol-afzettingen in alle reticulo-endotheliale cellen.

DUS HDL vangt cholesterol weg uit de perifere weefsels!!

LCAT = Lecithine-Cholesterol-AcylTransferase.

Cholesterol + Lecithine \Rightarrow cholesterol-ester + lysolecithine.

LCAT verestert vnl cholesterol uit HDL's.

HDL is een passief vervoermiddel voor cholesterol. Hoe hoger het HDL-gehalte in plasma, des te lager het risico op hart- en vaatziekten!

Verterings- en Absorptie ziekten.

Verteringsziekten:

1) Coeliakie:

Intolerantie voor gliadine (tarwe- en rogge-eiwit).

==> geeft door malabsorptie Veel vette stinkende diarree (steatorroe).

De faeces is waterig door tevens gestoorde water- en elektrolytenabsorptie.

2) Lactasedeficiëntie:

Malabsorptie van lactose kan leiden tot osmotische diarree ==> geef lactose-vrije voeding.

Absorptieziekten:

Chloride-diarree:

Verstoorde chloride-absorptie en géén $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -uitwisseling.

Geeft veel waterige diarree (met name in Finland).

Glucose-Galactose malabsorptie:

Ontbrekend glucose- en galactose carriëriewit.

==> verstoorde gluc-gal-absorptie in de darm.

==> verstoorde glucose terugresorptie in de nier (==> diabetes mellitus).

Hartnup ziekte:

Verstoord transport van neutrale aminozuren in darm en nieren.

==> verminderde absorptie in de darm en verhoogde uitscheiding in de nieren.

==> Tryptofaan-tekort ==> nicotinamide-deficiëntie ==> cerebellaire ataxie.

Niet geresorbeerde tryprofaan wordt in de darm omgezet in **indool** en **skatool** (typische geur).

Bij verrotting en vertering in de darm ontstaat onder meer ammoniak. Dit wordt opgenomen in de portale circulatie en in de lever direct gedetoxificeerd tot **Ureum**.

Normaal is de ammoniakconcentratie in het bloed vrijwel NUL. Bij leverinsufficiëntie kan een stijgende ammoniakspiegel na een eiwitrijk dieet leiden tot een **hepatisch coma!**

GUYTON PHYSIOLOGY

Algemene principes van Gastrointestinale Motiliteit.

De spierlagen van de tractus digestivus (muscularis mucosae en muscularis propria) zijn allen van het gladde type. Tussen de spiervezels komen veel "gap-junctions" voor: **syncytium!!** Zo kan zelfs (lang niet altijd) excitatie op een punt tot contractie van de gehele darmwand leiden! De darmmotiliteit is in grote mate afhankelijk van de **rustpotentiaal** van de cellen. De elektrische activiteit van de gladde spiercellen bestaat uit:

- 1) **Slow waves:** -veroorzaken ritmische Na^+ -influxen in de gladde spiercellen.
-lage intensiteit (5-15 mV). Frequentie 3/min (maag) en 12/min (duodenum).
Behalve in de maag(3x) leiden slow waves NIET tot spiercontractie!!
- 2) **Spike-potentials:** Zijn echte actiepotentialen die ontstaan als de rustpotentiaal boven de -40 mV komt, dus tijdens een slow wave!! ==> Ca^{2+} -influx!

In een zenuwcel: Actiepotentiaal door snelle Na^+ -influx door de Na^+ -kanalen.

In de darm: Actiepotentiaal door snelle Ca^{2+} -influx en in mindere mate Na^+ -influx!

Depolariserend effect op darmmusculatuur: -rek van de spier

-stimulatie door Acetylcholine (parasympathicus)

-stimulatie door gastrointestinale hormonen.

Hyperpolariserend effect op darmmusculatuur: -(Nor)adrenaline.

-sympathicusstimulatie.

Neurale regulatie van gastrointestinale activiteit:

Het intrinsieke zenuwstelsel van het maagdarmkanaal strekt zich uit van oesophagus tot anus.

Bestaat uit twee plexussen:

- 1) **Plexus myentericus** (van Auerbach): tussen longitudinale en circulaire spierlaag.
Reguleert vnl de darmmotiliteit.
- 2) **Plexus submucosus** (van Meissner): in de submucosa. Reguleert voornamelijk de lokale secretie en bloedstroom.

De twee plexussen kunnen beide autonoom functioneren, maar worden wel geactiveerd en geïnhibeerd door respectievelijk het parasympathische en sympathische zenuwstelsel.

De plexus myentericus ligt als een ketting van neuronen langs de hele Tr.Digestivus. Heeft ook laterale uitlopers naar de plexus submucosus!

Stimulatie van de plexus myentericus ==>: -verhoogde tonus van de darmwand.

-verhoogde intensiteit van de contracties.

-iets verhoogde frequentie van de contracties.

-verhoogde geleidingssnelheid langs darmwand.

Neurotransmitters van de intrinsieke plexussen:

Naast vele anderen (!) zijn de bekendsten: -Acetylcholine (excitatoir)

-Noradrenaline (inhibitoir).

Parasympathische innervatie:

FUit het craniale deel: *N.vagus* ==> oesophagus, maag, pancreas, minder naar de darmen.

FVan S2-S4 ==> voornamelijk de tweede helft van het colon!

De postganglionaire parasymphathische vezels liggen in de intrinsieke plexussen.

Symphathische innervatie:

Symphathische vezels naar het maagdarmkanaal zijn afkomstig van T5-L2. Deze vezels synapteren in de grensstrengen (ganglia) ==> postganglionaire symphathische vezels eindigen in het gehele maagdarmkanaal!! Heeft een REMMEND effect op de Tr.Digestivus!

Gastrointestinale reflexen:

- 1) Reflexen binnen het intrinsieke enterische zenuwstelsel (secretie, peristaltiek).
- 2) Reflexen van Tr.Digestivus naar grensstreng en terug. Voor grotere afstanden zoals:
(**Gastrocolische reflex:** prikkeling van de maag ==> lediging van het colon.
(**Enterogastrische reflex:** prikkeling van de darm/colon ==> remming van de maagmotiliteit en maagsecretie.
(**Colo-ileacale reflex:** Prikkeling van het colon ==> remt lediging van ileum in het colon.
- 3) Reflexen van Tr.Digestivus naar ruggemerg/hersenstam en terug:
 - prikkeling van maag/duodenum ==> verhoogde motiliteit/secretie van maag/duodenum.
 - pijnprikkeling ==> inhibitie van de gehele Tr.Digestivus (paralytische ileus).
 - Defaecatiereflex: Krachtige colorectale en abdominale contracties.

Hormonale regulatie van de gastrointestinale motiliteit:

Cholecystokinine: Productie in duodenum en jejunum als reactie op **vetten!**

==> geeft contractie van de galblaas ==> emulgatie.

==> remt de maagmotiliteit.

Secretine: Productie in duodenum als reactie op **zuur!**

==> remt een beetje de motiliteit van het gehele maagdarmkanaal.

==> stimuleert HCO_3^- -secretie van de pancreas ==> neutralisatie.

GIP: Gastro-Intestinal Peptide. Productie in jejunum als reactie op **aminozuren!**

==> remt de gastrointestinale motiliteit.

Typen van beweging van de Tr.Digestivus:

- 1) **Peristaltiek:** Voortstuwende beweging doordat de muscularis een syncytium is! De stimulus voor een peristaltische golf is rek van de darmwand! De plexus myentericus is bij de peristaltiek belangrijk; dilatatie van het distale darmsegment!
- 2) **Mixbeweging:** Door zowel peristaltiek als muscularis mucosae.

Gastrointestinale bloedvoorziening; splanchnische circulatie:

Alle veneuze afvoer van maagdarmkanaal, milt en pancreas komt via de Vena Portae de lever binnen!

Bij hoge darmactiviteit is de bloedstroom verachtvoudigd!! Dit wordt o.a. veroorzaakt door:

- vasodilatoir effect van **CCK, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), gastrine en secretine.**
- Secretie door de gastrointestinale wand van **kallidine en bradykinine.**
- metabole autoregulatie (pO_2^-).

De arteriële aanvoer en de veneuze afvoer in de villi zijn in richting tegengesteld aan elkaar ==> **countercurrent bloodflow** ==> shunting van zuurstof al laag in de villus ==> de top van de villus is relatief het slechtst van bloed voorzien!

Transport and Mixing of Food in the Alimentary Tract.

De meeste kauwspieren (M.masseter) worden geïnnerveerd door de *N.trigeminus* (V). Ritmische kauwbewegingen worden geïnitieerd door de reticulare formatie (vlakbij de smaakcentra).

Kauwreflex: Bolus in mond ==> relaxatie van de kauwspieren ==> spierreflex ==> contractie van de kauwspieren ==> compressie van de bolus ==> verhoogde orale druk ==> reflectoire relaxatie van de kauwspieren, etc.

Functie van kauwen: -oppervlaktevergroting voor enzymwerking.

-breken van onverteerbare cellulosemembraan bij rouwe groenten/fruit.

Slikken:

Indeling in: 1) willekeurig stadium

2) Pharyngeaal stadium

3) Oesophageaal stadium.

In het willekeurige stadium wordt de bolus door de tong in de pharynx geduwd. Rond de pharynxopening liggen slikreceptoren ==> induceren via de hersenstam een aantal automatische pharyngeale spiercontracties: -sluiting van de trachea met de epiglottis.

-opening van de oesophagus.

-peristaltische contractiegolf vanuit de pharynx.

Het slikcentrum is gelegen in de medulla oblongata ==> impulsen naar *Nn V, IX, X, XII*.

Het slikken duurt ±2 seconden. Tijdens de slikreflex remt het slikcentrum het ademhalingscentrum om aspiratie te voorkomen!

Oesophageale stadium:

-Primaire peristaltische golf: voortzetting van de golf die begon in de pharynx.

-Secundaire peristaltische golf: geluxeerd door rek van de oesophagus.

Receptieve relaxatie = aan een peristaltische contractie gaat een relaxatiegolf vooraf.

De Lower Oesophageal Sphincter is normaal gesloten, maar opent agv receptieve relaxatie!

Fysiologische wordt oesophagusreflux voorkomen door:

1) De onderste oesophagussphincter.

2) Laatste stukje van de oesophagus ligt net onder het diafragma ==> klepmechanisme bij verhoging van de intra-abdominale druk.

Motorische functies van de maag:

1) Opslag van voedsel.

Als voedsel de maag binnenkomt ==> vasovagale reflex ==> relaxatie van de maagwand.

2) Mixen van voedsel met de verteringsenzymen en maaglediging.

Vanuit het corpus van de maag wordt een **basaal elektrisch ritme** gegenereerd. Geeft iedere 15-20 seconden (3/min) een contractie. Dit basale ritme leidt uitsluitend in de maag (!!) tot daadwerkelijke contracties!

Bij peristaltische contractie van het antrum contraheert ook de pylorus ==> slechts een fractie van de "antruminhoud" komt in het duodenum terecht. De rest botst tegen de

pyloruswand en wordt door de antrumcontractiering weer terug in het corpus geknepen; een zeer belangrijk mixmechanisme!

Doordat de pylorus-tonus hoog is, wordt per contractie slechts een beetje voedsel in het duodenum geperst. Daarbij voorkomt de pylorus dat nog onvoldoende gemixt en dus grotere brokken voedsel de maag verlaten!

Maaglediging wordt gereguleerd door:

- 1) Maag-factoren: -rek van de maagwand ==> plexus myentericus ==> contractie.
-**gastrine** ==> stimuleert maagsecretie en maagcontractie.
- 2) Duodenum-factoren: -**enterogastrische reflex**; vulling van het duodenum remt neuraal de maaglediging. Is veel sterker dan de "maag-effecten"!
-hormonale factoren (CCK).

Factoren in het duodenum die de enterogastrische reflex beïnvloeden zijn:

- a) Rek van de darmwand (-).
- b) Prikkeling van de darmmucosa (-).
- c) pH van de duodenale chymus (-).
- d) Osmolariteit van de duodenale chymus (-).
- e) Afbraakprodukten van eiwitten / vetten in het duodenum (-).

Hormonale factoren van het duodenum; vnl geluxeerd door vetten:

- CCK: Remt maaglediging. Is een competitieve antagonist van gastrine!
- Secretine: Remt de gastrointestinale motiliteit (geluxeerd door zuur).

Beweging van de Dunne Darm:

Mixing Contractions:

Rek van de darmwand ==> concentrische contractie van dat darmsegment (1 cm).

Maximale frequentie van de segmentale contracties is afhankelijk van de frequentie van de **slow waves** (Basaal Elektrisch Ritme) van de darmwand (12 per minuut!!).

Zonder achtergrond-excitatie door de plexus myentericus zijn de contracties van de slow waves NIET effectief!

Propulsive contractions:

Een peristaltische contractiegolf heeft een snelheid van $\pm 0,5-2,0$ cm/sec. Meestal dooft zo'n peristaltische golf uit na 3-5 cm. ==> netto beweegt chymus met een snelheid van 1 cm/min door de dunne darm!

Hormonen die de motiliteit en secretie van de dunne darm stimuleren zijn **gastrine, CCK, insuline en serotonine!**

Peristaltic rush: Is een zeer snelle heftige peristaltiek door irritatie van de darmmucosa (infectie). Wordt vnl gereguleerd via de hersenstam. De peristaltische contractiegolven kunnen dan minuten aanhouden, over de gehele dunne darm!

Distaal, op de ileocolische overgang ligt een **ileocoecale sfincter**.

==> voorkomt terugvloed van colon-inhoud terug naar de dunne darm. De "lippen" van het ileum prominieren in het coecum ==> klepfunctie bij hoge druk in het coecum.

Ook is de muscularis op de ileocoecale overgang verdikt!

Feedback: Rek van het coecum ==> constrictie van de ileocoecale sfincter.
==> remming van de peristaltiek in het ileum.

Beweging van het Colon:

Proximale colon: vnl absorptie van water en elektrolyten.

Distale colon: vnl opslag van faeces totdat het kan worden uitgescheten.

Colon heeft ook mixende en peristaltische bewegingen (zij het minder!):

Segmentale contracties op een afstand van 2,5 cm van elkaar zijn krachtig. De niet-actieve tussenliggende “zakken” worden **haustrae** genoemd. Deze kunnen echter ook contraheren.

Taenia coli: Oorspronkelijk de longitudinale spierlaag. Nu 3 longitudinale banden.

Mass movements:

Een contractie loopt met hoge snelheid vanaf halverwege het colon transversum naar distaal. Ook de haustrae contraheren mee ==> 30 seconden contractie; 2-3 minuten rust; volgende contractie.

Zo wordt in 10-30 minuten de bolus in het rectum geperst ==> “ik moet schijten!”.

Mass-movements worden vnl geluxeerd na een maaltijd. Facilitatie vindt plaats door:

1) **Gastrocolische reflex:** voedsel in de maag ==> mass-movement.

2) **Duodenocolische reflex:** voedsel in duodenum ==> mass-movement.

Meestal is het rectum LEEG!!

M.sphincter ani internus: verdikking van de circulaire laag van de muscularis.

M.sphincter ani externus: dwarsgestreept spierweefsel, gelegen om de internus en distaal daarvan. Is willekeurig, geïnnerveerd door de *N.pudendus*.

Defaecatiereflexen:

L Intrinsieke reflex:

Rek van de rectumwand ==> via plexus myentericus ==> constrictie van colon descendens, sigmoïd en rectum.

==> verhoogde druk op M.sphincter ani internus ==> relaxatie.

==> vrije wil ==> relaxatie M.sphincter ani externus ==> defaecatie.

L Parasympathische reflex:

Rek van de rectumwand ==> via de sacrale plexus wordt de plexus myentericus sterk geïntensiveerd ==> veel krachtiger!

Kan het colon in één keer ledigen vanaf de flexura lienalis totaan de anus!!

Secretory Functions of the Alimentary Tract.

Algemene principes van gastrointestinale secretie:

- Goblet-cells:** geïsoleerde slijmsecernerende cel (slijmbekercel).
- Crypten van Lieberkuhn:** invaginaties van epitheel tussen de villi in.
- Tubulaire klieren:** Zuur of pepsinogeen secernerende klieren in de maag.
- Complexe klieren:** met acini en afvoerbuizen. Liggen buiten de maagdarmwand.
Bijvoorbeeld speekselklieren, pancreas en lever!

Parasympathische stimulatie ==> secretie -.

Sympathische stimulatie ==> klein beetje verhoogde secretie (verhoogde celactiviteit)
==> vasoconstrictie rond kliertjes ==> verminderde secretie!!

De secretie gaat als volgt in zijn werk:

- 1) Stimulatie van de plexus submucosus ==> actief Cl⁻-transport de cel in (basaal).
- 2) Celinhoud wordt negatief ==> positieve ionen volgen passief.
- 3) Osmotische waarde van de cel - ==> cel zwelt.
- 4) Celzwellen ==> cel lekt z'n secreet in het maag/darm lumen.

Speekselsecretie:

Speekselklieren: Gl.parotis ; Gl.submandibularis ; Gl.sublingualis.

Twee typen van speekselsecreten:

- 1) **Sereus:** bevat ptyaline (α -amylase) ==> voor zetmeelvertering.
- 2) **Muceus:** bevat mucine ==> lubricatie en oppervlaktebescherming.

Glandula parotis is uitsluitend sereus!!

Glandula sublingualis en submandibularis zijn gemengd sereus en muceus!

Glandulae buccales (kleine kliertjes in mucosa) zijn uitsluitend muceus!

Neuronale regulatie van speekselsecretie:

Nuclei salivatorii superior en inferior liggen in de hersenstam (zijn parasympatisch).

Worden gestimuleerd door: -smaakprikkelers (vnl zuur)

- tactiele stimulatie van tong, kaak, wang, pharynx.
- hogere hersenfuncties (reuk, fantasie).

OESOPHAGEALE SECRETIE IS UITSLUITEND MUCEUS!!

Maagsecretie:

Langs de GEHELE maagwand liggen **slijmnapcellen (géén Goblet-cellen!)**. Produceren een dik mucus. Daarnaast komen in de maagwand nog een tweetal tubulaire klieren voor:

- 1) in corpus en fundus: -**wandcellen** (productie van Hcl en intrinsic factor).
-**hoofdcellen** (productie van pepsinogeen).
- 2) in antrum: - **G-cellen** (productie van Gastrine).

Regulatie van maagsecretie; neuraal en hormonaal:

Directe stimulatie van maagklieren door: -acetylcholine

- gastrine (stimuleert vnl zuursecretie)
- secretine (stimuleert vnl zuursecretie).

Vagovagale reflex: Prikkeling van de maagwand ==> hersenstam ==> N.vagus ==> maag.

Korte reflexen: uitsluitend in het intrinsieke zenuwstelsel.

Gastrineproductie ==> stimulatie van de wandcellen ==> zuursecretie.

Ook **histamine** (aminozuurderivaat) stimuleert de wandcellen tot zuursecretie.

Ach + gastrine + histamine tesamen geven een effectieve maagsecretie!!

Pepsinogeensecretie vindt plaats onder invloed van:

- 1) *N.vagus* ==> Acetylcholine ==> hoofdcellen ==> pepsinogeensecretie.
 - 2) Zure pH in de maag ==> intrinsieke reflex ==> pepsinogeensecretie -.
- Als de maag-pH < 3,0 wordt de maagsecretie geblokkeerd (negatieve feedback).

Pancreassecretie:

Pancreassap bevat:- enzymen voor vertering van zowel eiwitten, koolhydraten als vetten!

- veel HCO_3^- om chymus te neutraliseren.

"**Trypsine, chymotrypsine:** splitsen eiwitten tot kleinere peptiden, nog niet tot aminozuren!

"**Carboxypolypeptidase:** splitst de kleinere peptiden in aminozuren!

"**Pancreas-amylase:** hydrolyseert zetmeel, glycogeen en andere koolhydraten.

"**Lipase, cholesterol esterase, fosfolipase:** splitsen vetten in glycerol en FFA.

In de pancreas zelf zijn de enzymen nog onwerkzaam in de vorm van Trypsinogeen, Chymotrypsinogeen en Procarboxypolypeptidase.

De enzymproducerende cellen produceren ook **Trypsin-inhibitor:** voorkomt omzetting van trypsinogeen in de pancreas zelf ==> beschermt tegen autolyse!

Regulatie van pancreassecretie:

Pancreassecretie wordt gestimuleerd door:

-Acetylcholine: stimuleert m.n. enzymsecretie.

-CCK: stimuleert m.n. enzymsecretie.

-Secretine: stimuleert m.n. HCO₃⁻ en watersecretie ==> voornamelijk o.i.v. secretine worden grote hoeveelheden pancreassap uitgescheiden!

Neutralisering van chymus ==> blokkade van effectiviteit maagenzymen (pepsine)

==> aktivatie van effectiviteit pancreasenzymen

==> bescherming van de duodenumwand.

Galsecretie door de Lever:

Galproductie = 600 - 1200 ml per dag! Bestanddelen van gal zijn:

- 1) **galzuren:** -emulgatie van vetten ==> oppervlaktevergroting voor lipase.
-helpen bij absorptie van afbraakproducten van vetten over de membraan.
- 2) **Alfvalproducten:** bilirubine en overschotten aan cholesterol en lecithine.
- 3) **Veel HCO₃⁻ en water:** O.i.v. secretine!!!

In de galblaas wordt gal geconcentreerd door resorptie van water via de galblaasmucosa. De concentratiefactor kan oplopen tot 20 !

Aanwezigheid van vetten in het duodenum ==> Cholecystokinine-secretie. Dit heeft tot gevolg: 1) Contractie van de galblaas.

2) relaxatie van de sfincter Oddi.

Effectieve opening van de Sfincter Oddi wordt bereikt door:

- CCK
- Peristaltische contractiegolf over de galgang richting het duodenum.
- Relaxatiefase in de peristaltiek van het duodenum (=belangrijkst!!).

Secretie van de Dunne Darm:

De **klieren van Brunner** liggen tussen de pylorus en de papil van Vater in het duodenum. Ze secretieren alkalisch slijm o.i.v: - taktiele en irriterende stimuli aan de duodenummucosa.

- *N.vagus* stimulatie (acetylcholine).
- Secretine.

==> beschermen de duodenumwand tegen het zure chymus uit de maag.

De **krypten van Lieberkuhn** liggen tussen de villi in. Ze bevatten:

- **Goblet-cells:** mucussecretie (weinig).
- **enterocyten:** secretie van VEEL (1800 ml/dag) water en elektrolyten met een alkalische pH (7,5-8,0). Dit secreet wordt voor een groot deel weer geresorbeerd in de villi.

De enterocyten bevatten (maar secretieren niet!!): -peptidasen
-disaccharidasen
-lipasen.

De mucosa van de dunne darm heeft een razendsnelle turnover!

Secretie van het colon:

Het colon heeft GEEN villi, maar wel VEEL krypten van Lieberkuhn!!

==> voornamelijk mucussecretie en geen enzymsecretie.

Bij irritatie van de colonmucosa (enteritis) ==> wel veel water- en elektrolytensecretie naast de mucussecretie ==> Diarree!

Histologie Hoofdstuk 16.

De Mondholte:

Verschillende epitheliale bekledingen van de mondholte:

- 1) **Parakeratotisch epitheel** (niet verhoornend plaveiselepitheel). Deze cellen zijn niet verhoornend, maar produceren wel degelijk keratine! Bedekking van het mondslijmvlies.
- 2) **Orthokeratotisch epitheel** (wel verhoornend plaveiselepitheel).
Bekleding van gingiva en palatum durum.

Het epitheel onder de tong en van de mondbodem is het dunst. Sublinguale medicijntoediening geeft directe opname in de circulatie!

In het palatum durum en gingiva is het epitheel met dicht bindweefsel verbonden met het periost van boven- en onderkaak.

De tong:

Bestaat uit dwarsgestreept spierweefsel met mucoze en sereuze klieren. De spiervezels zijn vertakt. De tongspier is bekleed door slijmvlies:

- Bovenzijde: Papillen (voor) en lymffollikels (achter).
- Onderzijde: Glad slijmvlies.

De papillen zijn te onderscheiden in:

- a. **Papillae filiformes**: Puntige bindweefselkern, bekleed met parakeratotisch epitheel. Geeft de tong een ruw oppervlak.
- b. **Papillae fungiformes**: Smalle steel, breed bovineinde. Dragen smaakpapillen.
- c. **Papillae circumvallatae**: Steken het meest bovenuit. Liggen rond de sulcus terminalis.
==> in de circulaire groeve monden **kliertjes van Von Ebner**
uit. Dit zijn sereuze kliertjes, die de smaakgroeve schoonspoelen.

De pharynx:

Is bekleed met parakeratotisch epitheel. Ook de lymfatische ring van Waldeyer.

Het gebit en bijbehorende structuren:

Klinische kroon = het gedeelte van de tand dat boven de gingiva uitsteekt.

Anatomische kroon = gedeelte van de tand dat bedekt is met glazuur.

Tandhals = overgang tussen kroon en wortel.

Tandalveole = een holte in het kaakbeen waarin de tand met zijn wortel vastzit.

Normaal hecht het epitheel van de gingiva zich aan de tandhals bij de glazuurgrens.

Bouw van de tand:

- **Pulpa**: Kern van losmazig(!) bindweefsel, centraal in de tand.
- Harde element: **-dentine** (tandbeen): Over de gehele tandlengte
- glazuur** (email): Alleen de anatomische kroon
- cement**: Tussen dentine en de tandalveolus.

Foramen apicale = opening in de wortelpunt waar pulpa overgaat in omliggend bindweefsel
==> dit omliggende bindweefsel is het **wortelvlies!**

Parodontaal ligament = wortelvlies: hechting van de wortel aan de alveole.

Het dentine wordt gesynthetiseerd door **odontoblasten**. Deze liggen op de grens van pulpa en dentine. Odontoblastuitlopers lopen door het dentine naar perifeer ==> dentinekanaaltjes blijven over. Door deze dentinekanaaltjes lopen zenuwvezels ==> zeer gevoelig voor allerlei stimuli (temperatuur, zuur, traumata) ==> pijn!!

In tegenstelling tot bot kan dentine blijven bestaan na vernietiging van de odontoblasten!!

Het glazuur is het hardste bestanddeel van het lichaam! ==> 97% hydroxy-apatiet
==> 3% organisch materiaal.

Wordt gevormd door ameloblasten.

In de kristallen kan bij hydroxy-apatiet een OH-groep vervangen worden door een F-ion. Dit geeft een zeer stabiel kristal (daarom fluoride in tandpasta!).

Pulpa is losmazig bindweefsel. De dunne collagene vezels liggen in alle richtingen. In de pulpa vertakken zich de bloedvaten, lymfvaten en zenuwen die door het foramen apical naar binnen treden. Pulpa wordt bekleed door odontoblasten.

Het parodontium bestaat van binnen naar buiten uit:

- 1) Cement: lijkt sterk op bot, maar bestaat niet uit osteonen. Afgezet door fibroblasten in wortelvlies.
- 2) Wortelvlies (parodontaal ligament). Vormt cement. Bevat zeer veel bloedvaten. Heeft een hoge turnover ==> gevoelig voor vitamine C deficiëntie.
- 3) Alveolair bot: is dynamisch ==> kan veranderen onder drukbelasting (beugels).
- 4) Gingiva: Orthokeratotisch meerlagig plaveiselepitheel. Vast gehecht aan periost.
Sulcus gingivalis = groeve tussen aanhechting van de gingiva en uiteinde van gingiva. Is een groeve, gevoelig voor bacteriële aantasting.

Algemene Bouw van het Eigenlijke Darmkanaal:

Het gehele maagdarmkanaal heeft een universeel bouwpatroon:

- 1) Mucosa: -epitheel
-lamina propria
-tunica muscularis mucosae
- 2) Submucosa: -veel bloed-/lymfvaten en de **plexus van Meissner**.
- 3) Muscularis propria: -binnenste dikke circulaire spierlaag
-**Plexus van Auerbach**
-buitenste dunne longitudinale spierlaag
- 4) Serosa: mesotheel, de begrenzing tussen darm en peritoneaalholte.

Pas NA de pylorus krijgt de mucosa **villi!!** Al weer minder in het ileum en ze ontbreken in het colon. Functies van het epitheel:

- Selectief permeabele membraan tussen weefsels en buitenwereld.
- Transport en vertering (enzymproductie) van voedsel.
- Resorptie van verteringsprodukten.
- Productie van hormonale factoren.
- Immuniteit (plasmacellen in de lamina propria secerner IgA!).

Bij het voorkomen van een scherp voorwerp in de darm (visgraat) ==> reflectoire contractie van de **muscularis mucosae** (via de plexus submucosus) ==> bescherming tegen perforatie! De **muscularis propria** heeft een knedende en voortstuwende functie. Coördinatie vindt plaats door de plexus myentericus (Auerbach). Parasympatische innervatie.

De Oesophagus:

Het epitheel is **parakeratotisch meerlagig plaveiselpeitheel** (als in de mond).

Muscularis externa: -bovenste 2/3 deel = Dwarsgestreept spierweefsel!

-onderste 1/3 deel = Glad spierweefsel!

Twee soorten slijmproducerende klieren in de oesophagus zijn

- 1) **Glandulae propriae:** In de submucosa ==> afvoergangen dringen door de muscularis mucosae heen. Meer in bovenste helft.
- 2) **Oesophagus-cardia klieren:** In lamina propria. Korte afvoergang. Bevat ook wandcellen!

De Maag:

De spijsbrok (bolus) wordt vermengd met maagsecreten ==> **chymus**.

Rugae zijn plooien in het maagslijmvlies in niet-uitgerekte toestand. Kunnen verstrijken.

Aeria gastricae: zijn NIET-verstrijkbare plooien, ook niet in uitgerekte toestand!

De groeven (**foveolae gastricae**) bestaan uit éénlagig cilinderepitheel. Bevatten veel **slijmnapcellen** ==> slijmproductie ter bescherming tegen het agressieve maagsap.

Indeling van de maag naar aard van de klieren die in de foveolae uitmonden:

- 1) **Cardia:** Rond de uitmonding van de oesophagus. Bevat kliercellen van de oesophagus (muceus) en een enkele wandcel.
- 2) **Corpus:** -ongedifferentieerde cellen ==> grote mitotische activiteit ==> bescherming.
 - muceuze halscellen in de hals van de klierbuis: koolhydraatproductie.
 - wandcellen:** Secretie van **Hcl** en **Intrinsic factor**.
 - Hoofdcellen:** Secretie van **Pepsinogeen** en **lipase**.
 - Argentaffiene cellen: entero-endocriene werking.
- 3) **Pylorus:** Muceuze cellen en **G-cellen:** gastrine zet de corpusklieren aan tot secretie!

De muscularis externa van de maag bestaat van buiten naar binnen uit een longitudinale, een circulaire EN een diagonale laag! De circulaire (middelste) laag verdikt zich distaal tot de **sphincter pylori!**

In het halsgedeelte van de klieren liggen de ongedifferentieerde cellen, waarvan de dochtercellen opschuiven in twee richtingen:

- 1) Naar maagoppervlak ==> slijmnapcellen en epitheelcellen (eenlagig cilinderepitheel).
- 2) Naar basaal ==> muceuze halscellen, zymogene hoofdcellen en wandcellen!

De Dunne Darm:

Driedeling in duodenum, jejunum en ileum.

Oppervlaktevergroting van het darmoppervlak komt tot stand door:

- 1) **Plicae circulares van Kerckring:** halvemaanvormige plooien van mucosa + submucosa.
Komen in gehele dunne darm voor, vnl jejunum!
- 2) **Villi** (darmvlokken): uitstulpingen van het epitheel + lamina propria.
- 3) **Microvilli:** brush-border.

Tussen de villi liggen de **Krypten van Lieberkühn** ==> nieuwvorming van cellen van het darmepitheel. De gemiddelde levensduur van een darmcel is slechts 2-4 dagen!

Bij voedingsdeficiëntie of bestraling van darmweefsel ==> villusatrofie ==> malabsorptie!

Enterocyt: resorberende cel. Cilindrisch epitheel met microvilli. In de glycocalyx steken enzymen naar het lumen uit; **disaccharidasen en dipeptidasen!**

Goblet-cells: Slijmbekercellen tussen de enterocyten. Produceren glucoproteïnen.

Paneth-cells: productie van lysozym (bactericide)!

M-cellen zijn lymfoïde cellen die deel uitmaken van de **Platen van Peyer**.

ALLEEN in het duodenum (!!) liggen in de submucosa de **klieren van Brunner**. Dit zijn klieren die een alkalisch glycoproteïne in het darmlumen uitscheiden ==> neutraliseren de uit de maag afkomstige zure chymus! Het pH-optimum van pancreasenzymen is alkalisch.

Brunnerklieren secerner ook **urogastron:** remt zuursecretie van de maag!

Vaatvoorziening van de dunne darm:

Aa.mesenterica ==> vanuit het mesenterium door de muscularis externa heen ==> dan uitgebreide vertakkingen in de submucosa ==> naar lamina propria ==> villi ==> capillair netwerk ==> venulen terug naar de submucosa ==> veneuze plexus.

Regionale verschillen in de dunne darm:

Duodenum kan direct worden herkend aan de klieren van Brunner!

Alleen in het ileum komen platen van Peyer voor! Deze liggen in de submucosa tegenover de aanhechting van het mesenterium.

	Plicae circulares	Villi	Bijzonderheden
Duodenum	hoog en breed	veel, bladvormig	<u>glandula duodenales v Brunner</u>
Jejunum	Hoog en smal	lang en dun	
Ileum	Laag en breed	kort, diepe crypten	Platen van Peyer

Immunititeit van het darmkanaal:

Met name in de krypten is het darmepitheel NIET volledig afgesloten voor de buitenwereld!
1/4 van het darmslijmvlies bestaat uit **GALT**: Gut Associated Lymphatic Tissue (M-cellen).
Primaire immuunreactie: ==> IgM-productie en IgM-geheugencellen.
==> Ook sIgA-productie ==> naar slijmvliesoppervlak en lumen.

De einddarm:

Einddarm = Coecum met appendix, colon en rectum.

De einddarm heeft GEEN villi!! Bestaat uit eenlagig cilinderepitheel met VEEL krypten!!
2-3 cm boven de anus is gaat het rectum abrupt over in het anale kanaal: meerlagig plaveisel-epitheel.

In het colon is de longitudinale spierlaag gebundeld tot drie dikke bundels: **Taenia coli**.

In de richting van het rectum bevat het colon steeds meer Goblet-cellen.

Colon ==> intensieve waterresorptie.

Appendices epiploicae: tongvormige uitstulpingen van vetweefsel aan weerszijden van de taenia coli. Gevormd door de serosa.

Rectum: ==> GEEN muscularis mucosae meer!

==> Sphincter ani internus = glad spierweefsel (derivaat van muscularis externa).

==> Sphincter ani externus = dwarsgestreept spierweefsel van de bekkenbodem.

Histologie Hoofdstuk 17.

Speekselklieren:

In het mondslimvlies komen zeer veel speekselkliertjes voor. Daarnaast nog drie paar grote:

- 1) Glandula parotis.
- 2) Glandula submandibularis.
- 3) Glandula sublingualis.

Kliertjes van Von Ebner: in de tong, samenhangend met de papilla circumvallatae.

De structuur van een speekselklier:

ØSecretorisch gedeelte: sereuze acinus (smal) of muceuze acinus (wijd).

ØSchakelstuk: Acini komen samen. Bevat koolzuuranhydrase ==> bicarbonaatvorming.

ØSpeekselbuis van **Pfluger**: Is een intralobulaire afvoergang. ALLEEN in speekselklieren!!

ØInterlobulaire afvoergang (waar de intralobulaire afvoergangen op uitkomen).

Specificiteit van de Glandula parotis:

De acini zijn van het SEREUZE type!

De cellen hebben een centrale ronde kern en de acini zijn myo-epitheliaal.

Produceren **amylase**! Plasmacellen in het bindweefsel rond de acini produceren IgA.

Specificiteit van de Glandula submandibularis:

Zowel SEREUZE als MUCEUZE acini! (voornamelijk sereus).

Sereuze acini ==> produceren **amylase** en **lysozym**.

Muceuze acini: basale kern, licht cytoplasma. Produceert **glucoproteïnen**.

Het lumen van muceuze buizen is veel wijder dan van sereuze buizen!!

Specificiteit van de Glandula sublingualis:

Zowel SEREUZE (30%) als MUCEUZE (60%) acini!

De Gl.sublingualis wordt niet door één bindweefselkapsel omgeven, i.t.t. de bovenstaande klieren. Is een verzameling van kleine klieren met afzonderlijke afvoergangen.

Histofysiologie van de speekselklieren:

Aandeel van de klieren in speekselproductie: -submandibularis 70%

-parotis 25%

-sublingualis 5%.

Speeksel maakt voedsel vochtig en glijdbaar. Doormiddel van speekselamylase worden koolhydraten in de mondholte en oesphagus reeds gesplitst in disacchariden. Bij de maag-pH is speekselamylase onwerkzaam!

Het primaire speeksel (begin acini) heeft dezelfde ionensamenstelling als bloed: isotoon!
In de speekselbuizen: -Na^+ -terugresorptie en K^+ -excretie ==> hypotoon!
-Uitwisseling van bicarbonaat tegen Cl^- ==> laag Cl^- -gehalte!

De Pancreas:

Is een combinatieklier: -endocrien (eilandjes van Langerhans (2%))
-exocrien: 84% van het kliervolume.

De pancreas ontstaat uit een versmelting van de ventrale en dorsale pancreasaanleg (uitgroeiingen van de darm) ==> heeft dus twee afvoerbuizen. De ventrale komt uit op de dorsale afvoerbuis, en de dorsale afvoerbuis komt mét de ductus choledochus uit in de papilla duodeni Vateri.

Exocriene pancreas lijkt qua bouw erg op de parotis (samengesteld acinair). Verschillen zijn:

- 1) Ontbreken van speekselklierbuizen van Pfluger.
- 2) Ontbreken van myo-epitheelcellen!
- 3) Voorkomen van “**centro-acinaire cellen**” binnen de zymogene acini!!
==> Productie van alkalische vloeistof waarin de enzymen worden opgelost!

Doordat er geen speekselklierbuizen van Pfluger voorkomen is er geen onderscheid in primair en secundair secreet; het secreet **BLIJFT ISOTOON!!**

De eiwitsecretie in de pancreas gaat razendsnel ==> veel RER en Golgi!

Pancreassecretie is autonoom. Bij niet eten ==> toch secretie!! Overtollig enzym wordt lysosomaal afgebroken en gerecycled (crinofagie).

Excretieproducten van de pancreas:

- Water en ionen.
 - Proënzymen: **trypsinogeen, chymotrypsinogeen, pro-carboxypeptidase.**
 - Enzymen: **Amylase, lipase, ribonuclease (RNA), desoxyribonuclease (DNA).**
- Uitscheiding in de vorm van pro-enzymen beschermt de pancreas tegen auto-digestie.

Regulatie van pancreassecretie door twee hormonen:

- 1) **Secretine:** Stimuleert HCO_3^- -excretie ==> neutralisering van de chymus.
- 2) **Cholecystokinine:** Stimuleert exocytose van zymogeengranula.

De Lever:

Parenchymcellen: Functionele levercellen (hepatocyten).

Kapsel van Glisson: sterk collageen bindweefselkapsel dat de lever omgeeft.

Hilus: in- en uitredeplaats van grote bloedvaten en afvoerende galgangen.

De lever ontvangt bloed uit: -**Vena portae (75%)**
-**Arteria hepatica propria (25%)**

Klieraspecten van de lever:

- Exocriene klier: galproductie (emulgerende galzouten).
- Endocriene klier: productie van o.a. stollingsfactoren en plasma-eiwitten.

De Leverlobulus:

Is de functionele eenheid van de lever. Centraal in de lobulus ligt een vene, waarop de sinusoiden uitmonden en waaromheen de hepatocyten radiaal zijn gerangschikt!

De rand van de lobulus wordt gemarkeerd door een grensplaak; deze bevat bloedvaten en galafvoerbuisjes!

De hepatocyten zijn "bipolair gerangschikt":

- aan de ene zijde gelegen aan de sinusoiden (portaal en A.hepatica bloed).
- aan de andere zijde gelegen aan de galcanaliculi (afvoer van gal).

Zijdelings zijn de hepatocyten stevig aan elkaar gehecht ==> geen uitwisseling mogelijk tussen bloed en gal!

Ruimte van Disse: ruimte tussen celmembranen van het endotheel en het oppervlak van de parenchymcel.

Bloed uit de V.portae naar lever: V.portae ==> diffusie naar de ruimte van Disse. De hepatocyten hebben microvilli die uitsteken in de ruimte van Disse.

In de sinusoidwand komen voor:

•**endothelcellen**

•**cellen van Von Kupffer:** stervormige (opp-) fagocyterende cellen met dikke glycocalyx

•**Fat-storing cells:** Grote vetdruppels in het cytoplasma met lipofiele Vitamine A!!

Hèt lichaamsdepot voor vitamine A!

•**Pitcellen:** Is een Natural Killer cel. Voornamelijk tegen carcinomateuze cellen.

Vascularisatie van de leverlobulus:

PORTAAL SYSTEEM:

V.portae treedt binnen in hilus ==> vertakking ==> interlobulaire venen ==> terminale portale venen. Dan delen inlaatvenen zich op in sinusoidale capillairen ==> doorstromen de lobulus en convergeren naar de vena ventralis (centraal in de lobulus; intralobulair!).

V.centralis ==> V.sublobularis ==> V.hepatica ==> V.cava inferior.

ARTERIELE SYSTEEM:

A.hepatica treedt binnen in hilus ==> vertakking ==> interlobulaire arteriën ==> blijven meelopen met v.portae en galgangen in de portale strengen. Dan 2-ledige vertakking:

- 1) **Peribiliaire plexus:** omgeeft de galgangen.
- 2) Capillairen die UITMONDEN in de sinusoiden!

In de leverlobulus: -bloed (portaal + arterieel) stroomt van perifeer naar centraal!

-gal stroomt van centraal naar perifeer!

Hepatocyten en galcapillairen:

Hepatocyten zijn veelhoekig. Twee of meer zijden staan in contact met een sinusoid in de ruimte van Disse. Andere zijden grenzen aan buurhepatocyten en de tegenoverliggende zijden grenzen aan de galcanaliculi.

Galcapillairen zijn de eerste (blind eindigende) elementen van het galafvoersysteem. Worden gevormd door de aaneenliggende celmembraan van de hepatocyten. De hepatocyten zijn hier sterk met elkaar verbonden (zonula occludentes). Toch is de barrière tussen gal en bloed niet absoluut!!

De sinusoidale membraan van de hepatocyten bevat microvilli die uitsteken in de ruimte van Disse. Het cytoplasma van hepatocyten bevat:

- RER: synthese van plasma-eiwitten, stollingsfactoren, transferrine.
- SER: **glucuronidering of sulfatering van toxinen ==> detoxificatie!!**
- VLDL-particles, glycogeen, lysosomen en peroxisomen.

Histofysiologie van de lever:

Eiwitsynthese:

Onder andere produceert de hepatocyt albumine, stollingseiwitten en transferrine.
Synthese in RER ==> concentratie in Golgi ==> Golgi-vesicle naar celoppervlakte ==> exocytose in de ruimte van Disse ==> naar sinusoid ==> centrale vene ==> vena hepatica!

Vetsynthese:

Gedeeltelijk “de novo” vetsynthese uit koolhydraten in het SER! ==> lipoproteïnebolletjes verlaten via Golgi de hepatocyt.

- VLDL's: Hieruit kunnen weefsels triglyceriden betrekken ==> gaan dan over in LDL.
- HDL: Ook door lever geproduceerd. Kan cholesterol uit de weefsels naar de lever vervoeren!

Galproductie:

Twee hoofdbestanddelen van gal: -Galzuren ==> emulgatie van vetten in het darmlumen
-geconjugeerd bilirubine.

Opslag van metabolieten; stofwisselingsfunctie:

Koolhydraten ==> opslag in de vorm van glycogeen.

Lipiden ==> opslag in de vorm van vetdruppels (Fat-storing cells).

Aminozuren ==> koolhydraten (gluconeogenese) met UREUM als bijproduct!!

Vitamine A-opslag in vetdruppels (Fat-storing cells).

Detoxificatie en inaktivatie:

Ontgiftig in lever door oxidatie, hydroxylering, sulfatering, glucuronidering, methylering.

Normaal zijn hepatocyten zeer traag mitotisch. Bij partiële hepatectomie wordt de mitosesnelheid sterk verhoogd ==> regeneratie totdat het oorspronkelijke volume is bereikt!

HUISARTS-GENEESKUNDE

Epidemiologie van buikklachten:

4,5% van alle klachten bij de huisarts betreffen de Tractus digestivus. De meest voorkomende daarvan is buikpijn, gevolgd door diarree. 2/3 van alle GI-diagnosen omvatten:

- 1) **Akute gastro-enteritis** (24,5%).
- 2) **Irritable Bowel Syndrome** (23,5%).
- 3) **Gastritis** (14,9%).

In de huisartspraktijk komt slechts 2x per jaar een nieuwe maligniteit van de Tr.digestivus voor. Dit is dan meestal een **coloncarcinoom**.

Functionele buikklachten:

Functionele buikklachten: -er is geen organische oorzaak vindbaar (**negatieve criteria**).
-wsch spelen psychosociale factoren een rol (**positieve criteria**).

Positieve criteria die wijzen op het functioneel zijn van de klacht:

- lange voorgeschiedenis van de klacht.
- grote diversiteit aan vage klachten tegelijkertijd, met verschuivende symptoombeelden.
- samengang van klachtenepisodes met stressvolle life-events.

Verskillende functionele klachten zijn:

- glossodynie: pijn in de tong.
- globusgevoel: gevoel een "brok" in de keel te hebben.
- functionele dyspepsie en functionele maagpijn (soms door compulsieve aerofagie).
- Irritable Bowel Syndrome: functionele buikpijn met obstipatie of diarree.
- Proctalgia fugax = krampende pijnaanvallen rond de anus.

Maagklachten:

Maagklachten (pijn in bovenbuik of zuurbranden) wordt in een normale huisartspraktijk 2-3x per week als nieuwe klacht gepresenteerd!

Syndroomdiagnosen zijn: refluxklachten, ulcusklachten, functionele maagklachten.

Een gunstig natuurlijk beloop of symptomatische behandeling maken nadere diagnostiek overbodig.

Meestal eerst proefbehandeling, tenzij alarmsymptomen aanwezig zijn. Pas later aanvullend onderzoek. Alarmsymptomen: hematemesis, passagestoornissen, melaena, braken, gewichtsverlies.

Gastroscopie is sensitief voor kleine ulcera en maligniteiten. Ook is bij gastroscopie het nemen van bipten mogelijk. Indicaties voor gastroscopie:

- Alarmsymptomen
- Ulcusklachten, niet voldoende reagerend op 6-8 weken symptomatische therapie.
- Patiënt > 45 jaar, met voor het eerst maagklachten.

Behandeling van maagklachten:

Vermijd roken en alcohol, koolzuurhoudende dranken, koffie, kruiden, NSAID's!!

Medicatie:

R Bij refluxklachten: - antacida (rennie) of protonpompremmers (Omeprazol).
- Histamine H₂-receptor antagonist (Cimetidine).

R Bij ulcusklachten: Histamine H₂-receptor antagonist (Cimetidine).

R Bij specifieke maagklachten: -antacida
-prokinetica (Domperidon) bij misselijk, opgeblazen gevoel.

Bij ulcus pepticum ==> ga uit van een H.pylori infectie!!!

Bestrijd H.pylori met ==> omeprazol (protonpompremmer)

==> bismuthsubcitraat

==> tetracycline en metronidazol.

Irritable Bowel Syndrome (IBS):

IBS komt voor bij 11-14% van de volwassenen!! Een duidelijke oorzaak is nooit gevonden.

Meerdere hypothesen over de etiologie van IBS zijn:

1) Dieet-factoren:

Vezelrijk dieet ==> verhoogde ontlastingsmassa ==> lagere transit-tijd.

Onderzoek kan niet uitwijzen dat het vezelgehalte in het dieet gecorrleerd is aan IBS.

2) Darmmotiliteit:

Bij IBS lijkt de dunne en dikke darm te hyperreageren op stimuli als medicijnen, stress, distentie en eten ==> pijnklachten.

3) Perceptiestoornis:

Pijnperceptie is beïnvloedbaar door emotie, cultuur, psychosociale situatie, etc.

Bij benzodiazepine-gebruik ==> Serotonine- ==> betere stemming en minder pijn!!

Variaties in perceptie kunnen bijdragen, maar zijn niet DE oorzaak van IBS!

4) Psychologische oorzaak:

Psychologische distress komt bij IBS-patiënten vaker voor dan bij patiënten met een (andere) somatische aandoening. IBS lijkt een goed "excuus" te zijn voor het zoeken van hulp.

IBS-patiënten zijn ook vaker verkouden, etc... ==> tonen meer ziektegedrag.

Therapie voor IBS:

- Positieve diagnose: Niet diagnostiseren per excl. ==> minimaliseer diagnostische tests.

- Eventueel benzodiazepines om pijnperceptie te veranderen.

- Bij diarree: eventueel loperamide.

Bij obstipatie: zemelen of lactulose.

Placebo's geven een response van 40 - 70%!!!

Problematisch alcoholgebruik:

Complicaties van alcoholgebruik op de Tr.Digestivus:

- Lever: steatose, alcoholhepatitis, levercirrose, oesophagusvarices.
- anorexie, gastritis, braken met bloedbijmenging, ulcus pepticum, chronische diarree.
- Plaveiselcelcarcinoom van mondholte, oropharynx, oesophagus.

Diagnostiek van alcoholabusus:

- 1) Anamnese: 4-vragentest volgens CAGE.
- 2) Bloedonderzoek: ==> γ GT, MCV, VD-Tek.

Het moderne voedingsadvies bij Diabetes mellitus:

Totale energie inname: gewichtsreductie bij overgewicht (tegen cardiovasculaire compl.).

Vetten: Vnl onverzadigd vetgebruik (tegen cardiovasculaire complicaties).

Koolhydraten: - Meer samengestelde koolhydraten (zetmeel)
- Veel voedingsvezels (stabiliseren bloedglucose).
- Kristalsuiker mag, maar liever niet opgelost.

Eiwitten: Niet veel ==> verhoogt de kans op nefropathie.

Alkohol: Matig (!) gebruik heeft positief effect op cardiovasculariteit en bloedglucose!!
Remt gluconeogenese ==> kan hypoglycaemie uitlokken!!

INWENDIGE GENEESKUNDE: DE OESOPHAGUS

De oesophagusflora bestaat voornamelijk uit anaerobe en aerobe bacteriën.

Primaire peristaltische contracties: treden op als reactie op een slikactie.

Secundaire peristaltische contracties: reactie op rek vd oesophaguswand bij voedselpassage.

De Lower Esophageal Sphincter genereert een hogere druk dan de intragastrische druk.

Factoren van de L.E.S. die reflux voorkomen: - sphinctertonus.

- lengte van het intra-abdominale segment.

- hoek van His.

Verlaging van de sphincterdruk: vette maaltijd ; chocolade ; pepermunt ; roken en alcohol.

Anticholinergica ; β -sympathicomimetica ; secretine ; CCK.

Verhoging van de sphincterdruk: gastrine ; acetylcholine ; α -sympathicomimetica.

Onderzoek van de oesophagus:

ü Röntgenonderzoek: vorm slokdarm, peristaltiek, reflux van maaginhoud.

ü Endoscopie: inspectie van mucosa (olceratie, tumoren, cardio-oesophageale overgang).

ü 24-uurs pH-registratie: Normaal is <6% van de 24 uur de pH < 4. Uitvoeren bij duidelijke refluxklachten zonder endoscopische afwijkingen.

ü Oesophagusmanometrie: Drukregistratie in oesophagus en de bovenste en onderste sphincters ==> registratie van motiliteitsstoornissen.

Ziekten van de Oesophagus:

Twee vormen van Hiatus Hernia oesophagei:

1) **Sliding hiatus hernia:** oesophagus + deel van de maag glijdt door de hiatus oesophagei naar de thoraxholte. Geeft reflux- of mechanische klachten.

2) **Rolling hiatus hernia:** (para-oesophageale hernia). De maagfundus komt langs de oesophagus door de hiatus oesophagei omhoog.

Complicatie: beklemming en ischaemie van de fundus!!

==> bovenbuikslaparotomie: repositie van de maag en sluiting van het defect in diafragma.

A: Reflux-oesophagitis:

Retrosternaal zuurbranden, houdingsafhankelijk, vnl bij snoerende kleding. Evt regurgitatie.

Dysfagie ==> agv stenose van de cardio-oesophageale overgang door langdurige ontsteking.

Ulceraties ==> hypochrome anaemie door chronisch occult bloedverlies.

In ernstige gevallen zelfs hematemesis of melaena.

Bij onderzoek: oppervlakkige ulceraties in **lengterichting** (mild) of **circulair** (ernstig).

Trias van Saint: 1) Hiatus hernia

2) Cholelithiasis

3) Diverticulitis coli.

Naast reflux kan oesophagitis worden veroorzaakt door maagsonden, etsende stoffen, bacteriëmie, viraemie, schimmelinfecties (candidasis, aspergillosis), bestraling, etc.

Behandeling van reflux-oesophagitis:

R Frequent kleine maaltijden, vermijd bukken, hoofdeinde omhoog, stop met roken en vermijd middelen die de L.E.S.-tonus verlagen!

R Medicatie: -Antacida = slechts kortdurend symptomatisch effect.

-H₂-receptor antagonist = Remt basale en gestimuleerde maagzuursecretie.

-H/K-ATPase remmers = Omeprazol is ZEER effectief!! (*Losec*).

R Chirurgie: Bij zeer grote hiatus hernia, of als de patiënt niet reageert op medicatie en als zeer frequent complicaties optreden.

Fundoplicatie volgens Nissen: Distale oesophagus wordt in de buikholte gebracht.

Hiatus wordt gesloten. De grote curvatuur van de maag wordt achter de oesophagus langs terug gehecht aan de fundus (360°).

Complicaties van reflux-oesophagitis:

L Ernstige ulceraties met acuut bloedverlies.

L Stricuurvorming ==> stenose.

L Reflux ==> aspiratie ==> luchtweginfecties of astma.

L **Barrett-oesophagus:** Niet-verhoornend meerlagig plaveiselepitheel **metaplasteert** in hoogcilindrisch eenrijig slijmvormend epitheel. Mogelijk ook **dysplasie** met verhoogde kans op adenocarcinoom (10%) !!.

B: Achalasie:

Is een spasme van de onderste oesophagussphincter die NIET RELAXEERT bij slikken!!

Ook is sprake van ernstig verstoorde slokdarmperistaltiek (geen propulsie).

Vigoreuze achalasie: Na jaren ontstaat een sterk gedilateerde slokdarm die soms nog spastisch contraheert ==> pijn!!

Achalasie ontstaat door laesie in de Nucleus X, takken van *N.vagus* en plexus myentericus.

Diagnose: - Progressieve dysfagie, regurgitatie, verslik-pneumonieën, gewichtsverlies.

ü Rontgenonderzoek (zeer wijde oesophagus met gestoorde peristaltiek).

ü Endoscopie en manometrie (zeer hoge L.E.S.-druk).

Behandeling: -Ballondilatatie: heeft meestal een goed effect.

-**Myotomie volgens Heller:** chirurgisch slijten van de muscularis van de gastro-oesophageale overgang, gecombineerd met een Nissen-fundoplicatie!!

C: Oesophaguscarcinoom:

Ontstaat voornamelijk bij combinaties van roken en alcohol. Ook gebruik van hete spijzen.

Hoog risico: -China, Iran, Zuid-Africa.

-Syndroom van **Plummer-Vinson**.

90-95% is het een **plaveiselcelcarcinoom** in het **bovenste 2/3 oesophagusdeel!**

5-10% is het een **adenocarcinoom** in het **onderste 1/3 oesophagusdeel: BARRETT!!!**

Klachten: Dysfagie, mogelijk gewichtsverlies, anaemie, klachten van metastasen.

Diagnostiek: Rontgenonderzoek (Barium), CT, Oesophagoscopie, laparoscopie.

Behandeling: Curatieve chirurgie is meestal NIET meer mogelijk!!

Verwijdering van de oesophagus (gedeeltelijk) en proximale maag ==> constructie van een buismaag. 20% overleeft 5 jaar!.

Palliatief: dilatatie, endoprothese, lasertherapie, argon-elektrofulguratie, radiotherapie.

ZIEKTEN VAN DE MAAG

Maagfunctie-onderzoek:

De **pentagastrinetest**. Subcutane pentagastrine-injectie ==> zuursecretie neemt sterk toe!!

“Basic Acid Output” is normaal < 2 mmol H-ionen per uur.

“Maximum Acid Output” is normaal < 15 mmol H-ionen per uur (na pentagastrine-injectie).

Zollinger-Ellison syndroom: een gastrineproducerende tumor in de pancreas. Geeft ZEER hoge BAO en MAO-waarden.

Bij maagatrofie valt de remmende feedback op de zuursecretie weg ==> ook sterk verhoogde gastrineproductie (meetbaar aan gastrinespiegel in het bloed!).

Factoren voor bescherming / beschadiging van het maagslijmvlies:

Prostaglandines (PGE₂) beschermen de maagwand door:

- Toename in secretie van slijm/mucus.
- Stimulatie van HCO₃⁻-secretie naar het maaglumen.
- Remming van de zuursecretie!

Hoe groter de zuurproductie ==> des te groter de kans op ulcusontwikkeling!!

@ **Antiflogistische** medicijnen remmen prostaglandines: NSAIDs en Salicylaten!!!

@ Gal, alcohol en roken zijn ook beschadigend voor het maagslijmvlies.

Het Ulcus Pepticum:

Ulcus Pepticum = Ulcus ventriculi, - duodeni, - pylori, of - jejuni pepticum.

Helicobacter pylori is verantwoordelijk voor de overgrote meerderheid van de ulcera!!

Meer bij mannen dan vrouwen, voornamelijk **ulcera duodeni!** Een man van middelbare leeftijd heeft een ulcusprevalentie van 10%!!

Separate inheritance: Familieleden van patiënten met een ulcus duodeni hebben alléén een toegenomen kans op ulcus duodeni. Voor ulcus ventriculi geldt hetzelfde!!

Differentiatie tussen ulcus ventriculi en ulcus duodeni:

- Ulcus ventriculi vnl bij ouderen ; ulcus duodeni vnl bij jongeren.
- Helicobacter pylori bij ulcus duodeni in >90-95%!!! ; Bij ulcus ventriculi in 50-80%!!!
- Rokers hebben voornamelijk kans op ulcus duodeni.
- Pentagastrinetest bij ulcus ventriculi LAGE waarden (terugresorptie van zuur via ulcus).
Bij ulcus duodeni ==> HOGE waarden!
- Ulcus ventriculi: vnl pijn na het eten ; Ulcus duodeni ==> “hongerpijn”, verlicht door eten.
- **Een ulcus ventriculi aan de grote curvatuur is ALTIJD suspect voor maligniteit!!**
- Bij ulcus ventriculi ==> altijd biopteren om een maligniteit uit te sluiten.
Bij ulcus duodeni niet!!

Complicaties van een Ulcus pepticum:

L 1) Hoge tractus digestivus bloeding:

Meestal bij ulcus ventriculi, - pylori of - bulbi.

==> geeft meestal zowel hematemesis als melaena!

Risico: NSAID's of Salicylatengebruik, roken en alcoholconsumptie.

DD: shock, portale hypertensie.

Lab: Hb, Ht, thr, TT, ery, leverfuncties, Ureum (verhoogd bij Tr.digestivusbloeding!!!).

Behandeling: -met 2 lijnen een lopend infuus inbrengen.

-IC-opname.

-Acute endoscopie ==> spuit een scleroserende vloeistof in het bloedende ulcus.

==> een varix afklemmen met elastiek.

-Zuurremming ==> versnelt heling van het ulcus.

L 2) Maagperforatie:

Vrij lucht in de buikholte ==> akute heftige buikpijn, gegeneraliseerde peritoneale prikkeling met darmparalyse, schouderpijn en braken.

Percussie: leverdemping opgeheven

Staand rontgenbuikoverzicht: lucht onder diaphragma.

Behandeling: Chirurgisch. Meestal wordt tevens een vagotomie gedaan.

L 3) Maaguitgang-stenose:

Stenosering is mogelijk door oedeem of fibrose van de laesie.

Geeft braken, gewichtsverlies, metabole alkalose!

Gastritis:

1) Akute Gastritis:

Veroorzaakt door Salicylaten, NSAID's, alcohol, ischaemie van het maagslijmvlies.

==> verminderde maagmucosaprotectie.

Behandeling: -Vermijd bovenstaande uitlokkende factoren.

- Geef tijdelijk antacida of H₂-receptor antagonistien.

2) Chronische Gastritis:

Chronische ANTRUMgastritis wordt veroorzaakt door H.pylori!!

H.pylori bevindt zich in het maagslijmvlies, maar penetreert het slijmvlies NIET!!!

De hoeveelheid H.pylori is direct gecorreleerd aan de mate van gastritisverschijnselen!!

Bij adequate behandeling van H.pylori verdwijnen de ontstekingsverschijnselen!

Ulcus duodeni is in 90-95% geassocieerd met Helicobacter pylori.

Diagnostiek: üBiopsie antrum en corpus ==> kweek en histologie.

üAdemtest (C₁₃ of C₁₄-ureum). Ureum wordt door H.pylori zeer snel gesplitst!

3) Chronische atrofische gastritis:

Type A: Diffuus in het corpus. Is erfelijk. Immunologische oorzaak, waarbij er antistoffen tegen wandcellen en intrinsic factor worden gevonden. ==> **Achloorhydrie!!**

Type B: Focaal in het corpus. Geeft altijd antrumgastritis. Géén antistoffen gevonden.

4) Chronische hypertrofische gastritis: Z.v. Menetrier; sterk verdikte oedemateuze plooien.
Eiwit lekt weg uit het slijmvlies.

5) Zollinger-Ellison syndroom: Gastrineproducerende pancreastumor ==> ulcera duodeni!

Non-Ulcer Dyspepsie:

Is een zeer veel voorkomende functionele bovenbuiksklacht!! Houdt langer aan dan 4 weken.
Er is géén duidelijke oorzaak te vinden. Mogelijkheden zijn:

- 1) Gastro-oesophageale reflux - like dyspepsie, met retrosternale pijn.
 - 2) Ulcer-like dyspepsie, met nachtelijke klachten (lijkend op ulcus duodeni).
 - 3) Dysmotility-like dyspepsie: Vol gevoel, flatulentie, ructus, etc.
- ==> Eradicatie van H.pylori heeft GEEN invloed op de klachten!!
==> Mogelijke oorzaken: voedselallergie of psychisch!

Behandeling van Ulcus Pepticum:

Vermijdt overmatig koffie- en alcoholgebruik. Stop met roken!!

Niet te veel melk: melk buffert, maar geeft een reactieve zuurstimulatie!!

De beste therapie is eradicatie van Helicobacter pylori. Mogelijkheden zijn:

R Triple-therapie: Bismuthsubcitraat + metronidazol + Tetracycline ==> 90% eradicatie!!

Het meest effectief is Triple-therapie in combinatie met Omeprazol (protonpompremmer).
==> geeft 95% eradicatie!!

Voornamelijk in ontwikkelingslanden resistentie tegen metronidazol en Clarithromycine!!

Zuurremmende geneesmiddelen:

1) Antacida:

Hebben een hoge zuurbindings-capaciteit ==> binden het al aanwezige zuur. Korte werkingsduur. Mg-zouten ==> bijwerking diarree ; Ca-zouten ==> bijwerking hypercalciëmie.
Al-verbindingen binden ook galzouten ==> geïndiceerd bij gallige reflux-gastritis!!

2) Histamine H₂-receptor antagonisten:

Voorbeelden zijn Cimetidine (tagamet), ranitidine (zantac), fanotidine (pepcidin).
Remmen de histamine-gestimuleerde zuurproductie, ook na vagusstimulatie en maaltijd!!
Zijn veilige middelen en maken ulcusherstel mogelijk (langdurig te gebruiken).
GEEN eradicatie van H.pylori ==> dus wel grote recidiefkans!

3) Protonpompremmers:

Omeprazol veroorzaakt slijmvliesatrofie bij H.pylori - positieve patienten!! Niet bij negatieve.
Dus EERST H.pylori eradiceren en DAN pas Omeprazol voorschrijven!!
Omeprazol is een zeer krachtig zuurremmend middel.

Chirurgische behandeling van Ulcus Pepticum:

Bij akute ulcusperforatie ==> sluit het ulcus en verder conservatieve therapie.
Tegenwoordig wordt het ulcus pepticum vnl behandeld door **vagotomie!**

A) Truncale vagotomie met pyloroplastiek:

Vagotomie geeft pylorusstenose ==> pyloroplastiek noodzakelijk!

B) Highly Selective vagotomy:

Alleen de vagustakjes naar de zuurproducerende cellen van de maag doornemen ==> de pylorusfunctie blijft intact!

Maagcarcinoom:

Therapie van maagcarcinoom:

1) Maagresectie:

Bij antrumcarcinoom ==> **partiële maagresectie volgens Billroth:**

- **Billroth 1:** 2/3 distale deel van de maag verwijderen en een nieuwe verbinding maken tussen maagrest en duodenum. (end to end).
- **Billroth 2:** 2/3 distale deel van de maag verwijderen. Proximale duodenum blind sluiten en de maagrest aan het jejunum aansluiten (gastro-enterostomie).
- **Roux-en-Y:** 2/3 distale deel van de maag verwijderen. Jejunum klieven en het distale jejunumdeel met de maag verbinden. Het proximale jejunum end-to-side met het distale deel anastomosereren.

Tevens reectie van omentum majus en omentum minus, met regionale lymfklieren.

2) Cytostatica:

5 Fluoro-Uracil geeft nauwelijks verbetering.

Teken van Virchow-Troisier: Grote klieren palpabel links supraclaviculair.

Zeer suspect voor lymfogene metastasering van maagcarcinoom!

DIARREE.

A: Osmotische diarree:

Veel osmotisch actieve, niet resorbeerbare stoffen in het lumen. De diarree stopt bij 48 uur vasten!

Normale osmolariteit van de ontlasting is $2 \times [\text{Na} + \text{K}]$. Ongeveer 300 mOsm.

Nu is de osmolariteit GROTER en de pH lager!!

Oorzaken: Lactose-, lactulose-absorptiestoornissen of te snelle darmpassage.

B: Secretaire diarree:

Overmatige H₂O en Na-secretie. Stopt NIET bij vasten!!

De diarree is isosmotisch en heeft een pH van 7.

Oorzaken: Cholera, Salmonella, E.coli, Hormonen(Zollinger Ellison).

C: Motiliteitsstoornissen:

Mengvormen van osmotische en secretorische diarree.

Oorzaken: diabetische neuropathie, sclerodermie, hyperthyreoïdie, vagotomie.

Behandeling van diarree:

Ruime vochttoevoer, maar GEEN sinaasappelsap en pruimensap (laxeren!).

Zelf oplossing maken: 1 lepel NaCl op 1 liter water met wat glucose. Anders ORS.

Medicamenteus: - Loperamide (immodium) is veilig. Niet geven bij vermoeden op invasieve pathogenen (Salmonella, Shigella) ==> worden dan minder uitgewassen!
- GEEN antibiotica, tenzij ernstig zieke patiënt met specifieke verwekker!

Bacteriële darminfecties:

1) Virus of toxine-producerende bacterie: ==> Weinig ziek zijn en waterige diarree (vaak).

2) Invasieve bacteriën: Frequentie dunne ontlasting met bloed en pus!!

Bijvoorbeeld door **Salmonella** en **Shigella!**

Invasieve bacteriën: Salmonella, Campylobacter, Shigella, Yersinia, invasieve E.coli!!

Toxine-bacteriën: Cholera, E.coli, Clostridium botulinum, Saphylococcus aureus!!

De toxines van bijvoorbeeld Cholera binden irreversiebel aan receptor vd enterocyt ==> aktivatie van cAMP ==> continu elektrolyten- en watersecretie. Gaat pas over als die cel door de normale turnover afsterft en er nieuwe cellen ontstaan! (4-6 dagen!).

A: Salmonella infecties:

1) **Buiktyphus** (*Salmonella typhi*):

Door contaminatie van voedsel/drank ==> bacteriaemie(!) met zwelling en necrose van het lymfoïde weefsel. Ulceraties met zeer veel bacteriën. Incubatietijd 14 dagen.

Geeft ziek gevoel, lage pols, koorts, beslagen tong, roseolen op borst/buik, hypersplenisme.

Behandeling: Rehydratie en alléén bij ernstig zieken amoxicilline!

2) **Salmonella gastroënteritis:**

Korte incubatie (uren-dagen). Voornamelijk bij mensen met weinig maagzuur.

Geeft misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, koorts, koude rillingen.

Behandeling: Rehydratie en alléén bij ernstig zieken amoxicilline!

B: Campylobacter jejuni:

Besmetting via huisdieren (faeco-oraal) of via het eten van besmet vlees (kip!!).

Incubatietijd 1-7 dagen ==> heftige koorts en ernstige diarree. Vaak recidieven.

Mogelijke complicatie is het **Toxisch Megacolon!**

Verwarring met appendicitis acuta: Ook akute buikpijn met lokale drukpijn rechtsonder!

C: Shigellose:

Besmetting via voedsel (garnalen).

Geeft acuut koorts, buikkrampen, diarree met VEEL pus, slijm en bloed!!

Beeld lijkt op akute Colitis Ulcerosa!

Coeliakie (Spruw):

Is malabsorptie agv ernstige slijmvliesveranderingen van de proximale dunne darm na belasting met **gluten**. Immunologische reactie.

==> **villusatrofie met compensatoire kryptenhyperplasie!!**

Forse reductie van de activiteit van de brushborder-enzymen: splitsing van KH en eiwitten.

Coeliakie geeft VAAK slechts matige klachten of lichte anaemie.

Klinische verschijnselen:

- Moeheid, gewichtsverlies, oedeem (hypoproteïnaemie), matige eetlust.

- Anaemie agv ijzerebrek of foliumzuurdeficiëntie. **Haemorrhagische diathese** (Vit.K-def).

- Osteomalacie adv Vitamine D-malabsorptie (ook vetoplosbaar).

- Trofische stoornissen huid, haren en nagels. Polyneuropathie. (Vit.E-malabsorptie).

Soms maligne ontarding ==> **dunne darm lymfoom!**

Diagnostiek:

ü Serum: anti-gliadine antistoffen.

ü **Darmbiopt** (obligaat!!).

GEEN glutenvrij proefdieet!! (is een kunstfout!).

Therapie:

R Glutenvrij dieet: géén tarwe, rogge, haver of gerst. WEL mais, rijst en boekweit!

R Correctie van deficiënties: ijzer, foliumzuur, calcium, Vitamines (A, D, E, K).

R Alleen bij zeer slecht reagerende spruwpatiënten: prednison!

DE PANCREAS

Akute Pancreatitis:

Akute pancreatitis komt voor:

- Bij mannen voornamelijk door alcoholabusus. Geeft toename van eiwit in het pancreas-secretet ==> obstructie van afvoergangen.

- Bij vrouwen voornamelijk door galsteenlijden!

==> Autolyse door proteolytische en lipolytische enzymen. Vrijkomende vetzuren slaan neer met calcium als “**kalkspatten**” in de pancreas, omentum en mesenterium!

Geeft akute heftige pijn in de bovenbuik, uitstralend naar de rug. Misselijkheid en braken, peritoneale prikkeling.

Symptoom van Cullen: Blauwige huidverkleuring rond de navel (zeldzaam).

Symptoom van Grey-Turner: verkleuring van de zij.

Diagnostiek:

ü Serum amylase en urine-amylase verhoogd!

ü Leukocytose, hyperglycaemie, hypocalciëmie, hypalbuminaemie.

Later ==> gestoorde bloedgassen (longoedeem),

==> ureum en kreatinine verhoogd (nierinsufficiëntie).

Oedemateuze pancreatitis: is minder ernstig.

Hemorragische necrotiserende pancreatitis: Longoedeem, sepsis, nierinsufficiëntie ==> dood!

Behandeling:

R Conservatief: circulatieherstel, maagsonde, bloedafwijkingen normaliseren, pijnbestrijding.

Antibiotica, corticosteroiden en anticholinergica hebben GEEN effect!!

R Chirurgisch: Laparotomie ==> verwijdering van necrose, spoeling van abscessen,

behandeling van bloedingen en fistels. Is effectief!!

Een cyste kan gefisteld worden naar de Tr.digestivus ==> automatische drainage en verschrompeling van de cyste (jejunocystostomie!).

Prognose: 50% gunstig.

40% ernstig, aar reversiebel.

10% sterft.

Chronische pancreatitis:

75% is ten gevolge van alcoholabusus!!

- Geeft geringe eetlust ==> opvallende vermagering.
- Vette ontlasting ==> absorptiestoornissen van vitaminen A, D, E, K.
- Ontstekingsinfiltraat kan de ductus choledochus omsnoeren ==> obstructie-icterus!

Diagnostiek: ü Normaal serum-amylase!!

- ü Gestoorde vetbalans.
- ü Buikoverzichtsfoto ==> verkalkingen (kalkspatten).
- ü ERCP (Endoscopische Retrograde Choledochus Pancreaticoscopie).

Pancreastumoren:

A: Benigne pancreastumoren:

Insulinoom, Glucagonoom, Gastrinoom (Zollinger-Ellison).

B: Maligne pancreascarcinoom:

60-70% is het een pancreaskopcarcinoom!

Etiologische factoren: roken, alcohol, veel dierlijk vet en cholesterolrijk dieet.

Diagnostiek:

- ü **Courvoisier:** Obstructie-icterus bij een palpabele, niet pijnlijke galblaas!
- ü Hoge tractus digestivus-bloeding door fundusvarices (tumoringsgroei vena lienalis!)
- ü Echografie, ERCP, CT-buik.

Behandeling:

- 80% wordt palliatief behandeld: - plexus-coeliakusblok ter pijnbestrijding.
- stent in ductus choledochus bij obstructie-icterus.
- biliodigestieve anastomose bij cholestase en jeuk.
- 20% wordt curatief behandeld: **Operatie van Whipple:** pancreaticoduodenectomie!

Totaal: 5 jaars-overleving < 1% !!

DE AKUTE BUIK

Oorzaken van peritonitis:

1) Ontsteking:

Ontsteking van een (hol) buikorgaan ==> lokale peritonitis.

Pas bij perforatie van een ontstoken orgaan treedt gegeneraliseerde peritonitis op!

2) Perforatie:

Perforatie kan verschillende oorzaken hebben:

- ontsteking:** ulcus pepticum, cholecystitis, appendicitis, diverticulitis.
- buiktraumata:** ==> scherpe traumata (steek- of schotverwondingen)
==> stompe buiktraumata (niet penetrerende letsels).
- Ischaemie:** obstructie-ileus, tumor, A.mesenterica thrombose.

Peritonitis geeft buikpijn, anorexie, misselijkheid, braken, schouderpijn (als ook het diafragmale peritoneum meedoet!). Tevens schudpijn en hoestpijn. De patiënt ligt STIL!!

Lichamelijk en aanvullend onderzoek:

- Hypotensie, tachycardie
- Auscultatie: peristaltiek kan normaal zijn (appendicitis akuta), of paralytische ileus.
- Palpatie: **Drukpijn en Loslaatpijn.** Eventueel défense musculaire. Opstootpijn bij toucher.
- Percussie: ontstekingsinfiltraat (laag vocht) of opgeheven leverdemping (perforatie).
- Buikoverzichtsfoto: vrij lucht onder het diafragma (staand) ==> perforatie van hol orgaan.
- Echografie: Cholecystitis(bij galstenen), abcessen. Kan ook met CT-scan.

Differentiaaldiagnose:

Lokale peritonitis: -rechtsboven ==> akute cholecystitis.

-midden boven ==> akute pancreatitis.

-rechtsonder ==> akute appendicitis of adnexitis.

-linksonder ==> diverticulitis of adnexitis.

Gegeneraliseerde peritonitis: perforatie, bloeding.

Complicaties van peritonitis: bacteriëmie ==> sepsis ==> M.O.F ==> DOOD.

Ileus:

Mechanische ileus: Door obstructie van de Tr.digestivus ==> **extra actieve peristaltiek!**

Paralytische ileus: **Géén peristaltiek**, als bijverschijnsel van ernstige ziekteprocessen.

Oorzaken van een mechanische ileus:

- Congenitaal (atresie)
- Invaginatie agv een mesenteriale klier of een poliep ==> terminale ileum invagineert dan meestal in het coecum.
- Strangulatie-ileus bij buikwandbreuk.
- Streng-ileus (postoperatief door verklevingen).
- Obstruerende tumor (circulair groeiend coloncarcinoom).
- Volvulus (gedraaide darmlis).
- Corpora aliéna (galsteen) of ernstige obstipatie.

Hoge ileus: Proximaal van het colon ==> misselijkheid en braken.

Lage ileus: In het colon ==> geen defaecatie en geen flatulentie.

Lichamelijk onderzoek:

Anamnese: Koliëkpijnen MET bewegingsdrang!!

Inspectie: abdominale distentie door blijvende vocht- en gasproductie in de darm.

Auscultatie: Hoogtonige peristaltiek met gorgelend gootsteengeluid (bij mechanische ileus).

Percussie: Hypertympanie.

Palpatie: Drukpijn, soms loslaatpijn, Géén défense musculaire (tenzij perforatie!!).

Therapie van mechanische ileus:

-Conservatief: Niets per os, maaghevel, infuus, eventueel TPV.

-Chirurgisch: als de hoge ileus binnen 12 uur niet verbetert.

Bij bekleemde breuk.

Bij ernstig zieke patiënt.

COLON EN RECTUM

Irritable Bowel Syndrome:

Is abdominale pijn en abnormaal defaecatiepatroon ZONDER aanwijsbare oorzaak!!

Waarschijnlijk agv hypersensitiviteit van de sensorische zenuwen in de darm, submucosa, autonome zenuwstelsel of Centrale zenuwstelsel ==> pijn en reflexmatige hypermotoriek!

Patiënt heeft **wisselende** buikpijn, voornamelijk na de maaltijd (rommelingen, flatus, ructus).

Defaecatie is **wisselend** van obstipatie tot diarree. Met slijm, maar Géén bloed!!

Gaat vaak samen met stress. 'S Nachts is de patiënt pijnvrij.

Bij onderzoek wordt géén oorzaak gevonden.

Behandeling:

- Geruststelling na uitsluiten van pathologie. Regelmatige lichaamsbeweging.
- Dieet rijk aan voedingsvezels ==> geeft zachte brijige ontlasting, voorkomt obstipatie en "reguleert" de diarree. Ook ruime vochttoevoer.
- Eventueel spasmolytica of anticholinergica.

Chronische obstipatie:

Ouderdom is de voornaamste oorzaak! Overige oorzaken zijn:

- Jarenlang slakkenarm dieet (weinig resorbeerbare voedingsstoffen), geringe voedselinname.
- Hypothyreoidie, medicijngebruik (spasmolytica).
- Stenoserend agv carcinoom.

Behandeling:

R Vezelrijk dieet(!) met ruime vochttoediening en regelmatige lichaamsbeweging.

R Ter voorbereiding op onderzoek Clysma (sigmoidoscopie) of totale darmlavage (coloscopie).

Bij volledige onbehandelbaarheid is een colectomie geïndiceerd!!

Voedingsvezels:

Zijn delen van plantencellen, die nauwelijks door de Tr.digestivus worden afgebroken.

Voorbeelden zijn: - Cellulose polysacchariden, Niet-cellulose polysacchariden.

- Pectines (fruit), hemicellulosen (groente en fruit).

Effect: 1) Vergroting faecale massa, vasthouden van water, bevordering peristaltiek.

2) Toename bacteriele groei (substraat!) ==> meer fermentatie ==> gasproductie.

3) Binding van galzouten en vetzuren.

Diverticulose van het colon:

Mensen boven de 60 jaar: 20-50% heeft divertikels!! Meestal asymptomatisch.

Divertikel = herniatië van mucosa en submucosa door de binnenste (circulaire) laag van de muscularis. Meestal nog bedekt door de longitudinale spierlaag.

Voorkomen: meestal in sigmoïd. Soms in de gehele darm. Soms alleen in het coecum.

Etiologie: Hoge drukgeneratie in sigmoïd bij harde ontlasting agv vezelarm dieet!!

Complicatie: Divericulitis ==> bloeding ==> fisteling (naar blaas).

Behandeling:

==> vezelrijk dieet met veel vochtinname. STOP laxantiagebruik!! Streef naar 1-2x daags
brijige ontlasting zonder dat de patiënt hoeft te persen.

_ **Bij peridiverticulair infiltraat:** Niets eten, parenterale voeding totdat symptomen en BSE
verbeteren. Langzaam voeding starten met meer vezels!

_ **Bij recidiverende peridiverticulitis:** ==> Sigmoidresectie.

_ **Bij perforatie of abcedering:** ==> Resectie van ontstekingsinfiltraat en aanleg van een
anus praeter. Na 3 maanden herstel van de continuïteit
van het colon! (**Hartmannse procedure**).

Colonpoliepen en coloncarcinoom:

Non-Polyposis Vormen:

HNPCC = Hereditary Non Polyposis Coli Carcinoma (Lynch syndroom I en II).

Is autosomaal DOMINANT erfelijk!!

Lynch I: Alleen colorectaal carcinoom ; **Lynch II:** Ook erfelijke extraintestinale tumoren.

Bij een sporadisch coloncarcinoom ==> tumor meestal in distale colon.

Bij HNPCC ==> tumor meestal in het proximale colon tot de flexura liënalis!

Oorzaak: Kiemlijnmutaties in mismatch-repair genen (hMSH2).

==> screening door regelmatige coloscopie vanaf 20-25 jaar!!

==> presymptomatische DNA-diagnostiek!

Polyposis Vormen:

1) Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP)

Het FAP-gen ligt op 5q21. Is autosomaal DOMINANT erfelijk!!

==> Multipele adenomateuze poliepen in colon en rectum.

100% kans op maligne ontaarding!! (meestal rond het 40ste levensjaar).

==> Profylactische proctocolectomie met ileo-anale anastomose!!

2) Syndroom van Turcot:

Polyposis coli in combinatie met maligne CZS-tumoren.

3) Syndroom van Peutz-Jeghers:

Autosomaal DOMINANT erfelijk.

Hamartomeuze poliepen van de tractus digestivus en muco-cutane melaninepigmentaties!

Een poliep is een benigne gesteeld adenoom. Moet als premaligne laesie worden beschouwd!

De progressie van adenoom tot carcinoom ontstaat door een multi-stapsgewijze accumulatie van genetisch detecteerbare mutaties!! (K-ras, P53, FAP).

Een coloncarcinoom ontstaat ALTIJD uit een maligne gedegeneerde poliep, behalve bij colitis ulcerosa!! Verschillende typen van poliepen zijn:

1) **Adenomateuze** (neoplastische) poliep: ALTIJD verwijderen, zijn **premaligne**!!

2) **Hyperplastische** poliep: vertoont géén dysplasie ==> onschuldig!

3) **Hamartomeuze** poliep (Peutz-Jeghers): Heeft centraal een uitwaaiend patroon van glad spierweefsel. Kans op invaginatie. Ook associatie met dunne darm-adenocarcinoom!

4) **Pseudopoliep**: is normaal mucosaweefsel tussen geulcereerd slijmvlies. Niet maligne!

Screening op colonpoliepen of coloncarcinoom vindt bij risicogroepen plaats door middel van de faeces-occult-bloed-test, endoscopie en X-colon.

Colona. is zowel bij mannen als vrouwen het tweede meest voorkomende carcinoom!!

Etiologie van Coloncarcinoom:

1) Vezelrijk dieet beschermt tegen coloncarcinoom, door verkorting van de transit tijd ==> minder lang contact tussen schadelijke agentia met de darmmucosa.

2) Veel vet ==> veel galzuren. De darmflora kan galzuren afbreken tot carcinogene stoffen!
Calcium bindt galzuren ==> calciumrij dieet **beschermt tegen coloncarcinoom!!**

Anamnese en lichaaamlijk onderzoek:

==> Moehheid (anaemie), gewichtsverlies, veranderd defaecatiepatroon, rectaal bloedverlies, zeurende buikpijn, obstructie (meestal bij linkszijdige tumor!!).

ü Palpatie: Mogelijk palpabele weestand in de buik. Vergrote lever door metastasen.

ü Lab: - Hb⁻ ; BSE- ; faeces occult bloed (+).

- Bij levermetastasen: AF- ; GGT-.

- CEA- bij metastasering (is graadmeter voor metastasen).

ü Recto-, sigmoïdo- of coloscopie, X-coloninloop. Echo of CT-lever.

Therapie:

A) Totale verwijdering van tumor en drainerende lymfklierstations.

Bij minder dan 3 levermetastasen ==> excisie van die levermetastasen.

B) Palliatief: radiotherapie / lasertherapie.

C) Chemotherapie: 5-FU bij uitgebreide levermetastasering (helpt in 10-20%).

Dukes-klassificatie als prognostisch systeem:

Dukes A: Geen ingroei voorbij de muscularis propria ==> 5 jaarsoverleving 85-90%!

Dukes B: Ingroei tot in de muscularis /pericolisch vet ==> 5 jaarsoverleving 60-65%.

Dukes C: Positieve lymfklieren ==> 5 jaarsoverleving 20-40%.

Dukes D: Metastasen op afstand ==> 5 jaarsoverleving <1%.

Morbus Crohn:

De ziekte van Crohn behoort tot de **idiopathische Inflammatoire Darmziekten (IBS)**.

Geeft een chronische granulomateuze ontsteking van vnl het distale ileum, colon en rectum, maar kan in de gehele Tr.digestivus voorkomen!!

Piekincidentie van IBD (Crohn + Colitis Ulcerosa) is 15 - 30 jaar!

Roken is geassocieerd met M.Crohn!!!

Voor de verschillen tussen Crohn en colitis ulcerosa : zie blz 80!!

De presentatie is wisselend ; van vage buikpijn , appendicitisklachten tot fistelklachten.

ü Lab: Leu- ; BSE- ; Albumine⁻ ; anaemie ; Vit.B12⁻ ; Foliumzuur⁻.

Albumine is laag door weglekken uit het ulcererende slijmvlies!

ü Anusinspectie: Fissuren, fistels, overtollige huidplooiën, perianale blauwige verkleuring.

ü Liggend Rontgenbuikoverzicht: Cobblestones (pathologische naast normale gebieden).

ü Endoscopie: Grillige ulcera, temidden van normaal/oedemateus slijmvlies.

Behandeling:

==> Rust, goede voeding, suppletie van deficiënties.

==> 5-ASA (SASP), corticosteroïden, Azathioprine (immunosuppressief), Metronidazol,

Loperamide (tegen chronische diarree).

ZEER ZUINIG ZIJN MET RESECTIES, want de recidiefkans is 50%. Bij teveel resecties ontstaat het **Short Bowel Syndrome**. Ook peri-anaale fistels worden zo lang mogelijk conservatief behandeld!!

Complicaties na een terminale ileumresectie:

1) Verstoorde enterohepatische circulatie van galzouten ==> waterige diarree en galstenen.

2) Resectie > 100 cm ==> Steatorroe en veel vocht-/elektrolytenverlies.

3) Vitamine B12-deficiëntie.

4) Toegenomen oxalaatabsorptie in colon ==> nierstenen.

5) Hypersecretie in de maag.

Colitis Ulcerosa:

Is chronisch recidiverende ontsteking van het colonslijmvlies, waarbij de patiënt bloed, slijm en pus loost!! Alléén de mucosa van het colon is betrokken! Voornamelijk distale colon. Karakteristiek is het recidiverende karakter van de exacerbaties. In zo'n exacerbatie heeft de patiënt koorts, gewichtsverlies, buikkrampen, 10-20x daags ook 's nachts lozing van bloederige slijmerige purulente ontlasting!

Tenesmi = Krampende pijnen met aandrang, zonder dat ontlasting geproduceerd wordt.

COMPLICATIES: 1) Toxisch Megacolon!!

2) Vehoogde kans op **maligne ontaarding**.

Zowel bij M.Crohn als bij colitis ulcerosa komen systemische verschijnselen voor: Voornamelijk in gewrichten, ogen, huid en lever. (circulerende immuuncomplexen!).
==> Behandelen met corticosteroiden.

Behandeling van Colitis Ulcerosa:

1) Salazosulforpyridine (SASP) en 5-Aminosalicylzuur (5-ASA):

SASP remt lokaal de prostaglandinesynthese in de darmmucosa. Bij ernstig zieke patiënten moet SASP gecombineerd worden met corticosteroiden.

SASP is ook een zeer effectief profylacticum tegen recidieven!!!

5-ASA werkt ook, maar mechanisme is onbekend. Werkt ook profylactisch!!

2) Corticosteroiden:

Clysmas met Prednison of Budenoside ==> resorptie in darm en inactivatie door de lever!!

==> GEEN schadelijke systemische bijwerkingen!!

Inernstige situaties moeten wel Prednison per os worden gegeven.

3) Chirurgische therapie:

- Subtotale colectomie: Sparen van de anus en rectum met tijdelijk ileostoma en later constructie van een **ileo-anaal pouch**. (Is de voorkeursbehandeling!).

- Totale proctocolectomie: Eindstandig ileostoma rechts onder in de buik.

Pseudomembraneuze (postantibiotische) Colitis:

Antibiotica gebruik ==> overgroei van *Clostridium difficile* ==> postantibiotische diarree!!

Is lang niet altijd ernstig, dan niet behandelen. In het geval van **pseudomembraneuze colitis** is de infectie WEL ernstig!! Een exotoxine is verantwoordelijk voor de colonafwijkingen.

De incubatietijd bedraagt 4 dagen ==> waterdunne diarree met opvallende stank!!

Sigmoidoscopie ==> geelwitte plaques (membranen) op redelijk intact slijmvlies.

Faeces: Toxine is aantoonbaar en faeces kan gekweert worden op *C.difficile*.

Therapie: Staak alle eerder toegediende antibiotica, geef Vancomycine / Metronidazol.

N.B: Komt veel voor op orthopaedie-afdelingen. Transmissie mogelijk!

Ischaemie van de Tractus Digestivus:

Akute dunne darm- ischaemie:

Door thrombose / embolie van de arteria mesenterica superior ; thrombose van de Vena mesenterica superior of als gevolg van een low-flow (shock).

Geeft akute pijn in de epigastrio, misselijk en braken. Soms ook bloed bij de ontlasting. Indien onbehandeld ==> binnen 24-48 uur DOOD!!

Behandeling: Laparotomie met resectie of embolectomie. Vervolgens een **second-look operatie** om de niet verwijderde darm te inspecteren!

Chronische dunne darm- insufficiëntie:

Klassieke Trias (<50%): 1) Postprandiale pijn (na het eten).

2) Gewichtsverlies, uit angst om te eten.

3) Abdominaal vaatgeruis.

Bij angiografie ==> occlusie van de truncus coeliacus, collaterale circulatie vanaf de Arteria mesenterica superior.

Twee fysiologische anastomosen zijn:

1) **Arcade van Buhler** (tussen Truncus coeliacus en Arteria mesenterica superior).

2) **Boog van Riolan** (tussen Arteria mesenterica superior en Arteria mesenterica inferior).

LEVER EN GALWEGEN

Bilirubine; de Heymans-vd-Berg reactie:

Geconjugerd bilirubine: Reageert direct in water met Sulfanylzuur (Directe HvdB).

Ongeconjugerd bilirubine: Heeft alcohol erbij nodig om te reageren (Indirecte HvdB).

Totaal Bilirubine - Direct Bilirubine == Indirect Bilirubine.

Prehepatische icterus (onconjugerd bilirubine-):

1) Haemolyse: de lever kan niet alles conjugeren.

2) **Syndroom van Gilbert**: verminderde hepatische klaring van bilirubine.

3) **Syndroom van Crigler-Najjar**: Gluconyltransferase-deficiëntie.

Intrahepatische icterus (geconjugerd bilirubine-):

Levercelbeschadiging: Viraal, bacterieel, parasitair, toxisch.

Posthepatische icterus (geconjugerd bilirubine-):

Galgangobstructie.

Andere leverfunctie-proeven:

1) Serumtransaminasen ASAT en ALAT (normaal < 25U/l):

-ASAT = Aspartaat-Amino-Transferase: wordt gevormd in **lever, hartspier, nier, hersenen**.

-ALAT = Alanine-Amino-Transferase: wordt uitsluitend in de lever gevormd!!

Bij akute hepatitis ==> ASAT- en ALAT- (maar ALAT > ASAT).

Alkoholische hepatitis ==> ASAT- en ALAT- (maar ASAT > ALAT!!!).

Chronische hepatitis ==> slechts geringe verhoging van de transaminasen!!

2) Alkalische Fosfatase (normaal < 90 U/l):

Aantoonbaar in microvilli van galcanaliculi (Lever) en osteoclasten (bot).
==> Verhoging bij obstructie van extra- of intrahepatische galwegen!!

3) Gamma- Glutamyl-Transpeptidase (normaal < 40 U/l):

GGT-elevatie bij inductie van microsomale leverenzymen (medicijnen, alcohol, opiaten!).
Alcoholische hepatitis ==> Forse stijging van GGT!!

4) Lactaat-De-Hydrogenase (normaal <250 U/l):

LDH-stijging bij haemolyse. (LDH-5) is de belangrijkste leverfractie).

5) Arterieel Ammoniak (normaal <50 mmol/l):

Ammoniak wordt door de lever omgezet in Ureum ==> uitscheiding in de urine.
Bij akute leverinsufficiëntie of levercirrose ==> Amm--.

Normaal produceert de lever 12 gram albumine per dag. Bij ernstig leverlijden is het serum-albumine verlaagd en de pre-albumines (α -, β - en γ -globulines) verhoogd!!!

Stollingsfactoren:

De lever synthetiseert - ALLE stollingsfactoren

- anticoagulantia (ATIII)
- fibrinolytische stoffen (plasminogeen)
- fibrinolyse-remmers (antitrypsine).

Alléén stollingsfactor VIII wordt ook buiten de lever gesynthetiseerd!!

Synthese van factoren II, VII, IX en X is Vitamine K - afhankelijk!!

Vitamine K is vetoplosbaar ==> gestoorde resorptie bij obstructie-icterus of steatorroe!!

Bij leverinsufficiëntie: # Mogelijk bloedingen agv stollingsstoornissen.

Diffuse intravasale stolling (ATIII-deficiëntie).

Thrombocytopenie.

Cholelithiasis:

80-85% van de galstenen zijn cholesterolstenen ; 10-15% bilirubine of gemengde stenen.

Een steen zonder voldoende Ca-depositie is NIET op X-foto zichtbaar!!

Voor cholelithogenese belangrijke factoren zijn:

1) Hoe groter de galzuurpool ==> lager de cholesterolconcentratie. Bij terminale ileum-resectie ==> verminderde terugresorptie van galzuren ==> relatief hogere cholesterolconcentratie ==>galsteenvorming!!

2) Verhoogde cholesterolproductie (bij dikke mensen en zwangeren!).

3) Rate-limiting enzym in galzuursecretie = **cholesterol 7 α -hydroxylase**.

Rate-limiting enzym in cholesterol synthese = **HMG-CoA-reductase**.

4) Ledigingsstoornissen van de galblaas ==> blijft maar concentreren.

5) Nucleating Promoting Activity Factor: stimuleert cholesterolkristallisering.

Klachten van de galblaas:

- Vol gevoel na maaltijd, misselijkheid, ructus, flatulentie, vetintolerantie.

- Koliëkpijn: Stekende pijn rechtsboven, uitstralend naar de rug, braken, bewegingsdrang.

Trias van Saint: 1) Galstenen + 2) Hiatus hernia + 3) Colondiverticulose.

Complicaties van galstenen:

1) Akute cholecystitis ; Akute galsteen-ileus ; **galblaascarcinoom!**

2) Bij choledochussteen ==> icterus, cholangitis en pancreatitis!!

Diagnostiek:

Lab: - als AF- en γ GT- ==> Ductus choledochussteen!

- als Bil- en Urobilinurie(+) ==> **incomplete** D.choledochusocclusie!!

- als Bil- en Urobilinurie(-) ==> **complete** D.choledochusocclusie!!

Echografie: wordt altijd als eerste uitgevoerd.

Duodenumsondage ==> CCK-injectie ==> gal bemonsteren ==> zoek cholesterolkristallen.

ERCP: D.choledocus retrograad opspuiten met contrast. Is ZEER sensitief!!

Behandeling van galstenen:

1) Laparoscopische cholecystectomie (bij klachten).

2) Chemodeoxycholzuur (remt cholesterol synthese).

3) Via ERCP of endoscopische papillotomie.

4) Afvallen, slakkenrijk dieet.

KINDERGENEESKUNDE

Zuigelingenvoeding:

In de 19e eeuw was de babysterfte 30%!! is te wijten aan de voedingstoestand.

Een groeiend individu heeft relatief méér energie nodig dan een volwassene!

Borstvoeding: -heeft de juiste temperatuur.

-is steriel!!

-is goed voor de moeder-kind hechting.

De kwaliteit van moedermelk blijft zelfs gehandhaafd bij ondervoeding van de moeder!! Het voorkomen van maternale antistoffen en leukocyten in moedermelk geeft het kind een extra bescherming tegen infecties.

Moedermelk kan wél verontreinigd zijn met bijvoorbeeld medicijnen, nicotine, alcohol, etc.

Schildklier-remmende medicijnen bij de moeder ==> hypothyreoidie bij het kind!

Moeder gebruikt coumarine-derivaten ==> suppleer het kind met Vitamine K!

Nicotinegebruik bij de moeder heeft géén schadelijke gevolgen voor het kind!

Borstvoeding kan gegeven worden tot de eerste 4 - 6 levendmaanden (komt niet nauw).

Suppletie bij borstvoeding:

Vitamine D: Ter preventie van rachitis.

Zuigelingen hebben minimaal 100 IE/dag nodig. Moedermelk bevat slechts 20 IE/liter. In een donkere huid wordt minder Vit.D geproduceerd dan in een blanke huid ==> meer kans op rachitis!! Suppleer tot 400-600 IE/dag.

Vitamine K: essentiële cofactor voor productie van stollingsfactoren.

Voorkomt bloedingen. Moedermelk bevat weinig Vit.K. Geeft 25µg/dag.

Ijzer: Suppleer ijzer bij kinderen die 4-6 maanden uitsluitend borstvoeding krijgen.

Fluoride: Ter bestrijding van tandcariës.

Flesvoeding:

Flesvoeding heeft koemelk als uitgangspunt, maar wordt toevoegingen tot een hoogwaardig produkt bereid (met moedermelk als voorbeeld!!).

Hierin zijn de extra Vitamines K en D en het ijzer en fluoride al toegevoegd ==> suppletie is niet meer nodig!!

Voedingsstoffen uit kunstmatige zuigelingenvoeding worden minder snel geabsorbeerd ==> zijn extra geconcentreerd aanwezig.

Gluten:

Stel gebruik van glutenbevattende produkten uit (!!) tot de 6e maand. Dit om de groei van eventuele coeliakie-patiëntjes in deze kwetsbare periode niet nadelig te beïnvloeden!!

Nadeel: de diagnose wordt pas laat duidelijk.

Voeding na de eerste 6 maanden:

Na de 6e maand is bijvoeding noodzakelijk!

VOLLE koemelk beantwoordt het beste aan de vetbehoefte van zuigelingen en peuters.

Ondervoeding bij kinderen:

Zichtbare ondervoeding (in ontwikkelingslanden):

- **Marasmus** = ernstig ondergewicht, rimpelige huid (door weinig subcutaan vet), spieratrofie.
Gewicht naar lengte is <60% van normaal!!
- **Kwashiorkor** = Proteïne-Energy-Malnutrition (PEM).
 - 60-80% van het normale gewicht naar lengte. Oedeem en hepatomegalie.
 - dood door infectie agv zwakke immunologische afweer.

Onzichtbare ondervoeding:

Gewicht naar lengte is normaal, maar de lichaamslengte heeft zich aangepast aan het voedingsaanbod. Komt in Nederland voornamelijk voor bij kinderen van macrobiotische ouders.

Macrobiotisch: geen vlees, geen zuivel, geen industrieel bereid voedsel.

Selectieve voedingsdeficiënties:

- Ijzerebrek ==> anaemie.
- Zinkdeficiëntie ==> slechte groei, huidafwijkingen.
- Seleniumtekort ==> cardiomyopathie.
- Vitaminedeficiënties.

Geen eetlust:

Akute anorexie:

Is meestal het eerste verschijnsel van ziekte van het kind.

Chronische anorexie (langduriger):

Kleuteranorexie: een kind eet in de ogen van de ouders minder dan goed voor hem zou zijn.

Valt meestal wel mee, maar een goede anamnese is geïndiceerd.

Oorzaken van kleuteranorexie:

- Angstige bezorgdheid: vrees dat het kind tekort komt (vnl ouders van tengere kinderen).
- Misvattingen over de voeding.
- Vasthoudendheid van de ouders; zij willen de hoeveelheid voedsel blijven reguleren en laten dat niet aan autonomie van het kind over.

Behandeling: VOORLICHTING!!

Brakende zuigelingen:

Het opgeven van een beetje voedsel tijdens of vlak na voeding is een NORMAAL verschijnsel!

Krachtig braken van grote hoeveelheden is verontrustend!

Reflux:

Het intra-abdominale oesophagusdeel is bij zuigelingen zeer kort ==> flutter-valve is minder effectief!!

Hiatus Hernia oesophagei: deel van de maag is boven het diafragma gelegen.

Bij regelmatige reflux kan ontstaan: - reflux-oesophagitis ==> strictuur.

- Barrett-oesophagus.
- Aspiratie-pneumonie.
- anaemie door chronisch bloedverlies (uit varices).

Diagnostiek: - oesophagoscopie: zowel hernia als oesophagitis is zichtbaar!

- 24-uurs pH-meting.

Behandeling: R Frequent kleine voedingen

R verdikking van de voeding met Johannesbroodboompitmeel.

R houdingstherapie; hoofdeinde hoog en slapen op de buik.

R antacida.

Obstructies:

Congenitaal: duodenumatresie, malrotatie van de darm, meconium-ileus, oesophagus-atresie.

Pylorushypertrofie leidt tot heftig braken (projectielbraken). Komt veel meer bij jongens dan

bij meisjes voor. Het kind is hongerig. Na voeding is de

maagperistaltiek van buitenaf zichtbaar! Verdikte pylorus is palpabel rechts naast de navel.

Diagnostiek: - op grond van klachten, inspectie en palpatie.

- rontgencontrast onderzoek.

Behandeling: RBij volledige afsluiting ==> pyloromyotomie.

RBij lichte gevallen ==> spasmolytica (Primperan).

Infectie:

1) Gastro-intestinale infecties: -Candida-gastritis / voedselvergiftiging.

-Acute gastro-enteritis (geeft vnl diarree).

2) Parenterale infecties: otitis media, meningitis, pyelonefritis.

Overige oorzaken:

a) Verhoogde intracraniale druk (hydrocephalus, tumor cerebri).

b) **Rumineren:** het zelf opwekken van braken. Dit kan leiden tot ernstige groei-achterstand.

Vaak bij zwakzinnige kinderen.

Akute Diarree:

Fysiologische ontlasting in eerste weken: 3-5x daags zalfachtige geelgroene ontlasting!

Pathofysiologie van diarree:

1) Maldigestie en malabsorptie; osmotische diarree:

Geen vertering en opname ==> blijvend hoge osmolariteit in het darmlumen ==> trekt water aan ==> vergroot volume ==> stimuleert darmperistaltiek ==> **Osmotische diarree!**

Suikers: -vergiftiging door bacteriën ==> azijnzuur en propionzuur prikkelen de darm.

==> gasvorming ==> flatulentie.

Malabsorptie van vetten geeft géén diarree!! Malabsorptie van eiwitten ook niet, maar wel rotting van eiwitten in de darm (stinkt!).

2) Secretaire diarree:

Lekkage van water en elektrolyten uit de circulatie naar het darmlumen ==> ook bij het staken van eten blijft de diarree bestaan!!

Osmolariteit van de diarree = serumosmolariteit!

Door bacteriële toxinen (cholera) of door VIP-producerende tumor.

3) Versterkte peristaltiek:

Geeft meestal brijige diarree (niet waterdun!). Meestal secundaire oorzaak.

Primaire oorzaken: hyperthyroidie of Irritable Bowel Syndrome.

4) Diarree door colonafwijkingen:

Oorzaken: acute enterocolitis door Salmonella, Campylobacter, E.coli, colitis ulcerosa, Crohn.
==> secretoire diarree + versterkte peristaltiek + verminderde waterterugresorptie.

5) Short Bowel Syndrome:

Bij uitgebreide dunne darmresecties ==> tekort aan resorberend oppervlak en enzymen.

==> overgroei van bacteriën uit het colon.

Tevens wordt het colon geprikkeld door de overmaat aan galzuren die normaal in het terminale ileum worden teruggeresorbeerd!

Akute Gastro-Enteritis:

Geeft plotseling ontstane waterige diarree, anorexie, misselijkheid, braken, koorts.

Is meestal self-limiting. Moet als regel binnen een week over zijn!

Een belangrijke complicatie is **dehydratie!** Bij dehydratie ==> ingevallen ogen, droge slijmvliezen, oligurie, ingezonken fontanel, lage huidturgor!

Bacterieel: -Salmonella is invasief ==> sepsis, meningitis, pneumonie (bloederige diarree).

-Enteropathogene E.coli ==> veroorzaakt vaak reizigersdiarree.

-Staphylococci, Shigella, Campylobacter, Yersinia.

Viraal: 50% van de akute gastroenteritiden is viraal ==> self-limiting.

Schimmels: Candida albicans ==> wit beslag op tong / wangslimvlies.

Parasieten: Giardia lamblia ==> cysten in de ontlasting.

Behandeling richt zich op rehydratie en vochtbalans!! ORS!

GEEN medicijnen tegen braken of diarree; deze maskeren de infectie.

Antibiotica verstoren het evenwicht van de darmflora! WEL antibiotica geven bij Salmonella (invasief) of bij infecties die zich uitbreiden tot buiten het maagdarmkanaal.

Chronische Diarree:

Chronische diarree: > 3 weken 3-5x per etmaal brijige ontlasting.

Postgastro-enteritis enteropathie:

Agv de akute gastro-enteritis is de darmwand beschadigd ==> tekort aan darmwandenzymen!

Als eerste **lactasedeficiëntie** ==> malabsorptie van lactose ==> osmotische diarree.

Behandeling: tijdelijk lactose-arm dieet.

Peuterdiarree; Irritable Bowel Syndrome:

Onregelmatige, niet goed gecoördineerde darmperistaltiek E.C.I.

Chronische diarree met onverteerde voedselresten. Faeces heeft meestal de kleur van de genuttigde groenten (al na enkele uren).

's ochtends normale ontlasting ==> 's nachts is de peristaltiek normaal!!

Snelle darmassage ==> minder galkleurstoffen per ontlasting ==> lichter van kleur.

Is **ONSchuldig!!** Gaat vaak over bij 3e of 4e levensjaar.

Geef een normaal vezelrijk dieet met normaal vetgebruik. Vermijd appelsap (laxeert!).

Lactase-deficiëntie:

Lactase bevindt zich in de borstelzoom van de dunne darm. Deficiëntie van lactase ==> lactose-malabsorptie ==> gistingsdiarree en buikpijn door gasvorming!! Ontstaat door:

- Secundair aan enteropathie: lactasedeficiëntie verdwijnt met genezing vd darm.

- Secundair aan Short-Bowel Syndrome (na dunne darm resecties).

- Primaire lactasedeficiëntie (erfelijk): 2-5% bij blanken ; 80% bij gekleurde rassen!!

Manifesteert zich pas rond het 3e levensjaar!!

Diagnostiek van lactose-malabsorptie:

ü Reducerende stoffen (suikers) in de ontlasting.

ü pH-ontlasting zuur door gistingsprodukten van suikers (azijnzuur, propionzuur, melkzuur).

ü Laktose-tolerantietest en **H₂-ademtest** (meest betrouwbaar!!).

Voedselallergie:

In de eerste levensmaanden is de darmmucosa meer toegankelijk voor grotere eiwitten dan later ==> IgE-vorming tegen die eiwitten!! Meest voorkomende allergie is tegen koemelk of ei.

Koemelkeiwit-allergie kan beginnen als een akute gastroenteritis; misselijkheid, braken, voedselweigering, ontroostbaar huilen, bloed bij de ontlasting. Verder zijn mogelijk:

- Huidverschijnselen: rash, netelroos, atopisch eczeem).

- Luchtwegen: niezen, loopneus, astmatische bronchitis).

- Anafylactische shock!!

- Conjunctivitis.

Diagnostiek: üRAST (IgE in bloed) ; huidpriktest.

- ü Eliminatie en rechallenge: -hypoallergene voeding ==> snel verbetering
- allergene voeding ==> weer last.

Behandeling: R hypoallergene voeding

R Moeder ook hypoallergene voeding (eiwitten komen in borstvoeding!)

R behandel dauwworm (constitutioneel eczeem) met huidpreparaten.

Na 4-5 jaar is de darmmucosa minder permeabel voor eiwitten ==> over!!

Chronische Obstipatie:

“Functionele obstipatie”: als de oorzaak niet bekend is.

Pijn-retentie cyclus: Peuters met harde pijnlijke ontlasting reageren hierop door ophouden ==> nog meer obstipatie. De kinderen verliezen frequent kleine hoeveelheden ontlasting (strepen/vegen) in het ondergoed.

Obstiperende voedingsmiddelen bestaan NIET! Deze worden namelijk volledig geresorbeerd ==> dragen niet bij aan de inhoud van het colon.

Obstipatie: -retentie van ontlasting in het colon (obligaat).

-harde ontlasting (obligaat).

-lange intervallen tussen defaecatie (niet obligaat).

- Als er faeces in het colon palpabel is ==> duidt op faeces retentie!

- Rectaal toucher: als de ampulla gevuld is zonder defaecatiedrang ==> obstipatie.

- Buikoverzichts X-foto: gasbelletjes in faeces zichtbaar.

- Indican-urinetest: Bij langdurig verblijf van faeces in het colon ==> bacteriën breken tryptofaan af tot indolen ==> resorptie uit colon en uitscheiding in urine!

Behandeling van chronische functionele obstipatie:

Laxerende voeding: -Veel “bulk” (bruine graanprodukten, rouwe groenten).

- onverteerbare koolhydraten ==> gisting (pruimen, jus d’orange).

Laxantia: -Irritantia (bisacodyl, senna).

-Volume vergrotend (vezelpreparaten).

- glijmiddelen (paraffiëne).

- bevordering van gisting: niet-absorbeerbare koolhydraten (lactulose, sorbitol).

Obstipatie bij pasgeborenen:

1) Anus-atresie ==> operatief ingrijpen!

2) Meconium-plug:

Meconium = donkergroene ontlasting van de eerste levensdag.

Meconiumplug = taaie plug van meconium in het rectosigmoid ==> kan de eerste defaecatie blokkeren. Verwijderen met een fysiologisch-zout klysma. Goede prognose!

3) Meconium-ileus bij Cystic Fibrosis:

Verhoogde viscositeit van produkten uit exocriene klieren ==> verstopping afvoergangen.

Is autosomaal recessief erfelijk (CF-gen op chromosoom 7). Symptomen zijn:

a) **Meconium-ileus**: taai meconium bevindt zich hoog in het ileum!! Chirurgisch verwijderen!

b) Bronchiolusobstructie ==> bronchiëctasieën en recidiverende luchtweginfecties.

c) **Pancreasinsufficiëntie** ==> malabsorptie van vetten en eiwitten (Vit. A,D,E,K).

==> patiënt moet pancreas-extract innemen tijdens eten.

d) **Biliaire cirrose**: cholestase ==> levercirrose ==> portale hypertensie.

==> Verhoogd albumine in ontlasting en verhoogd trypsine in bloed. Zweettest (+).

4) Ziekte van Hirschsprung:

Congenitale vernauwing in een deel van het colon, berustend op afwezigheid van parasympathische ganglia in dat deel (**aganglionosis coli**). ==> sympathicus overheerst ==> contractie!!

Normaal migreren ganglioncellen vanuit de neurale lijst van proximaal naar distaal. Bij

Hirschsprung is dat voortijdig gestopt ==> het rectum is in iedergeval aangedaan!

Ziekteverschijnselen:

L Obstipatie vanaf de geboorte (meconiumlozing later dan 2e dag).

L Voedselweigering, galbraken, opgezette buik.

L Enterocolitis is een gevaarlijke complicatie!! (20% sterft aan enterocolitis!).

Diagnostiek: üBuikoverzichtsfoto: sterk gedilateerde darmlissen met gas.

üColoninloopfoto.

üRectumbiopsie (zoeken naar “zwervende” parasympathische zenuwvezels).

üRectale manometrie (géén relaxatie van de M.sphincter ani internus).

Behandeling: Chirurgische resectie van het aangedane colondeel, met tijdelijke colostomie.

Dit vermindert de kans op enterocolitis!

10% van de kinderen is postoperatief incontinent voor ontlasting!

Incontinentie voor Ontlasting:

Na de 4e verjaardag is “iedereen” zindelijk voor ontlasting. Na 2,5 jaar al 75%!!

Meisjes worden eerder zindelijk dan jongens.

è**Incontinentie**: Het niet kunnen ophouden van ontlasting (bijv neurologische storing).

è**Encopresis**: Incontinentie voor ontlasting agv ophouden: **Overloop-incontinentie!!**

==> vegen ontlasting in de onderbroek. Angst voor defaecatie (paniek voor pot)

==> bij sterke aandrang perst het kind (de ontlasting terug het colon in).

==> in ontspannen situatie ==> wel normale defaecatie (in bad/slaap).

Encopresis ontstaat als gevolg van de pijn-retentie cyclus!!

Therapie; net als bij chronische obstipatie:

Stadium 1: intensieve laxatie om het colon te evacueren.

Stadium 2: met medicamenten dagelijks brijige ontlasting laten produceren.

Stadium 3: medicatie minimaliseren en continent maken.

Akute Buikpijn:

Darmkrampen; “Three Month Colic”:

15% van de zuigelingen huilen in de eerste maanden bijzonder veel; heftig en urenlang!

Is afmattend voor de ouders. Stopt meestal in de 3-4e levensmaand.

Oorzaak: darmkrampen, mogelijk agv een koemelkeiwit-allergie.

N.B: koemelkeiwitten komen ook voor in moedermelk als moeder koemelk drinkt!

Invaginatie (intussusceptie):

= Het in elkaar schuiven van darmgedeelten ==> circulatiestoornis in het darmweefsel.

==> obstructie van het lumen.

Komt bij jongens 2x zoveel voor als bij meisjes. Door Meckelse divertikel of darmpoliep.

Symptomen: aanvallen van heftige buikpijn, afgewisseld door pijnvrije perioden. Soms ook braken en bloed bij de ontlasting (40%).

Complicaties: ileus, necrose, perforatie ==> peritonitis ==> dood.

Diagnostiek: üBuikoverzichtsfoto: ileus(vloeistofspiegels) of perforatie (vrij gas).

üColoninloop: Kan in 75% de invaginatie terugdringen (ook therapeutisch!).

üPalpatie: worstvormige weerstand in de buik (meestal ileocoecaal!).

Behandeling: door de kinderchirurg.

Akute appendicitis:

Geeft akute circumscrippte pijn, meestal rechtsonder. Pijn houdt aan!!!

Verergering bij hoesten, diep ademen en bewegen ==> peritoneale prikkeling. Ook braken!

LET OP: Een pneumonie rechtsonder kan symptomen geven die erg op akute appendicitis lijken!!

Drukpijn, loslaatpijn en eventueel defense musculaire ==> peritoneale prikkeling.

Leukocytose. Als de rechter ureter meedoet ==> ook leukocyturie en haematurie!

Behandeling: chirurgische appendectomie.

Recidiverende Buikpijn:

Normaal maagdarmslijmvlies is ongevoelig (kunnen pijnloos biopsien uit genomen worden).

Bij gastro-intestinale aandoeningen kan de mucosa wel gevoelig worden, zoals rond een **ulcus** of bij **reflux-oesophagitis**.

Afferente sympathische pijnprikkeling ==> meestal diffuse pijn rond de navel.
1 op de 10 kinderen heeft frequente buikpijnklachten. Meestal is een lichamelijke oorzaak niet aantoonbaar ==> de klacht wordt "functioneel" genoemd.
Functionele buikpijn leidt vaak tot schoolverzuim, ziekenhuisopname, overbodige operaties!
Behandeling: beperkt medisch onderzoek in informatieve begeleiding.

Obstructie-icterus bij neonaten:

In de eerste levensdagen schiet de lever fysiologisch tekort in conjugatie van bilirubine.
==> neonaten zijn meestal tot de 4e - 6e levensdag licht icterisch!

Nader onderzoek is geïndiceerd als: -icterus al 24 uur postpartum zichtbaar is.

-icterus intens wordt / langer dan 2 weken aanhoudt.

-ontkleurde ontlasting, slecht eten/drinken, etc.

Obstructie-icterus (geconjugerd) onderscheid zich van ongeconjugeerde icterus door:
Kleurloze ontlasting, hepatomegalie, splenomegalie, onrust en huilen agv jeuk, cholestase,
hoog serum-geconjugerd bilirubine.

Oorzaken van neonatale obstructie-icterus:

1) Foetale en neonatale hepatitis:

Antenataal: Toxoplasmose, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes (TORCH).

Peri-/postnataal: Hepatitis B kan pas tijdens de geboorte van moeder op kind worden overgedragen! Ook postpartum door borstvoeding!!

Is moeder HB_EAg(+) ==> dan 100% besmetting van het kind!

Is moeder HB_EAg(-) ==> 10% besmetting van het kind! ==> HB_EAg is belangrijk!!

Bij zuigelingen is het mogelijk de dragerschap van Hepatitis B te voorkomen door:

- Aktieve immunisatie met HBIG binnen 48 uur postpartum.

- Passieve immunisatie door vaccinatie daarna.

Bij toestemming van de zwangere, worden alle zwangeren gescreend op HB_SAg!

2) Metabole leveraandoeningen:

a) α_1 -antitrypsine-deficiëntie:

==> geen trypsineremming ==> vernietiging van eigen celmembranen. In dit geval wordt door de lever een afwijkend antitrypsine geproduceerd, dat de levercel niet kan verlaten
==> ophoping.

Vaak hebben antitrypsine deficiënte patiënten geen klachten. Later vaak longemfyseem.

b) Galactosemie:

Berust op een Galactose-1-fosfaat-uridyl-transferase deficiëntie. Dient ZEER snel te worden herkend!!

Het kind wordt snel icterisch, hepatomegalie, voedingsproblemen en braken.

Galactose verschijnt in urine ==> test de urine op reducerende stoffen (niet alleen op glucose!). Kan al snel leiden tot leverbeschadiging, cataract en mentale retardatie!

Behandeling: dieet vrij van lactose en galactose!

3) Extrahepatische galgangatresie:

Diagnostiek: Percutane leverbiopsie, echografie, laparotomie.

Behandeling: chirurgisch ingrijpen voordat de patiënt biliaire cirrose krijgt!

Kasai-operatie: hepato-porto-enterostomie. Complicatie is portale hypertensie.

Obstructie-icterus bij oudere kinderen.

1) Hepatitis A:

> 1000 gevallen per jaar. Kan ook vaak symptomeloos optreden!

Faeco-orale besmetting.

Symptomen: malaise, anorexie, braken, koorts, hoofdpijn, icterus, hepatosplenomegalie.

Fulminante Hepatitis A: Kan dodelijk zijn!! Anders volledige genezing.

Besmettelijk: 2 weken voor de ziekteverschijnselen, enkele dagen erna!

Afzondering van het zieke kind heeft geen zin meer. Wel instellen van goede hygiëne!!

2) Hepatitis B:

Wekt meer bezorgdheid dan hepatitis A ==> vaccinatie!

3) Non-A, non-B-hepatitis en hepatitis C:

Voornamelijk posttransfusie-hepatitis!!

Neigt NOG sterker dan Hepatitis B tot een chronisch beloop!!

Ook verticale transmissie is mogelijk tussen moeder en kind (speeksel).

Verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom.

4) Autoimmuun-hepatitis ==> hoog serum Ig-G.

5) Chronische hepatitis.

6) Ziekte van Wilson:

-Levercirrose met portale hypertensie.

-Neurologische afwijkingen (lenticulaire degeneratie).

-Kaiser-Fleischer-ring bij spleetlamp onderzoek.

-Ceruloplasmine⁻, Koper in urine en lever-.

==> geef koperbeperkt dieet. Stimuleer met penicillamine de koperexcretie in de urine!!

7) Congenitale leverfibrose.

8) Scleroserende pericholangitis.

9) "Tumoren": Choledochuscyste, rhabdomyosarcoom, neuroblastoom.

PATHOLOGIE VAN LEVER EN GALWEGEN

In de lever voorkomende cellen:

- 1) **sinusendothelcellen:** zijn poreus door vele fenestraties. Brushborder aan oppervlak.
- 2) **Kupffercellen:** behoren tot het mononucleaire fagocytensysteem.
- 3) **Itozellen** (perisinusoïdale cellen): potentiële fibroblasten in de ruimte van Disse.
- 4) **Pitcellen:** Zijn Natural Killer cellen.

Een naaldbiopt van 1-4 cm en een gewicht van 10-50 mg is meestal representatief voor de gehele lever, voornamelijk bij hetaptitiden.

Pathofysiologie van de Lever.

Leverinsufficiëntie:

Leverinsufficiëntie kan ontstaan door: -necrose/beschadiging van hepatocyten.
-stoornissen in de intrahepatische doorbloeding.

Kan volgen op virale hepatitis, cirrose, zwangerschapssteatose, toxische beschadiging, leverinfarct of te sterke veneuze stuwning in de lever.

Akute leverinsufficiëntie:

Is reversiebel, maar heeft een hele slechte prognose! Bij overleving ==> volledig herstel.

Vnl door virale hepatitis, toxische beschadiging, zwangerschapssteatose.

Chronische leverinsufficiëntie:

Meestal als gevolg van levercirrose! Gaat dus vaak gepaard met bloedingen uit oesophagus- varices of haemorroïden.

Complicaties van (vnl chronische) leverinsufficiëntie:

- 1) Icterus: Hepatocyten schieten tekort in galsecretie ==> hyperbilirubinaemie.
- 2) Coagulatiestoornissen: Verminderde synthese van fibrinogeen, prothrombine, stollingsfactoren V, VII, IX en X, antithrombines etc.
- 3) Nierinsufficiëntie: -agv hypotensie door heftige bloedingen uit oesophagusvarices.
-hepatorenaal syndroom: deze nierinsufficiëntie is reversiebel!
- 4) Ascites en oedeem: -door verminderde albuminesecretie ==> perifeer oedeem.
-portale hypertensie ==> verhoogde lymfeproduktie ==> ascites.
- 5) Neurologische afwijkingen: **Hepatische Encephalopathie!**
=verwardheid, desoriëntatie, apathie, flapping tremor, coma.
-onvoldoende klaring van toxische stikstofmetabolieten.
-depletie van ATP door interferentie oxidatief metabolisme.
-elektrolyten-dysbalans.
- 6) Endocriene stoornissen: -Verminderde inaktivatie van oestrogenen ==> atrofische testes.
-Bij vrouwen palmar erytheem en spider naevi (oestrogeen--).
- 7) Circulatiestoornissen: Perifere vasodilatatie, tachycardie, toegenomen bloedvolume en verhoogde bloeddruk.

Portale Hypertensie:

Presinusoïdale portale hypertensie: Obstructie VOOR het binnenstromen in de sinusoiden.
==> schistosomiasis, leverfibrose, V.portaethrombose.

Postsinusoïdale portale hypertensie: Obstructie NA de sinusoiden (in veneuze systeem).
==> levercirrose, hartdecompensatie, V.hepaticathrombose.

Collaterale circulatie bij portale hypertensie (portocavale anastomosen):

1) Tussen v.gastrica sinistra en v.azygos ==> geeft oesophagusvarices.

Rond het rectum ==> haemorroïden.

2) In lig.falciforme: Van V.portae ==> paraumbilicale venen in de buikwand.

3) Omleiding van portaal bloed naar de vena renalis.

Portale hypertensie ==> splenomegalie ==> hypersplenisme.

Hierdoor ontstaat anaemie, thrombocytopenie en leukopenie!!

Icterus:

Ongeconjugerd bilirubine = niet in water oplosbaar. Wordt in serum in oplossing gehouden door binding aan albumine ==> NIET in urine uitgescheiden!

Geconjugerd bilirubine = in de lever gebonden aan glucuronzuur en in de gal uitgescheiden. Dan wordt het in de darm omgezet in stercobilinogeen (poepkleur). Een fractie hiervan wordt heropgenomen in de darm en in de urine uitgescheiden ==> fractie urobilinogeen in urine!

Het ongeconjugeerde bilirubine (lipofiel) accumuleert bij hoge serumconcentraties gemakkelijk in de basale ganglia ==> **kernicterus**.

Klassificatie van icterus; **Diazoreactie van Heymans-van den Bergh:**

-Geconjugerd bilirubine: reageert snel en direct ==> **direct bilirubine**.

-Ongeconjugerd bilirubine: reageert pas na toevoeging van alcohol ==> **indirect bilirubine**.

Indirect bilirubine == Totaal Bilirubine - Direct bilirubine.

Niet-geconjugeerde hyperbilirubinaemie:

1) Haemolytische icterus: overstijging van de conjugatiecapaciteit van de lever.

2) Dyserythropoïese: Gestoorde maturatie van ery's ==> verhoogde turnover.

Bij Pb-intoxicatie, pernicioze anaemie, thalassemie.

3) Syndroom van Gilbert: Te lage glucuronidatie-capaciteit van de lever. Is een absoluut onschadelijke aandoening ==> geruststellen!!

4) Icterus neonatorum: bij neonaten ==> 2-3x verhoogde ery-turnover (fysiologisch).

==> nog immature leverfuncties (fysiologisch).

5) Ziekte van Criggler-Najjar: Deficiëntie van bilirubine-gluconyltransferase (zeldzaam).

Geconjugeerde hyperbilirubinaemie:

1) Dubin-Johnson syndroom: autosomaal recessieve verminderde secretiecapaciteit van hepatocyten ==> icterus en pigmentkorrels in hepatocyten.

2) Rotorsyndroom = Dubin-Johnson zonder stapeling van bruin pigment in de lever.

3) **Cholestase:** Deficiëntie van de uitscheidingsfunctie van de lever (meestal mechanisch).

==> verminderde galexcretie en toename van galbestanddelen in het bloed.

==> Icterus, galzouten-, cholesterol-, AF-, 5'nucleosidase-, lipoproteïne-.

Intrahepatische cholestase: "obstructie" in hepatocyt, lobulus, of intrahepatische galwegen.

Extrahepatische cholestase: galsteen, pancreaskopcarcinoom, stricturen, stenosen.

Bij obstructie treedt regurgitatie op van gal naar de circulatie door:

- a) Verhoogde permeabiliteit van tight-junctions ==> lekkage vanuit galcanaliculus naar Disse.
- b) Retrograde diacytose: intracellulair transport dmv vesicles.
- c) Gestoorde secretiepolariteit: concentratie in canaliculi te hoog ==> uit storting van gal in de ruimte van Disse.

Elementaire Afwijkingen:

Normale hepatocyten zijn grofkorrelig, met een eosinofiel cytoplasma.

Levercelbeschadiging:

- Matglas-hepatocyt: Bij hepatotoxische geneesmiddelen (barbituraten, alcohol) en Virale hepatitis B. Ontstaat door SER-hyperplasie (==> enzyminductie!!).
- Acidofiele condensatie: Hepatocyt wordt kleiner, sterker eosinofiel, toont kernpyknose. = beginnende coagulatieneecrose.
- Hydropische zwelling: Door falen van de Na/K-pomp.
- **Mallory-bodies:** onregelmatig vertakkende, sterk eosinofiele insluitsels. Zijn opeengestapel- de microfilamenten (cytoskelet).

Levercelnecrose; 3 verschillende typen:

- 1) **Coagulatieneecrose:** als gevolg van ischaemie of anoxie.
Groepen levercellen worden egaal eosinofiel (ziet er gestold uit).
- 2) **Apoptosis:** fysiologische celsterfte of celgebonden immunreactie (bij virale hepatitis!).
Cel komt los van buurhepatocyten, pyknose, eosinofilie- ==> defragmentatie.
==> fagocytose door Kupffercellen.
- 3) **Lytische necrose:** Eindstadium van hydropische zwelling.

Stapeling in de Lever:

Steatose:

Is stapeling van neutrale lipiden in de hepatocyt, alsgevolg van een verminderde synthese van lipoproteïnen!! ==> triglyceriden kunnen niet in het bloed worden opgelost ==> accumulatie in de hepatocyt!

Oorzaken van steatose:

- verhoogde aanvoer van FFA naar de lever vanuit perifere vetdepots.
- verhoogde “de novo” synthese van triglyceriden in de lever (SER).
- verminderde oxydatieve afbraak van triglyceriden in de lever.
- Stoornis in de vorming van lipoproteïnen in de lever.

Steatose ==> hepatomegalie en de lever heeft een geel-achtige kleur, door de vele grote vetvacuolen in de hepatocyten. Ook fusie van vetvacuolen en soms zelfs fusie van cellen ==> grote vetcysten!!

Meest voorkomende steatose: Steatose van zone 3: bij alcoholabusus!

Steatose van zone 1: bij fosfor-vergiftiging!

è Siderose:

Normaal wordt ijzer in de vorm van **ferritine** in de lever opgeslagen (0,3g/lever).

Bij ernstige ziekten vindt opslag plaats in de vorm van **haemosiderine**, bijvoorbeeld bij haemolytische anaemie, alcoholischen leverbeschadiging, overmatige ijzerinname.

è Koperstapeling:

Veroorzaakt hepatolenticulaire degeneratie: koperstapeling in lever en lenskern (ZvWilson).

Ook bij chronische cholestase, want normaal wordt koper met de gal uitgescheiden!!!

Cholestase:

Bij intrahepatische cholestase breidt de beschadiging zich uit van zone 3 naar zone 1.

==> veel bilirubine in cytoplasma, bilirubine-”thrombi” in gedilateerde canaliculi en later ook bilirubine in hypertrofische Kupffercellen. De Kupffercellen zijn hypertrofisch door fagocytose van genecrotiseerde hepatocyten.

De cellen worden voornamelijk beschadigd door retentie van galzouten!

Galzouten ==> chemische irritatie ==> ontstekingsreactie, ook in het regurgitatiegebied (lymfvaten van het portaveld). Voornamelijk in de portavelden (driehoekjes van Kyrnan).

Ook hyperplasie van de kleinste intrahepatische galwegen ==> uitgebreide anastomosering.

Necrose van het extrahepatische galgangepitheel ==> galzouten komen in contact met het portale bindweefsel ==> **vreemd-lichaams reuscelgranulomen** in portale velden!

Uiteindelijk ==> levercirrose.

Leverfibrose:

Toegenomen fibroblastenactiviteit ==> abnormale toename van bindweefsel in de lever.

Leverbeschadiging leidt tot aktivatie van de perisinusoïdale **itocellen**. Deze transformeert tot fibroblast. Ook hepatocyten zelf kunnen basaalmembranen en intralobulair collageen vormen!!

Drie patronen van leverfibrosing:

1) Accentuering van reeds bestaande vezels; niet belangrijke vorm van leverfibrose.

2) **Passieve septumvorming:**

Confluerende necrose ==> alleen het steunweefsel blijft over ==> postnecrotische collaps (samenvallen van het steunweefsel). Hierdoor ontstaan mogelijk portocavale shunts!!

3) **Aktieve septumvorming:**

Uitgroei van stroken bindweefsel vanuit de portavelden in de lobuli. Het bindweefsel bestaat uit fibroblasten, ontstekingscellen, capillairen en prolifererende galductuli. Dit wordt **piecemeal-necrose** genoemd!! Predisponeert voor levercirrose!!

Circulatiestoornissen in de lever:

Periveneuze hepatocyten worden voorzien van relatief zuurstofarm bloed ==> zijn dus gevoeliger voor lokaal en algemeen zuurstoftekort!

û **V.portae-occlusie:**

Door overdruk in het veneuze systeem ==> portale hypertensie. Meestal door levercirrose.

Ook mogelijk door schistosomiasis. Kan leiden tot een haemorrhagisch infarct!

û **V.hepatica-occlusie:**

Veneuze stuwung in de lever door tumorcompressie of endoflebitis met thrombose.
Budd-Chiari-syndroom: intense veneuze stuwung in lever met verwijding van intra-hepatische vaten ==> atrofie en necrose van hepatocyten.
Ook bijvoorbeeld bij hartfalen ==> cardiale cirrose.
Bij veneuze stuwung toont de lever een bijzonder aspect: “**nootmuskaatlever**”.

Hepatitis:

Bacteriële hepatitis:

Pyogene hepatitis ontstaat meestal door migratie van micro-organismen van buiten de lever.
Bijvoorbeeld septische embolisatie van een appendicitis of diverticulitis.

Virale hepatitis:

A) Hepatitis A (infectieuze hepatitis):

Veroorzaakt door een picoRNA-virus. Incubatietijd van 15 - 40 dagen.
In die periode zijn **faeces** en **bloed** al besmettelijk!!
Komt voornamelijk voor bij kinderen , en bij lagere socio-economische milieus.
Vaak verloopt de infectie SUBklinisch!! Geeft nauwelijks aanleiding tot chronische hepatitis!!
Fulminante hepatitis A kan echter dodelijk aflopen.

B) Hepatitis B (serumhepatitis):

Veroorzaakt door een rond DNA-virus (“Dane-Particle”).
Heeft een incubatietijd van 50 - 80 dagen. Overdracht vindt plaats via **serum!** ==> voornamelijk via sexueel verkeer en van moeder op kind!
Is ernstiger dan Hepatitis A en onttaardt vaker in chronische hepatitis en levercirrose!!
De antigene partikels van het virus zijn:
- Dane-particle (het complete ronde DNA-virus).
- DNA-polymerase.
- **HB_CAg:** Hepatitis B core Antigeen.
- **HB_SAg:** Hepatitis B surface Antigeen.
- **HB_EAg:** Onderdeel van HB_CAg.
Het hepatitis B-virus is van zichzelf NIET cyto-pathogeen! Voornamelijk de celgebonden en humorale immunoreacties op de antigenen zijn hepatotoxisch!
In Africa is 20% van de bevolking een gezonde virusdrager ==> heeft dus een inadequade afweer tegen de virusantigenen! Zelf niet ziek, maar wel een belangrijke besmettingsbron!!
HB_SAg-carriërs: minimale expressie van HBCAg ==> nauwelijks besmettelijk.
HB_CAg-carriërs: voortdurende virusrepliatie met veel Dane-particles ==> zeer besmettelijk!
Hepatitis-B-infectie is predisponerend voor ontstaan van hepatocellulair carcinoom!!

D) Hepatitis D:

Is een RNA-virus (retrovirus) met **δ-antigeen**, omgeven door **HB_SAg!!**
Heeft dus voor replicatie het HBV nodig!
Is zeer besmettelijk, maar kan alleen hepatitis veroorzaken bij een HB_SAg (+) individu!
Besmetting vindt plaats via **serum**.

C) Hepatitis C (non-A, non-B-hepatitis):

Is DE hoofdverantwoordelijke voor **posttransfusie-hepatitis!**

Besmetting via **serum**. Ontaardt ook vaak in chronische hepatitis ==> ernstig!

E) Hepatitis E (non-A, non-B-hepatitis):

Lijkt op hepatitis A: **faeco-orale** en **parenterale** besmetting.

Akute virale hepatitis:

Geeft voornamelijk periveneus (zone 3) een levercelbeschadiging. Dit uit zich in de opvallende levercelpolymorfie van ballonerig tot pyknose.

Bilirubinepigmentatie in hepatocyten en intercellulaire galthrombi wijzen op cholestase.

Ook zijn Kupffercellen hyperplastisch.

Infiltratie van lymfocyten en plasmacellen in het parenchym. Ook portaal ontstekingsinfiltraat.

- Lichte vorm: anicterisch, nauwelijks levercelpolymorfie en necrose.

- Cholestatistische virale hepatitis: meer kenmerken met gestoorde hepatocyten-excretie.

- Fulminante virale hepatitis: Uitgebreid parenchymverlies door lytische necrose.

==> akute leverinsufficiëntie ==> hepatisch coma ==> dood!

In de akute fase van hepatitis B is géén HB_CAg en HB_SAg in de lever aantoonbaar! Dit komt doordat het immuunsysteem nog adequaat genoeg is het grootste deel van het virus te verwijderen.

Chronische virale hepatitis:

5-10% van de Hepatitis-B infecties ontaardt in chronische hepatitis!! Er ontstaat een “evenwicht” tussen virusreproductie en viruseliminatie ==> chronische ontsteking!!

Van chronische persisterende hepatitis (mild) tot chronische agressieve hepatitis (ernstig!!):

- Chronische persisterende hepatitis:

Slechts vage klachten en geringe test-afwijkingen. WEL mononucleair ontstekingsinfiltraat in de portavelden! Geen celpolymorfie en geen necrose. De levercellen zitten vol met HB_SAg en vertonen een matglas-aspect (enzyminductie).

- Chronische agressieve hepatitis:

Kan spontaan genezen, maar gaat meestal over in levercirrose.

Geeft veel klachten; voornamelijk hepatosplenomegalie (agv portale hypertensie).

Natuurlijk ook celpolymorfie en necrose; vorming van passieve septa.

Stadia van het natuurlijk beloop van chronische virale hepatitis:

I: Aktieve virusreproductie en immunologische intolerantie van de gastheer (mnd-jaren).

-Bloed: HB_SAg(+); HBV-DNA(+); DNA-polymerase(+); HB_CAg(+); HB_EAg(+).

-Hepatocyten: HB_CAg in de kern; HB_SAg in de celmembraan.

-Leverfuncties: **Transaminasen normaal!!** Geen inflammatoire laesies!!

II: Viruseliminatie ==> HBEAg-antistoffen komen in het bloed.

-Bloed: HB_SAg(-); HB_CAg(-); HB_EAg(-); HBV-DNA(-); DNA-polymerase(-).

-Hepatocyten: HB_CAg en HB_SAg zowel in kern als cytoplasma!!

-Leverfuncties: **Transaminasen ---.**

III: Virusintegratie ==> integratie van het virale DNA in genoom van de gastheer:

Dit genoom codeert alleen nog voor HB_sAg ==> serum is HB_sAg(+)

Geén ontstekingsreacties meer. De integratie in het genoom betekent WEL een **verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom!** De patiënt is nu HB_sAg-carriër.

Etiologie van chronische hepatitis:

- Viraal: Hepatitis B, C en D.
- Toxisch-medicamenteus (alkohol-abusus of toxische metabolieten).
- Ziekte van Wilson: koperstapeling ==> chronische agressieve hepatitis.
- Auto-allergie: antinucleaire en anti-gladde spiercel antistoffen.

Leverbeschadiging door alcohol:

Factoren die bij alcoholgebruikers bijdragen aan hepatotoxiciteit:

- 1) Ethylalkohol is direct hepatotoxisch.
- 2) Voedingsdeficiënties.
- 3) Hormonaal: voor vrouwen is alcohol eerder hepatotoxisch dan voor mannen.

Bij iedereen die alcohol drinkt ontstaan leversteatose!! Dit is echter volledig reversiebel.

Ø**Akute alcoholische hepatitis:** Voorstadium van alcoholische levercirrose. Geeft steatose, cholestase, Mallory-bodies, neutrofieleninfiltraat!

Ø**Alcoholische leverfibrose:** Periportale fibrose met uitstralende bindweefselsepta!

Leverbiopt is pathognomonisch ==> van diagnostisch belang.

Ø**Levercirrose:** eindstadium.

Cholestatische leverziekten:

Extrahepatische cholestase:

Is een afvloedbelemmering van gal langs de ductus hepaticus of ductus choledochus. Door steenvorming, stricturen, stenosen(eerdere ingrepen), atresie (neonaten) of tumoren.

Afvloedbelemmering ==> ascenderende cholangitis(bacterieel) ==> oedeem van de portavelden ==> nog meer afvloedbelemmering.

Complicatie van langdurige extrahepatische cholestase is **secundaire biliare cirrose!**

Intrahepatische cholestase:

1) Intralobulaire cholestase; stoornis in de secretoire functie:

Excretie-functiestoornissen bij akute virale hepatitis en intoxicatie. Ook bij:

- Erfelijke aandoeningen: α_1 -antitrypsine-deficiëntie.
- Zwangerschap: interferentie van oestrogenen en progesteron met galsecretie!

2) Extralobulaire cholestase; belemmering van intrahepatische galafvoergangen:

- Atresie van de intrahepatische galwegen; congenitale aplasie of hypoplasie.

Syndroom van Alagille: Cholestase + A.pulmonalisstenose + misvormde wervellichamen.

Niet-syndromatische galgang-atresie heeft een slechte prognose!!

- Chronische niet-suppuratieve destrukatieve cholangitis = Primaire Biliaire Cirrose!

Het intrahepatische galwegennet wordt door lymfocyten en plasmacellen progressief gedestruëerd ==> uiteindelijk cirrotische verandering van het leverweefsel!

- Chronische Scleroserende Cholangitis:

- Voornamelijk bij mannen. Gaat ook vaak samen met colitis ulcerosa!!
- Mononucleair ontstekingsinfiltraat met periductulaire fibrose. Verhoogde kans op galweg carcinoom. Ontaardt in Secundaire Biliaire Cirrose!
- Diffuus verspreide tumoren of metastasen.
- Mucoviscoïdose geeft in 10% van de gevallen ook obstructie in intrahepatische galwegen.
- Parasitaire infestaties: Distomatose en Ascaris Lumbricoides.
- Ziekte van Caroli: Congenitale fusiforme en sacculaire galwegdilataties ==> cholangitis!

Levercirrose:

Levercirrose ontstaat gedurende een lange periode. Elke levercirrose is leverfibrose, maar leverfibrose is NIET altijd levercirrose!

Levercirrose: **Diffuse leverfibrose**, gepaard gaande met **nodulaire parenchymregeneratie** en vorming van vasculaire anastomosen. Omvat de gehele lever!!

Levercirrose is een morfologische diagnose. De normale leverlobuli zijn vervangen door levernoduli, omgeven door bindweefselseptata!

Etiologie en pathogenese:

Aktieve noduli (regenererend): Hyperplasie van hepatocyten met vergrote kernen. Ook meerkernige cellen. Celplaten zijn twee of meer cellen dik.

Passieve noduli (geregeneerd): celplaten zijn 1 cellaag dik. Geen hyperplasie meer.

Door de expansieve groei van de noduli ==> takken van de V.portae en V.hepaticae worden dichtgedrukt ==> portale hypertensie en ascites!

De actieve en passieve septa tussen de parenchymnoduli bevatten voornamelijk venen en lymfvaten. Deze venen anastomoseran met elkaar ==> shunting tussen aanvoerende portale venen en afvoerende vv.hepaticae.

Natuurlijk is ook de intrahepatische microcirculatie verstoord (van sinusoiden naar de centrale vene) als gevolg van de vorming van noduli!

De portale venen hebben normaal een bindweefselhuls, de vv.hepaticae niet ==> voornamelijk de vv.hepaticae worden dichtgedrukt ==> **postsinusoidale portale hypertensie!!**

Compressie van V.portae-takken ==> **presinusoidale portale hypertensie!!**

Dit ontstaat als gevolg van bindweefselretractie en verlittekening in de portavelden.

Parasinusoidale portale hypertensie: anastomosering tussen A.hepatica en V.portae!

Klassificatie van levercirrose:

Klassificatie naar morfologie:

- 1) Micronodulaire cirrose: uniforme fijne nodulering (1-3mm) van het oppervlak.
- 2) Macronodulaire cirrose: grotere ongelijke noduli, brede bindweefselseptata.
- 3) Gemengd micro-macronodulaire cirrose.

Klassificatie naar etiologie:

- 1) Alkoholische cirrose: begint micronodulair ==> progressie naar macronodulair. Steatose en Mallory-bodies.

- 2) Posthepatitische cirrose: Macronodulair. Fibrose agv postnecrotische collaps (passief).
Matglashepatocyten na HBV-infectie. HB_sAg(+).
- 3) Biliaire cirrose: Agv lang aanhoudende cholestase.
Primaire BC: destructie van intrahepatische galwegen.
Secundaire BC: agv langdurige obstructie van extrahepatische galwegen.
- 4) Ziekte van Wilson: Hepatolenticulaire degeneratie. Deficiëntie van het koper-bindende α -globuline. Ring van Kaiser-Fleischer bij spleetlamponderzoek!
- 5) Idiopatische haemochromasie: stapeling van haemosideride in lever, pancreas, huid, hart.
Stapeling in pancreas ==> diabetes mellitus.
Stapeling in huid ==> bruine verkleuring (diabetes bronze).
Stapeling in lever ==> progressieve fibrose ==> cirrose.

Levertumoren:

Benigne levertumoren (5%):

J Leverceladenoom: zeer goed gedifferentieerd. Toename bij gebruik oestrogenen (pil!).

J Focale nodulaire hyperplasie: veel fibreus littekenweefsel en veel vaten.

J D.choledochus-adenoom: meestal een toevallige vonst.

J Haemangioom: meestal klein en subcapsulair.

Maligne levertumoren:

L Hepatocellulair carcinoom:

Zeldzaam in West Europa. Frequent in Africa en Azië. Kan zich ontwikkelen agv levercelhyperplasie in cirrotische noduli!!

Hepatocellulair carcinoom kan in een cirrotische lever multifocaal ontstaan, voornamelijk in een macronodulaire cirrotische lever!

Infiltrteert SNEL in intrahepatische V.portae-takken ==> metastasering!

Een subtype is **fibrolamellair carcinoom**: bij jonge mensen, vrij goede prognose!

Etiologische factoren: -Levercirrose

-Aflatoxine van Aspergillus Flavus ==> ZEER hepatocarcinogeen!

-HB_sAg(+).

L Cholangiosarcoom.

L Hepatoblastoom: congenitale tumor bij kinderen.

L haemangiosarcoom: ontstaat uit sinusoiden. Door vinylchloride (PVC-industrie!).

L secundaire levertumoren.

Pathofysiologie van de Galblaas:

Cholelithiasis:

Galbestanddelen zijn cholesterol, galpigmenten, fosfolipiden, galzouten.

In het waterige milieu van de gal wordt cholesterol (lipofiel) in oplossing gehouden door vorming van **micellen**, bestaande uit **cholesterol, fosfolipiden en galzouten**.

Bij relatieve overmaat aan cholesterol ==> lithogene gal!! Verschillende typen galstenen:

1) **Gelamineerde stenen**: Zeer talrijk. Gelamineerd op doorsnede.

Donker = galpigment met galzouten (calciumzouten).

Licht = cholesterol met galzouten (calciumzouten).

2) **Zuivere cholesterolsteen**: Solitair!! Ovaal en groot (3cm).

Geel-wit, zeepachtig bij aanraking, lage dichtheid!

3) **Galpigmentstenen**: zeldzaam. Multipel, zwart en onregelmatig van vorm.

4) **CaCO₃-stenen**: Zeldzaam. Multipel, klein, bleek en hard.

Cholecystitis:

Acute cholecystitis gaat bijnaal altijd gepaard met cholelythiasis! Gal is meestal steriel ==> ontsteking door irritatie van de gal. Secundair wel bacteriële besmetting.

Chronische cholecystitis: Agv recidiverende acute cholecystiden. Complicaties zijn empyeem, abcedering, necrose, ruptuur, peritonitis, adhaesies.

De meeste galblaastumoren zijn **adenocarcinomen**. Sterk geassocieerd met galstenen!!

GASTROINTESTINALE PATHOLOGIE

Bloedvoorziening van het maagdarmkanaal:

- **Truncus coeliacus** ==> maag, lever, milt.
- **A.mesenterica superior** ==> duodenum, jejunum, ileum, colon ascendens.
- **A.mesenterica inferior** ==> linkerhelft van het colon, sigmoïd en rectum.

Normaal komen er in de maag en oesophagus vrijwel géén microflora voor!!

In de dunne darm en colon wèl: Het aantal bacteriën neemt naar distaal toe.

Microflora in de darm speelt een rol bij: -kolonisatieresistentie (tegengaan van overgroei)
-metabolisme van voedselbestanddelen (Vit.K).

Afweer van het gastrointestinale kanaal:

ûNiet-specifiek: -maagzuur werkt bactericide

-mucuslaag = barriere tegen mechanische, chemische en microbiële schade.

-Peristaltiek ==> continue afvloed.

-Normale microflora ==> kolonisatieresistentie.

ûSpecifiek: **MALT** (Mucosa Associated Lymphatic Tissue)

= Platen van Peyer.

= verspreide lymffollikels in submucosa.

Algemene Functiestoornissen:

Motiliteitsstoornissen:

- 1) Obstructie-ileus: tumor, strangulatie
- 2) Innervatiestoornissen: Diabetische neuropathie, Ziekte van Hirschsprung.
- 3) Hormonaal: Hypothyreoidie (paralyse) ; Hyperthyreoidie (chronische diarree)
Syndroom van Verner-Morrison: endocriene cholera door VIP-tumor!
- 4) Sphincter-dysfunctie: Oesophagusreflux , backwash-ileus.
- 5) Paralytische ileus: reactie op peritonitis of buikoperaties.

Circulatiestoornissen:

1) **Arteriële afsluiting:**

Mogelijk transmurale infarcering (Wit infarct!).

Door atherosclerose, thrombose, thrombo-embolie, vasculitis(!), strangulatie (afklemming van arteriën bij hernia of adhaesies!).

2) **Veneuze mesenteriale afsluiting:**

Geeft een haemorrhagisch infarct (rood infarct!).

Mogelijk door thrombose, obstructie in darmlumen (drukverhoging op venen), strangulatie.

Bij herniatie of strangulatie is het optreden van een rood infarct meer waarschijnlijk dan een wit infarct, omdat het veel moeilijker is om een arterie af te klemmen dan een vene!

Bij Partiële ischaemie ==> **ischaemische colitis!**

Geeft passagere pijn en bloederige diarree.

Geneest met verlittekening (mogelijk later streng-ileus!).

De Oesophagus:

Bekleding: Meerlagig niet-verhoornend (parakeratotisch) plaveiselepitheel.
Noxisch zijn extreme temperaturen, etsende stoffen, zuren, proteolytische enzymen.
De veneuze plexus uit de submucosa van het distale oesophagusdeel draineert naar de V.portae ==> oesophagusvarices bij portale hypertensie!!

Predilectieplaatsen voor oesophagustumoren zijn de drie fysiologische vernauwingen:
1) Bovenste oesophagus-sphincter ; 2) Aortaboog ; 3) Distale oesophagus-sphincter.

Circulatiestoornissen:

Normaal draineren venen uit de oesophagus zowel: -Naar de V.portae
-Naar de V.cava superior.

Bij levercirrose ==> geen afvloed meer via het portale systeem ==> reverse stroomrichting:
==> afvoer van portaal bloed via de oesophageale plexus naar de V.cava superior.
Dit geeft **oesophagusvarices** met mogelijk massale bloedingen: **Hematemesis!!**

Ontstekingen:

L Acute oesophagitis:

- Door etsing van slijmvlies (oesophagusreflux, antibiotica, NSAID's)
 - Door infecties: voornamelijk bij immuun-gecompromiteerde patiënten. Vaak gaat het dan om schimmels(Candida) of virussen(CMV, HSV).
- ==> ontsteking ==> ulceratie ==> verlittekening ==> stenoserend!

Syndroom van Mallory-Weiss: scheurtjes op cardia-oesophageale overgang bij excessief braken.

Syndroom van Boerhaave: compleet afscheuren van oesophagus t.o.v. maag!!

L Chronische oesophagitis:

Ontstaan meestal door oesophagusreflux (L.E.S.-insufficiëntie). Geeft in eerste instantie **hyperplasie** van het slijmvlies (verhoogde celturnover). Later ook **Metaplasie!**

Barrett-oesophagus: het meerlagige plaveiselepitheel wordt vervangen door metaplastisch slijmnap-epitheel (maagslijmvlies).

Een Barrett-oesophagus geeft een 10-50% verhoogde kans op oesophaguscarcinoom!!

Tumoren van de oesophagus:

Epitheliale oesophagustumoren: 90% plaveiselcelcarcinoom: Bij fysiologische vernauwingen.
10% adenocarcinoom: vnl distaal (Barrett-carcinoom!).

Niet-epitheliale oesophagustumor: Benigne leiomyoom (zeldzaam).

Overige aandoeningen van de oesophagus:

- 1) Congenitaal: oesophagusatresie, vaak met oesophagotracheale fistel.
- 2) Cardia-achalasia: gestoorde peristaltiek in het onderste oesophagussegment en onvermogen van de L.E.S. om zich voldoende te relaxeren.
- 3) Hiatus Hernia: proximale maag hernieert door de slokdarmopening van het diafragma in het mediastinum ==> oesophagusreflux.
- 4) Divertikels: voornamelijk aan de oesophagus-achterwand (weinig spierweefsel).
Zenker-divertikel: tussen M.constrictor inferior en M.cricopharyngeus.

De Maag:

Secretie in de verschillende compartimenten van de maag:

- Cardia:** uitsluitend slijmproductie door slijmnapcellen.
- Fundus:** Pariëtale cellen (HCL en intrinsic factor) en hoofdcellen (pepsinogeen).
- Corpus:** Pariëtale cellen (HCL en intrinsic factor) en hoofdcellen (pepsinogeen).
- Antrum:** Productie van gastrine door G-cellen.

Acute gastritis:

Afname van de beschermende mucuslaag ==> oedeem en bloedingen van het maagslijmvlies.

Ook ontstekingsexsudaat met erosie ==> hemorragische gastritis.

Vnl veroorzaakt door **NSAID's!!** (aspirine, paracetamol).

NSAID's: -Remming van de prostaglandines ==> doorbloeding en slijmsecretie⁻.

-Zijn direct etsende stoffen voor de maagmucosa!

Chronische gastritis; indeling volgens Sydney:

_Bacteriele chronische gastritis:

Helicobacter pylori bevindt zich voornamelijk in het antrum. Produceert urease en creëert daarmee een alkalisch milieu om zich heen.

Dragers van H.pylori: verhoogde kans op peptische ulcera en maagcarcinoom.

Chronische gastritis door H.pylori ==> **atrofische gastritis**. Het maagslijmvlies vormt om tot dunne-darmslijmvlies (intestinale metaplasie!). Hierdoor verdwijnt de Helicobacter!!

Intestinale metaplasie is echter wel predisponerend voor maligniteit!!

_Auto-immuun gastritis:

Antistoffen tegen pariëtale cellen en intrinsic factor ==> snel slijmvliesatrofie van fundus en corpus!! Dit leidt ook tot intestinale metaplasie of "antrale" metaplasie van fundus en corpus. ==> Achloorhydrie ==> meer gastrineproducerende cellen in het antrum!

-antistoffen zijn aantoonbaar in het bloed.

-hoge gastrinespiegels in het bloed.

-laag intrinsic factor ==> Vitamine B₁₂-deficiëntie ==> pernicioze anaemie!

_Reactieve gastritis:

1) Door galreflux (na partiële gastrectomie of pylorotomie)

2) Door NSAID-gebruik (chronische irritatie).

_Overige vormen van gastritis:

1) Eosinofiele gastro-enteritis: reactie op infestatie met haringworm (*Erostoma rotundatum*).

2) Granulomateuze gastritis: tbc, sarcoïdose, M.Crohn.

3) Lymfocyttaire gastritis: Helicobacter pylori-infectie of coeliakie.

Ulcus pepticum:

Ulcus ventriculi = in het antrum van de maag, juist prepylorisch.

Ulcus duodeni = in de bulbus duodeni (meest proximale deel).

Het ulcus pepticum komt voornamelijk voor bij mannen en op oudere leeftijd.

Is vaak het gevolg van geneesmiddelengebruik (aspirine, NSAID).

De doorsnede van het ulcus is meestal kleiner dan 3 cm, met een rode opstaande rand.

Complicaties: -bloedingen ==> hematemesis en/of melaena.

-perforatie ==> peritonitis.

-strictuur ==> ileus.

Een ulcus pepticum kan een uiting zijn van een carcinoom (ALTIJD biopteren!!), maar maligne ontarding van een ulcus pepticum komt praktisch niet voor!!

Etiologische factoren: - dysbalans tussen zuur- en slijmsecretie

- Helicobacter pylori-infectie

- Roken, koffieconsumptie.

- Genetische predispositie.

Maagtumoren:

μNiet-epitheliaal: benigne leiomyoom en maligne leiomyosarcoom.

μEpitheliaal: -Slijmvliespoliep = benigne.

-Adenocarcinoom = de meest frequente maligne maagtumor!!

Maagcarcinomen komen voornamelijk in het antrum voor.

Een vroeg carcinoom (alléén mucosa) heeft een goede prognose: 90% 5-jaarsoverleving!

Een gevorderd carcinoom (doorgroei in de submucosa) heeft een slechte prognose!!

Twee typen maagcarcinomen:

1) Intestinaal epidemisch carcinoom: Ontstaat door exogene factoren. Vnl bij >60 jaar man.

2) Diffuus endemisch carcinoom: Komt even veel voor bij vrouwen als mannen.

Voornamelijk rond het 50ste jaar. Ontstaat door genetische factoren.

Overige aandoeningen van de maag:

a) Congenitale pylorusstenose: Treedt merkwaardigerwijs pas 3 weken post partum op!!

b) **Ziekte van Ménétrier:** Sterk hypertrofische foveolaire laag van het maagslijmvlies.

Atrofische krypten.

Eiwitlekkage naar het lumen: “protein losing gastropathy”.

==> verhoogde kans op carcinogenese!!

c) **Syndroom van Zollinger-Ellison:**

Gastrineproducerende tumor in de pancreas ==> hypertrofie van de wandcellen in de

klierbuizen ==> sterk toegenomen zuurproductie met multipale maagulcera, ook in duodenum en jejunum!!

De Dunne Darm:

Dunne darm: duodenum, jejunum en ileum. Van pylorus tot valvula Bauhini (ileocecale klep)

Het duodenum ligt **retroperitoneaal** rond de pancreaskop!

Klieren van Brunner: Alléén in duodenum. Produceren een alkalisch secreet.

Plicae van Kerckring: circulaire plooien van mucosa en submucosa. In duodenum en jejunum.

Crypten van Lieberkuhn: Tussen de villi in. Deze krypten bevatten

- ongedifferentieerde stamcellen ==> vervanging van epitheel.
- Panethcellen: produceren lysozym (antibioticum).
- Neuro-endocriene cellen, enterocyten, slijmbekercellen.

Malabsorptie:

Malabsorptie is een gegeneraliseerde verterings- of resorptiestoornis. Geïsoleerde enzymdeficiënties behoren dus NIET tot het malabsorptiesyndroom!! Ookzaken van malabsorptie zijn:

- 1) Stoornissen in vertering van voedsel (pancreasziekte).
- 2) Versnelde voedselpassage (motiliteitsstoornissen).
- 3) Verkleining van het resorberend oppervlak (resectie of inflammatoire darmziekte).
- 4) Stoornis in het transport van nutriënten.

==> gewichtsverlies, buikpijn, diarree met zure/rottende geur. Ook verschijnselen van voedings-deficiënties.

Specifieke aandoeningen met malabsorptie:

A) Coeliakie (spruw):

In graanproducten komen gluten voor. Deze eiwitten bevatten veel gliadine met de aminozuren glutamine en proline!!

Door een immuunreactie tegen gliadine ==> na consumptie ontstaat snel een totale of subtotaal **vlokatrofie en T-cel infiltraat!** Ter compensatie: **crypthyperplasie!**

Glutenvrij dieet of corticosteroïden leiden tot snel herstel van morfologie en functie!

Refractaire spruw reageert NIET op therapie ==> multipole ulceraties (lijkt op Crohn).

Bij lang bestaande coeliakie ==> grote kans op maligne Non-Hodgkin Lymfoom.

B) Tropische spruw:

Op coeliakie gelekend beeld, veroorzaakt door exotoxinen van de darmflora.

C) Ziekte van Whipple:

Bacteriën en lymfocyten in de lamina propria ==> plompe villi met vermindering van het resorberend oppervlak.

Ophoping van macrofagen ==> gestoorde lymfe-drainage ==> proteïn losing enteropathy!

De verwekker is *Tropheryma Whipplei*. Geef antibiotica.

Mechanische letsels en obstructie van het lumen:

Hoge ileus (obstructie van de dunne darm) ==> pijn en galbraken. Oorzaken zijn:

- 1) Herniatie van een dunne darmlis door buikwand (MEEST voorkomend)!
- 2) Adhaesies (strengileus) zijn na de hernia de meest voorkomende oorzaak.
- 3) Strictuur: door tumor of fibrosering na een chronische ontsteking.
- 4) Concrement: galsteen, corpus alienum.

Bij ileus ==> oedeem door circulatiestoornis in de darmlis ==> beklemde breuk.

Dunne-darm tumoren:

Tumoren van de dunne darm zijn ZELDZAAM!!!

Syndroom van Peutz-Jeghers: Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP).

Meestal betreft het een villos adenoom bij de papil van Vater.

Als complicatie van M.Crohn kan wel een adenocarcinoom van de dunne darm optreden.

Heeft dan een slechte prognose!!

Overige aandoeningen:

ACongenitale atresie van de dunne darm ==> ileus.

ADuplicatuur van een darmsegment ==> mesenteriale cyste of een dubbelloops lumen.

ADivertikel van Meckel: Overblijfsel van de ductus omfalo-entericus. Kan bekleed zijn met darmepitheel, maar kan ook pancreasweefsel bevatten ==>

enzymen komen vrij in het niet bestendige darmlumen.

==> kan dezelfde klachten geven als appendicitis acuta!!

AMeconium-ileus: Bij pasgeborenen met mucoviscoïdose.

De Appendix:

Ligt meestal intra-, maar soms ook retroperitoneaal. Het slijmvlies en de submucosa bevatten veel lymffollikels. Bij afsluiting van het lumen ==> stase ==> ontsteking!

Acute appendicitis ==> mogelijk ulceratie van de mucosa ==> perforatie ==> peritonitis.

Het Colon:

Intraperitoneaal: Coecum, colon transversum, sigmoïd. Is opgehangen aan het mesocolon.

Retroperitoneaal: Colon ascendens, colon descendens, rectum.

De colonmucosa bevat GEEN villi, maar bestaat uit krypten!! Het colonslijmvlies is bezaaid met colonies van micro-organismen!!

Ontstekingen:

Acute ontstekingen:

Enterotoxinen ==> veel waterige diarree (cholera). Geen bloed of slijm.

Cytotoxinen ==> celnecrose ==> bloederige en slijmerige faeces.

Pseudomembraneuze colitis wordt meestal door *Clostridium difficile* veroorzaakt. Het cytotoxine(!) veroorzaakt microtraumata in de lamina propria ==> het exsudaat vormt een pseudomembraan op het geïrodeerde slijmvlies.

Cl.difficile kan expansief groeien bij verstoring van het flora-evenwicht, bijvoorbeeld door gebruik van orale antibiotica!!

Chronische enterocolitis:

- Schistosomiasis, enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, cestoden en trichiuren!
- Infectie met boviene *M.tuberculosis* via melk ==> granulomen in platen van Peyer.
- Lymfogranuloma venerum: uitbreiding van Chlamydia-infectie naar rectumlymfklieren.

Idiopatische Inflammatoire Darmziekten:

Zowel de Ziekte van Crohn als Colitis ulcerosa hebben een familiale predispositie en een incidentiepiek van ±30 jaar!

DE ZIEKTE VAN CROHN:

- Kan in alle delen van het maagdarmkanaal voorkomen.
- Heeft een transmuraal karakter ==> diepe fissurende ulcera ==> fistelvorming.
- Is haardsgewijs; gezonde en zieke delen wisselen elkaar af.
- In 70% van de gevallen komen ook epitheloïdcelgranulomen voor.
- Gaat gepaard met remissies en exacerbaties.
- Zo min mogelijk opereren ==> induceert vaak een nieuwe exacerbatie en er moet spaarzaam het het darmweefsel omgegaan worden omdat de ziekte zich in de gehele Tr.digestivus kan manifesteren!

COLITIS ULCEROSA:

- Voornamelijk ontsteking in het distale colon en rectum.
- Ontstekingsreactie is beperkt tot de mucosa!!
- Backwash-ileitis: aandoening vh terminale ileum door terugvloed van ontstekingsexsudaat.
- Bij colitis ulcerosa is de laesie ZEER scherp begrensd!
- **Pseudopoliepen** zijn stukjes normaal slijmvlies, temidden van geulcereerde darmwand.

Belangrijke complicaties van colitis ulcerosa:

- 1) Exacerbatie ==> mogelijk toch doordringing tot de spierlaag ==> sterke dilatatie met mogelijkheid van perforatie: **Toxisch Megacolon!!** ==> operatief ingrijpen!
- 2) Scleroserende cholangitis.
- 3) Dysplasie ==> adenocarcinoom!! (daarom regelmatig biopten nemen!).

Zowel Crohn als Colitis ulcerosa reageren op corticosteroiden. Ook vertonen ze beiden tevens **extra-intestinale afwijkingen**: huidafwijkingen, gewrichtsklachten, oogontstekingen!!
Zeer belangrijk verschil: -Crohn's disease ==> NIET operatief ingrijpen (tenzij noodzaak).
-Colitis ulcerosa ==> WEL operatief ingrijpen!!

Tumoren van het Colon:

Benigne epitheliale colontumoren: ALTIJD slijmvliespoliepen:

- **Hyperplastische poliep**: Voornamelijk bij ouderen. NOOIT maligne ontanding!
- **Adenomateuze poliep**: is WEL premaligne! ==> coloncarcinoom. Meestal distaal.
 - Familiaire Adenomateuze Polyposis coli ==> al op jonge leeftijd
 - multipole adenomateuze poliepen ==> 100% kans op maligne ontanding!! (meestal <30 jaar).
==> profylactische colectomie is geïndiceerd!!

- **Juvenile poliep:** poliepen met retentiecysten vol overmatige slijmproductie.
- **Peutz-Jeghers poliep:** ook niet neoplastisch.
- **Lymfoïde aggregaten:** Onschuldige uitpuiling van lymffollikel in het darmlumen. Moet WEL worden onderscheiden van het maligne Non-Hodgkin lymfoom!

Maligne epitheliale tumoren:

Het **adenocarcinoom** (coloncarcinoom) is zowel bij mannen als vrouwen de tweede belangrijkste doodsoorzaak aan maligniteiten!

Ontstaat door: -een aantal mutaties in bepaalde volgorde: “adenoom-carcinoom-sequentie”.
-dieet: veel dierlijk vet en vezelarm.

Coloncarcinomen liggen meestal distaal. Een distale tumor geeft eerder aanleiding tot strictuur- vorming ==> passagebelemmering kan de eerste klacht zijn.

Als de tumor in het proximale colon aanwezig is ==> minder duidelijke symptomatologie en pas late diagnostiek!!

De Dukes-klassificatie van colontumoren:

Dukes A: géén doorgroei in de muscularis, geen metastasen. 5-y.s. = 90-100%.

Dukes B: Wel doorgroei in de muscularis, geen metastasen. 5-y.s. = 50-60%.

Dukes C: Wel doorgroei in de muscularis, lymfkliermetastasen. 5-y.s. = 20-30%.

Dukes D: Wel doorgroei in de muscularis, metastasen op afstand.

Overige aandoeningen van het colon:

-Ischaemische enterocolitis: ontstekingsreactie als gevolg van ischaemie van de darm.

-Radiatie-enteritis: Na bestraling.

-Rectumatresie: mogelijk agv intra-uteriene vasculaire insufficiëntie ==> atrofie en fibrose.

-**Ziekte van Hirschsprung:** Plexus van Meissner en Auerbach zijn vanaf de anus naar proximaal een stuk afwezig (aganglionose). Wel woekering van veel zenuwvezels in de submucosa die “hun ganglia zoeken”.

==> geen autonome innervatie ==> spastische vernauwing

==> defaecatiestoornis en uitrekking van het proximale darmdeel:

Toxisch megacolon!

- Diverticulose: uitstulpingen van het colonslijmvlies door de muscularis. Voornamelijk in het sigmoïd. Stase van voedsel in het divertikel kan leiden tot diverticulitis.

- Pseudomelanosis coli: Zwart verkleurde mucosa als gevolg van ophoping van lipofuscine in macrofagen. Voornamelijk bij overmatig laxantiagebruik (antracene).

De Anus:

De anus loopt van de M.sphincter ani internus totaan de perianale huid.

De linea dendata is de overgang van proximale deel (slijmvliesepitheel) naar het distale deel (meerlagig plaveiselepitheel). Verschillende aandoeningen van de anus zijn:

- 1) Anorectale fistels en abscessen ==> bij M.Crohn en colitis ulcerosa!!
==> bij lues / lymfgranuloma venerum.
==> ontstoken haarfollikel!!
- 2) Hemorroïden zijn de meest frequente anusafwijkingen (ontstaan door veneuze overdruk).
- 3) Solitaire rectum-ulcus: Ontstaat ook vaak door moeilijke defaecatie.
- 4) Tumoren: Plaveiselcelcarcinoom (meest!!), HPV-condyloom, melanoom, adnextumor.

Het Exocriene Pancreas:

Bestaat uit caput, corpus en cauda. Alleen de cauda ligt intraperitoneaal! Afvoer van pancreassap geschiedt via de ductus choledochus ==> papil van Vater ==> duodenum. Of direct.

Pathofysiologische mechanismen bij pancreasaandoeningen berusten vrijwel altijd op:

- Gestoorde samenstelling van het pancreassap.
- Refluxverschijnselen (reflux van geactiveerde enzymen).
- Lokale circulatiestoornissen.

Ontstekingen van de Pancreas:

Akute haemorrhagische pancreatitis (Akute pancreasnecrose):

Is uitgebreide necrose van pancreasweefsel. Doordat ook proteasen vrijkomen worden tevens de bloedvaten aangetast ==> bloedingen.

Geeft heftige buikpijn, shock. Vaak ook pseudocysten rond de pancreas, gevuld met bloed.

Ontstaat door aktivatie van trypsinogeen in het afvoersysteem! Trypsine activeert op zijn beurt de andere proënzymen en de ontstekingsmediatoren in het bloed!!

Alkoholabusus en galsteenziekten ==> gestoorde functie van de sfincter Oddi ==> pancreatitis.

Uitlokkende factoren zijn:

- Virusinfecties (mazelen, CMV, bofvirus) ==> milde pancreatitis.
- Verhoogd Ca^{2+} (hyperparathyreoïdie) ==> Ca^{2+} activeert trypsinogeen!!
- Traumata: stompe bovenbuikstraumata (stuurwiel bij karten!).
- Ischaemie en bepaalde medicijnen.

Chronische pancreatitis; 3 vormen:

a) chronische lobulaire pancreatitis: Zowel lobuli als ductus zijn aangetast.

b) chronische diffuse pancreatitis: Normale ductus, maar diffuse bindweefselvorming en chronisch ontstekingsinfiltraat in de gehele pancreas.

c) pancreasatrofie: Ook normale ductus.

Bij chronische pancreatitis blijven de eilandjes van Langerhans meestal intact!!

Het beloop is intermitterend met exacerbaties (pijn, verhoogde pancreasenzymen).

Tumoren van de pancreas:

De prevalentie van het maligne adenocarcinoom van de pancreas stijgt de laatste jaren enorm!!

Komt 2x zoveel bij mannen als bij vrouwen voor (45-70 jaar).

Chronische pancreatitis is predisponerend!!

Bijna alle adenocarcinomen zijn **goedgedifferentieerde ductale carcinomen** (slijmproductie).

65% in caput ; 25% in corpus ; 10% in cauda.

Pancreaskopcarcinoom: geeft obstructie-icterus ==> snel te diagnostiseren.

Corpus- en caudacarcinomen geven voornamelijk vage klachten ==> zijn bij ontdekking vaak groter en reeds ingegroeid in de *Plexus coeliacus* (veel pijn!).

Pancreastumoren produceren, net als alle andere maagdarmtumoren veel CarcinoEmbryonaal Antigeen (CEA).

Heeft een slechte prognose: 5-jaarsoverleving < 2%!!

Overige pancreasaandoeningen:

Mucoviscoïdose: Alle exocriene kleiren zijn betrokken. Defecte chloorkanalen in secretoire cellen. Indikking van secreet in de afvoerbuizen door hyperosmotisch secreet ==> afvloedbelemmering ==> chronische pancreatitis met fibrose en dilatatie (“**cystic fibrosis**”).

Haemochromatose: De ziekte van Wilson.

Stapeling van ijzer- en koperpigment ==> atrofie en fibrose vd pancreas.
Ijzestapeling in de huid: **Diabète Bronzé**.

Het peritoneum:

Peritoneum: -Serosa = eenlagig mesotheel.

-Subserosa = vet- en bindweefsel met vaten en autonome zenuwen.

Ascites = ophoping van vocht in de peritoneaalholte.

- **Sereus transsudaat** door: -haemodynamische veranderingen (portale hypertensie)
-gestoorde osmotische terugresorptie (hypalbuminaemie)
-chemische prikkeling (lekkage van enzymen / gal).
- **Fibrineus of fibrinopurulent exsudaat** door ontstekingen en bacteriële infecties.

Ontstekingen van het peritoneum:

Akute peritonitis: Meestal bacteriële peritonitis na perforatie van een hol buikorgaan.

Geeft eerst hyperaemie ==> afzetting van fibrine (dof beslag) en oedeem van de subserosa.

==> hoeveelheid peritoneaalvocht - ==> extravasatie van leukocyten: **purulente peritonitis**.

Periappendiculair infiltraat: Blijft rechtsonder gelokaliseerd in de peritoneaalholte.

Diffuse peritonitis: de gehele peritoneaalholte is ontstoken.

Tumoren van het peritoneum:

Maligne mesotheliom = ZEER zeldzaam!

Peritonitis carcinomatosa: metastasering van buiktumoren naar het peritoneum.

Komt frequent voor!!