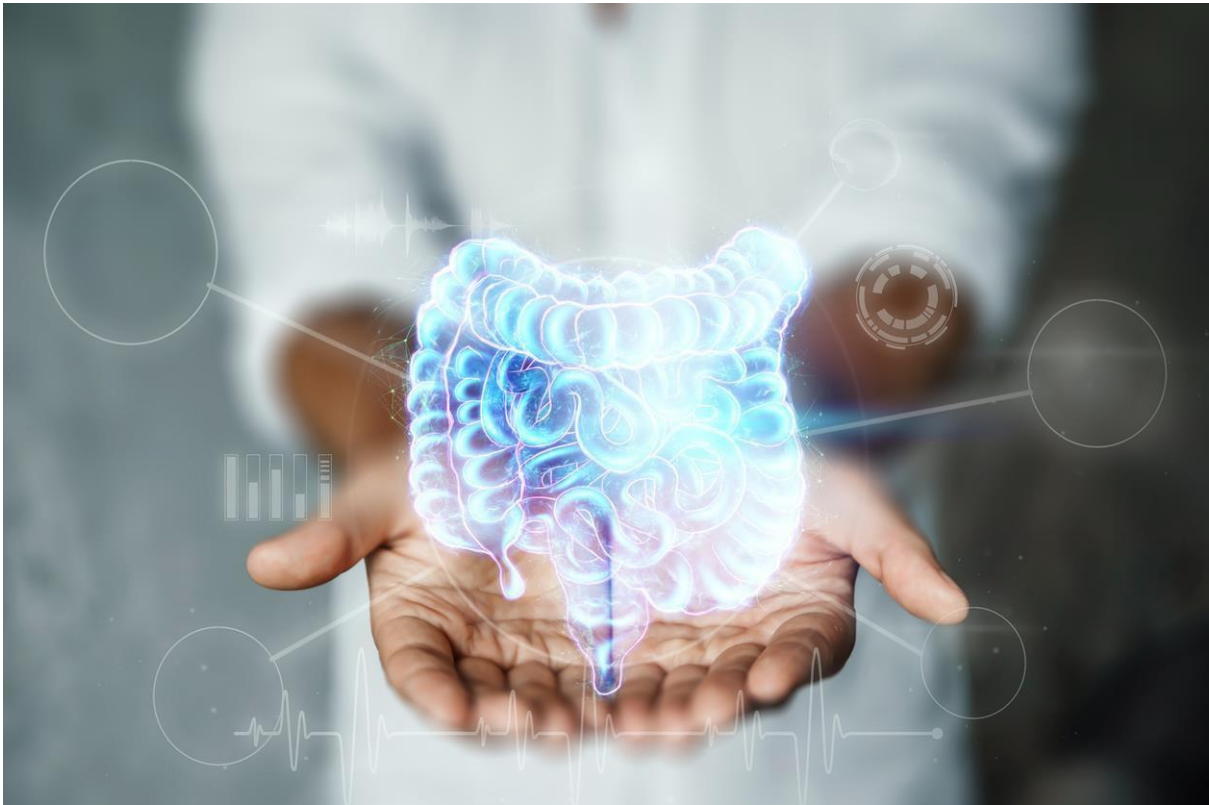


De gebeurtenissen voor, op en achter de darmwand



 mesologie

Auteur: Devin Gerardus de Winter

Begeleider: Marleen Schmidt

De gebeurtenissen voor, op en achter de darmwand

2024

Afstudeeropdracht voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het Nederlands Academisch College voor Osteopathie en Mesologie (NACOM)

De gebeurtenissen voor op en achter de darmwand

m mesologie

Naam en voornaam van de auteur:
Devin Gerardus de Winter

Promotor / begeleider:
Marleen Schmidt

Titel van de afstudeeropdracht:
De gebeurtenissen voor op en achter de darmwand.

*Afstudeeropdracht voorgedragen met het oog op het afstuderen aan het Nederlands
Academisch College voor Osteopathie en Mesologie (NACOM)*
Ondergetekende is als promotor / begeleider van bovengenoemde auteur op de hoogte van
de opzet, structuur en inhoud van de case/thesis, die ter beoordeling aan het NACOM wordt
aangeboden ter afsluiting van de opleiding Mesologie en het behalen van de titel D.M.
Ondertekend: (naam in blokletters en handtekening)

Naam promotor / begeleider: Marleen Schmidt-Nichels
D.M.

Handtekening: Marleen Schmidt-Nichels

Voorwoord

Voor u ligt mijn thesis, getiteld 'De gebeurtenissen voor, op en achter de darmwand'. Deze scriptie is geschreven om te voldoen aan de afstudeereisen van de academie voor mesologie.

Dankzij deze thesis heb ik veel kennis mogen opdoen over dit onderwerp, wat mij ontzettend heeft geholpen in de praktijk, zeker in de uitleg aan patiënten. Ik vond het ook leuk om veel tijd te steken in het doorzoeken van studies om informatie te vergaren en deze ook te begrijpen. Wel ben ik mezelf tegengekomen om deze informatie te verwoorden op papier, maar ook dat is een mooie leerweg geweest.

Eerst wil ik graag Marleen bedanken voor de rol van begeleider, maar ook voor het sparren over de mesologische visie, waardoor ik het belang van de typologie, de reactie van het individu en de relatie met de Schüsslerzouten beter ben gaan begrijpen. Dit was voor mij goed voor in de praktijk.

Daarnaast wil ik iedereen bedanken die betrokken is bij deze opleidingen, vanwege het kunnen leren over deze mooie beroepen. Ook wil ik graag mijn vader bedanken, die het financieel mogelijk heeft gemaakt dat ik de studies mesologie en osteopathie heb kunnen volgen. Verder wil ik graag mijn moeder en mijn vader bedanken voor het sparren over gezondheid en het achter mijn keuze staan voor deze vakken. Tot slot wil ik de patiënten bedanken die al op mijn bank hebben gelegen en nog gaan komen voor de lessen die elke patiënt met zich meebrengt en de motivatie die deze lessen geven om de problemen op te lossen.

Samenvatting

De symptomen van het prikkelbare-darmsyndroom bestaan uit buikpijn gerelateerd aan de afwijkende frequentie of vorm van de ontlasting. Welke werkingsmechanismen verantwoordelijk kunnen zijn voor deze symptomen en hoe de mesologie naar dit syndroom kijkt, levert antwoorden op voor in de praktijk. De informatie om dit te achterhalen, is verkregen door middel van een literatuurstudie in wetenschappelijke databases en tijdschriften, als ook uit de syllabi van de academie voor mesologie.

De functie van de intestinale barrière blijkt een grote rol te spelen bij viscerale pijn en dismotiliteit van de darm. Voor de functie van de intestinale barrière werken verschillende lagen op elkaar in. Deze vijf lagen zijn onder te verdelen in de chemische barrière, het microbiom, de mucuslaag, de epitheelcellen met de celverbindingen en de lamina propria. Deze lagen communiceren met elkaar en werken ook op elkaar door wanneer structuren verstoord worden.

De structuren kunnen verstoord worden door problemen in de opbouw in de eerste duizend dagen na conceptie, door exogene factoren waaronder stoffen in de voeding en medicijnen. Op het moment van verstoring kunnen disfunctionele processen plaatsvinden die disfunctie van de intestinale barrière in stand houden. Hierbij valt te denken aan hechting van virulente pathogene bacteriën die ontstekingen kunnen creëren en de slijmlaag verstoren.

Door deze verstoringen worden zenuwvezels in de darm gesensibiliseerd, waardoor neuropeptiden vrijkomen die perifere en centrale hypersensitiviteit kunnen veroorzaken. Deze sensibilisatie ontstaat onder andere door pro-inflammatoire stoffen die vrijkomen. Daarnaast worden kanalen in de darmwand geactiveerd door verschillende factoren, zoals serotonineregulatie vanuit de entero-endocriene cellen of pro-inflammatoire stoffen. Deze vrijgekomen stoffen uit de kanalen prikkelen de zenuwvezels weer. De nervus vagus heeft een remmende factor op de pijnbaan. Deze remmende functie wordt echter tenietgedaan wanneer deze in hypotonie functioneert door een verstoorde intestinale barrière. De verstoorde intestinale barrière zorgt voor verminderde remmende impulsen van de nervus vagus op de pijnbaan en dit wordt hypotonie van de nervus vagus genoemd. Chronische stress kan op het niveau van de darm zorgen voor het vrijkomen van pro-inflammatoire stoffen en de prikkels van de pijnbaan verhoogd laten doorkomen.

Een symbiotisch microbiom reguleert de motiliteit van de darm door directe invloed op de neurogenese van het enterisch zenuwstelsel. Via metaboliëten en secundaire galzuren waarvoor het microbiom nodig is, communiceert het microbiom met entero-endocriene cellen die op hun beurt peptidehormonen afgeven. Deze peptidehormonen reguleren de motiliteit weer. Daarnaast reguleert een symbiotisch microbiom de afgifte van pro-inflammatoire stoffen en voorkomt het hiermee het negatieve effect hiervan, als ook dat van lipopolysachariden van gram negatieve bacteriën. Deze lipopolysachariden en pro-inflammatoire stoffen hebben een negatieve invloed op de motiliteit en secretie van de darmwand. De entero-endocriene cellen produceren aan de hand van stimuli peptidehormonen met effect op de motiliteit en secretie van darmwand. De stimuli bestaat uit microbiële metaboliëten, pro-inflammatoire stoffen en voedsel dat volledig voorverteerd is.

Obstipatie en diarree zijn uiteindelijk afhankelijk van de stimuli van bovenstaande en hoe de motiliteit gereguleerd is in verhouding tot de secretie. Zo kan in het geval van een pathogeen ook een vertraagde motiliteit aanwezig zijn, maar de overmaat van secretie een diarreebeeld geven.

De mesologie is naast deze processen, die vanuit een westers, regulier en orthomoleculair perspectief geschreven zijn, ook gericht op het oosterse perspectief. Het gaat er in de mesologie ook om hoe de patiënt reageert op de stimuli vanuit zijn typologie. Hierdoor bestaat een individueel proces dat uitgezocht kan worden bij iedere patiënt met prikkelbare-darmsyndroom.

Abstract

One of the symptoms of irritable bowel syndrome is abdominal pain related to the frequency and/or shape of stools. Studying the mechanisms of action that may be responsible for this symptom, as well as how mesology looks at irritable bowel syndrome, can provide answers for practice.

The information was extracted through a literature review in scientific databases and journals as well as from the syllabi of the academy of mesology.

The intestinal barrier appears to play a major role in visceral pain and dysmotility of the gut. This will be explained in more detail later in this summary. For the function of the intestinal barrier, five layers interact: the chemical barrier, the microbiome, the mucus layer, the epithelial cells with cell connections and the lamina propria. These layers communicate with and interact with each other when structures are disrupted. They can be disrupted by problems in the build-up, as in the first 1000 days of life, and by exogenous factors, including substances in the diet and medications. At the time of disruption, dysfunctional processes can occur that maintain dysfunction of the intestinal barrier. For example, adhesion of virulent pathogenic bacteria can create inflammation and disrupt the mucous membrane.

These disruptions sensitize nerve fibers in the intestine, releasing neuropeptides that can cause peripheral and central hypersensitivity. This sensitization occurs in part due to the release of pro-inflammatory substances. In addition, ducts in the intestinal wall are activated by various factors, such as serotonin regulation from enteroendocrine cells, or by pro-inflammatory substances. These released substances from the channels in turn excite the nerve fibers. The vagus nerve has an inhibitory factor on the pain pathway. This inhibitory effect is negated when it functions in hypotonia due to a disrupted intestinal barrier. Chronic stress can cause the release of pro-inflammatory substances at the level of the gut as well as allowing increased stimuli from the pain pathway.

A symbiotic microbiome regulates intestinal motility by directly influencing the neurogenesis of the enteric nervous system. Through metabolites and secondary bile acids, the microbiome communicates with enteroendocrine cells, which in turn release peptide hormones. These peptide hormones in turn regulate motility. In addition, a symbiotic microbiome regulates the release of pro-inflammatory substances, preventing against the negative effects of lipopolysaccharides from gram negative bacteria. These lipopolysaccharides and pro-inflammatory substances negatively affect the motility and secretion of the intestinal wall. The enteroendocrine cells produce peptide hormones on the basis of stimuli, with effect on motility and secretion of the intestinal wall. The stimuli consist of microbial metabolites, pro-inflammatory substances and foods that are completely predigested. Constipation and diarrhea ultimately depend on the above stimuli and on how motility is regulated in relation to secretion. Similarly, in the case of a pathogen, a delayed motility may be present, but the excess of secretion may indicate diarrhea.

In addition to these processes written from Western mainstream/orthomolecular perspectives, mesology focuses on looking at dysfunctions from the perspective of Eastern medicine. Mesology is concerned with how the patient reacts to the stimuli from his typology. Because of this, an individual process exists which may be figured out in each irritable bowel syndrome patient.

Inhoudsopgave

Voorwoord.....	3
Samenvatting.....	4
Abstract.....	5
Figuren- en tabellenlijst	7
Afkortingenlijst.....	9
1. Inleiding	10
2. Prikkelbare-darmsyndroom en Rome 4-criteria.....	11
2.1 Prikkelbare-darmsyndroom	11
2.2 Rome 4-criteria	11
2.3 Subtypes	11
3. Opbouw en werking intestinale barrière	12
3.1 Inleiding	12
3.2 Chemische barrière.....	12
3.3 Microbiom	13
3.4 Mucus	14
3.5 Epitheellaag	17
3.6 Epitheale celverbindingen.....	17
3.7 Immuunsysteem darm in lamina propria.....	19
3.8 Samenvatting.....	19
4. Factoren die intestinale barrière verstoren	21
4.1 Inleiding	21
4.2 Eerste duizend dagen	21
4.3 Exogene factoren	22
4.3.1 Post-prandiale ontsteking	22
4.3.2 Medicijnen	22
4.3.3 Levensmiddelenadditieven	23
4.3.4 Pesticiden.....	23
4.3.5 Roken en alcohol.....	23
4.3.6 Hittestress en hypoxie.....	23
4.3.7 Tarwe	24
4.3.8 Zuivel.....	24
4.3.9 Lectines.....	24
4.3.10 Antinutriënten uit graan en peulvruchten	25
4.3.11 Fructose en glucose	25
4.4 Niet goed verlopende processen in vertering en rond intestinale barrière	25
4.4.1 Maagzuur	25

4.4.2 Galzuren	25
4.4.3 Exocriene pancreasdisfunctie.....	26
4.4.4 Zonuline	26
4.4.5 Biofilm.....	27
4.4.6 Silent inflammation.....	28
4.5 Psycho-emotionaliteit en beweging.....	28
4.5.1 Sedentary life	28
4.5.2 Stress.....	28
4.6 Samenvatting	30
5. Ontstaan viscerale hypersensitiviteit	31
5.1 Inleiding	31
5.2 Neuroanatomie.....	31
5.3 Kanalen en receptoren.....	32
5.4 Microbioom en viscerale hypersensitiviteit	34
5.5 Entero-endocriene cellen en viscerale hypersensitiviteit	34
5.6 Rol nervus vagus	35
5.7 Centrale sensibilisatie en stress	35
5.8 Samenvatting	35
6. Ontstaan problemen in motiliteit darm	36
6.1 Inleiding	36
6.2 Opbouw	36
6.3 Microbiële metaboliëten	37
6.4 Regulatie van entero-endocriene cellen en verteringsfunctie	37
6.5 Entero-endocriene cellen en ontstekingsmediatoren.....	38
6.6 Secretoire diarree	38
6.7 Obstipatie	39
6.8 Samenvatting	39
7. Mesologische visie op prikkelbare-darmsyndroom	40
8. Conclusie.....	44
9. Discussie.....	46
Literatuurlijst.....	47

Figuren- en tabellenlijst

Figuur 1 Bristol Stool Chart (Chumpitazi et al., 2015)	11
Figuur 2 Enterohepatische kringloop en effect secundaire galzuren (Calzadilla et al., 2022)	12
Figuur 3 Alvleeskliersap en bescherming darmbarrière (Zhang et al., 2022).....	13
Figuur 4 Regulatie darmbarrière via microbiële metaboliëten (Ghosh et al., 2021).....	14
Figuur 5 Twee mucuslagen met antimicrobiële peptiden (Song et al., 2023)	15
Figuur 6 Basale continue afgifte van mucus (Song et al., 2023).....	16
Figuur 7 Gestimuleerde afgifte van mucus (Song et al., 2023).....	16
Figuur 8 Structuur tight junctions (Zhao et al., 2021)	18
Figuur 9 Cel-celverbindingen en transportsystemen (Barbara et al., 2021).....	18
Figuur 10 Interactie tussen microbiom en immuunsysteem darm (Zheng et al., 2020)	19
Figuur 11 In het geel negatieve factoren in de eerste duizend dagen (Romano-Keeler & Sun, 2022) ...	22
Figuur 12 Hittestress en hypoxie op het niveau van de darm (Lian et al., 2020)	24
Figuur 13 Negatieve effecten bepaalde antinutriënten (Samtiya et al., 2020).....	25
Figuur 14 Dysregulatie galzuren en effect op darm (Shi et al., 2023)	26
Figuur 15 Effect gliadine en bacteriën op activatie van zonuline en tight-junction-problemen (Sturgeon & Fasano, 2016)	27
Figuur 16 Beschrijving ontstaan virulente kolonisatie en opruiming hiervan (Kitamoto et al., 2015) ...	27
Figuur 17 Vicious cirkel tussen HPA-as en intestinale-barriëredisfunctie (Misiak et al., 2020)	28
Figuur 18 Communicatie tussen microbiom en brein (Strandwitz, 2018)	29
Figuur 19 GABA producerende en consumerende bacteriestammen (Strandwitz et al., 2018)	30
Figuur 20 Spinothalamische baan vanuit de pelvische viscera. Deze verloopt verder naar de cortex en vanuit de thalamus signaleert deze naar het limbisch systeem (Willis & Westlund, 1997)	31
Figuur 21 Proces van centrale sensibilisatie op niveau dorsale hoorn ruggenmerg (Ji et al., 2018).....	32
Figuur 22 Verschillende receptoren en kanalen op polymodale afferenten, mechanokoude afferenten en mechano-ongevoelige afferenten (Gold & Gebhart, 2010).....	33
Figuur 23 Receptoren en kanalen die een rol spelen bij viscerale pijn (De Carvalho Rocha, 2014).....	33
Figuur 24 Interactie tussen microbiom en diens metaboliëten en viscerale pijn (Guo et al., 2019)....	34
Figuur 25 Interactie entero-endocriene cellen via cytoplasma met enterische zenuwuiteinden (Yu et al., 2019b).....	34
Figuur 26 Interactie tussen intestinale barrière en communicatie naar hersenen via nervus vagus. De nervus vagus heeft 80% afferente vezels (Bonaz et al., 2018).....	35
Figuur 27 Innervatie vanuit vegetatief zenuwstelsel en enterisch zenuwstelsel van maag-darmstelsel (Camilleri, 2021)	36
Figuur 28 Werking enterisch zenuwstelsel zoals hierboven beschreven (Camilleri, 2021)	36
Figuur 29 Invloed microbiom en entero-endocriene cellen op motiliteit darmen (Waclawiková et al., 2022).....	38
Figuur 30 Diarree als gevolg van verplaatsing van chloride naar lumen (Keely & Barrett, 2022)	39
Figuur 31 Factoren bij obstipatie zoals hierboven beschreven (Dimidi et al., 2019).....	39
Figuur 32 typologie	41
Tabel 1 EEC Cell Subtypes Based on Major Secretary Hormones (Yu et al., 2019).....	17

Afkortingenlijst

Afkorting	Definitie
5-HT	5-hydroxytryptamine receptor of serotonine receptor
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
AMPK	monophosphate-activated protein kinase
ATP	adenosine tri fosfaat
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BK	bradykinine receptoren
cAMP	cyclisch adenosinemonofosfaat
CBD	endocannaboiden
CCK	cholecystokinine
CGRP	calcitonine gene related peptide
EP	prostaglandine
FODMAP's	fermenteerbare oligo-, di-, mono-sacchariden en polyolen
FXR	farnesoid X receptor
GABA	gamma amino boterzuur
GP2	phosphatidylinositol binding glycoprotein 2
GPCR	g-protein coupled receptors
KV	spanningsafhankelijke kalium kanalen
LPS	lipopolysacchariden
Lypd8	Ly6/PLAUR domain containing 8
MLCK	myosin like chain kinase
NAV	spanningsafhankelijke natrium kanalen
NLR's	nucleotide-binding and oligomerization domain receptors
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor
P2X	purinerge 2X receptor
PAR-2	protein activated receptor-2
PRR	patroonherkenningsreceptoren
RELM β	resistant like molecule bèta
Reg3	regenerating islet-derived genes protein 3
RTK	tyrosinekinase receptoren
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptors
sPLA2	secreted phospholipase A2
TFF3	Intestinal trefoil factor 3
TLR	toll like receptors
TREG5	regularly T cell 5 receptor
TRP	transcient receptor potential
VGCC	spanningsafhankelijke calcium kanalen
VIP	vasoactivated intestinal peptide
ZG16	zymogen granule protein 16

1. Inleiding

Deze thesis gaat over het prikkelbare-darmsyndroom. Het is een van de thesissen over het prikkelbare-darmsyndroom, uit de eerste fase van het nieuwe researchplan van de academie voor mesologie. Ik heb gekozen voor dit onderdeel om wetenschappelijke informatie te verzamelen over dit syndroom.

Ik vind dit onderwerp interessant vanwege de hoeveelheid mensen die hier last van hebben. De variatie van disfuncties die ik in de praktijk tegenkom bij deze patiënten vind ik interessant, oftewel het uitzoeken van op welke manier elke individuele patiënt met het prikkelbare-darmsyndroom het beste kan worden behandeld. Dit vergt veel kennis. Daarnaast vind ik het onderwerp interessant, omdat ik denk dat kennis over het maag-darmstelsel ook helpt bij veel andere problematiek in de praktijk. In de mesologiepraktijk zie ik dat bij veel verschillende klachten de maag-darmgezondheid een rol speelt. Ook in de osteopathiepraktijk zie ik vaak dat de darmen bewegingsbeperking ondervinden en zo een rol spelen bij veel klachten. Fysiologie speelt een grote rol bij deze bewegingsbeperkingen, want zoals het osteopatische principe luidt: 'functie creëert structuur, waarna de structuur de functie gaat dirigeren.'

Deze thesis bestaat uit een literatuurstudie op basis van wetenschappelijke databases. Het doel van deze thesis is om achtergrondinformatie te verzamelen uit de wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp. Daarom is de functie van de thesis dat Nederlandse mesologen en met name co-therapeuten die in de tweede fase van het researchplan deze patiënten gaan behandelen, deze informatie kunnen gebruiken om hun patiënten beter te behandelen. Er wordt geen protocollair schema gegeven van wat te doen. Ook wordt niet ingegaan op therapie en supplementen, want dat moet per patiënt uitgezocht worden door de mesoloog. Wat wel wordt geprobeerd mee te geven, zijn denkrichtingen en verklaringen om de vertaalslag naar de patiënt te kunnen maken en te gebruiken om voor een therapie te kiezen.

De onderwerpen in deze thesis zijn gericht op de intestinale barrière, viscerale hypersensitiviteit en motiliteitsverstoringen. Daarnaast geef ik mijn mesologische visie op dit syndroom.

In deze thesis wordt antwoord gegeven op de volgende hoofdvraag: 'Wat zijn de (patho)fysiologische werkingsmechanismes die verantwoordelijk kunnen zijn voor de symptomen van het prikkelbare-darmsyndroom en hoe kijkt de mesologie naar dit syndroom?' Dit wordt gedaan aan de hand van deelvragen die allemaal een hoofdstuk vertegenwoordigen. De volgende deelvragen worden in hoofdstuk 2 tot en met 7 beschreven: Wat is het prikkelbaar darm syndroom en wat zijn de Rome 4 criteria? Waaruit is de intestinale barrière opgebouwd en hoe werkt deze? Wat zijn de factoren die de intestinale barrière verstoren? Waardoor ontstaat viscerale hypersensitiviteit? Hoe ontstaan problemen in de motiliteit van de darm? Wat is de mesologische visie op het prikkelbare darm syndroom?

De informatie in deze thesis is verkregen door middel van een literatuurstudie. Gezocht is in wetenschappelijke databases zoals Pubmed en ook in online medische tijdschriften zoals Nature en Frontiersin.

Verder blijkt dat hoe mesologen kunnen denken ten aanzien van het prikkelbare-darmsyndroom een wetenschappelijke basis bevat. Hoewel mesologen niet alleen op deze manier denken, is dit evengoed nuttig om op papier te hebben.

2. Prikkelbare-darmsyndroom en Rome 4-criteria

2.1 Prikkelbare-darmsyndroom

Het prikkelbare-darmsyndroom is de meest voorkomende functionele gastro-intestinale aandoening met een redelijk groot effect op de kwaliteit van leven van de patiënt. Patiënten klagen over buikpijn en klachten van de stoelgang, bijvoorbeeld met een reactie op voedingsmiddelen. Geschat wordt dat de prevalentie wereldwijd rond de 12% ligt.

De pathofysiologie bestaat uit motiliteitsproblemen, viscerale overgevoeligheid, slijmvlies- en immuunfunctieverandering en veranderde microbiom en verwerking van het centrale zenuwstelsel (Grad & Dumitraşcu, 2019).

2.2 Rome 4-criteria

De criteria voor het prikkelbare-darmsyndroom zijn in 1978 voor het eerst benoemd als de Manninga-criteria, waarna ze vier keer zijn aangepast op basis van nieuwe inzichten, wat in 2016 heeft geleid tot de Rome 4-criteria.

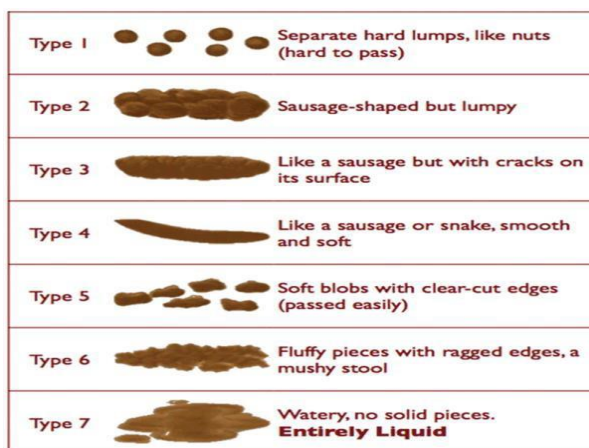
Volgens deze criteria geldt dat minstens zes maanden geleden terugkerende buikpijn is ontstaan met minimaal twee van de drie punten met betrekking tot de ontlasting: de buikpijn moet gerelateerd zijn aan de ontlasting, de frequentie moet zijn veranderd of de vorm moet zijn veranderd. Daarnaast moeten de symptomen de afgelopen drie maanden aanwezig zijn.

2.3 Subtypes

Binnen in deze criteria is sprake van vier subtypes van het prikkelbare-darmsyndroom: het type met overheersende constipatie, het type met overheersende diarree, het type met een gemengde vorm van diarree en constipatie en een type dat niet geclassificeerd is. Deze ontlasting wordt beoordeeld aan de hand van de Bristol Stool Chart, die zeven types van ontlasting beschrijft:

- type 1: harde klonten, zoals noten (moeilijk te passeren);
- type 2: worstvormig, maar klonterig;
- type 3: als een worst, maar met scheuren op het oppervlak;
- type 4: als een worst of slang, glad en zacht;
- type 5: zachte klodders met duidelijke snijranden (gemakkelijk doorgegeven);
- type 6: pluizige stukken met rafelige randen, een papperige ontlasting;
- type 7: waterig, geen vaste stukken, volledig vloeibaar.

Type 1 en 2 vallen in de categorie constipatie en type 6 en 7 in de categorie diarree. Type 5 is een grijs gebied en kan vallen onder diarree (Lacy & Patel, 2017).



Figuur 1 Bristol Stool Chart (Chumpitazi et al., 2015)

3. Opbouw en werking intestinale barrière

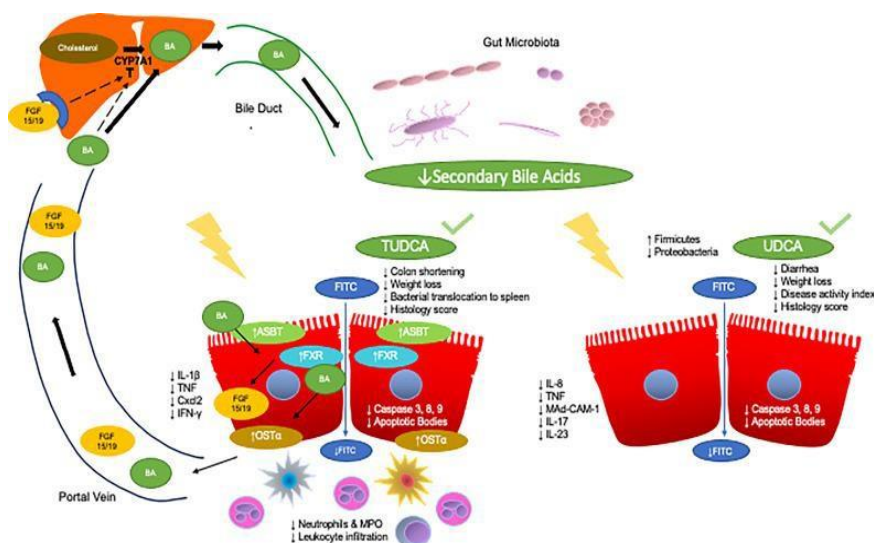
3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt antwoord gegeven op de deelvraag: Waaruit is de intestinale barrière opgebouwd en hoe werkt deze? Doordat het prikkelbare-darmsyndroom een functionele gastro intestinale aandoening is, moet worden achterhaald wat er rondom deze darmwand gebeurt om hier een goed milieu te onderhouden. De relatie met viscerale hypersensitiviteit en motiliteit wordt later in deze thesis beschreven. De verschillende lagen zijn van extern naar intern beschreven. Deze lagen hebben onderling weer interactie met elkaar.

3.2 Chemische barrière

Als wordt gekeken naar hoe laag de pH-waarde van de maag is bij de mens, hoeft dat niet alleen zo te zijn om het eten van dieren mogelijk te maken. Vergeleken met een aantal andere roofdieren is de maag-pH-waarde van de mens relatief laag. Aangezien het energie kost om de maag zuur te houden en te beschermen tegen datzelfde zuur moet dit nog meer voordelen hebben. Volgens Beasley et al. (2015) helpt een lage pH-waarde van de maag tegen kolonisatie van pathogenen in de darmen. Dit kan door het directe effect van maagzuur tegen bacteriën, maar ook door het voorkomen van overmatige gasproductie door fermentatie van niet goed verteerde eiwitten door bacteriegroepen. Een lage pH-waarde van de maag is nodig voor de vertering van eiwitten. Wanneer dit niet optimaal gebeurt, verwerken gas producerende bacteriën in de darmen deze onverteerde eiwitten. Deze groei van gas producerende bacteriën kan een factor zijn voor het ontwikkelen van dysbiose (Mutuyemungu et al., 2023).

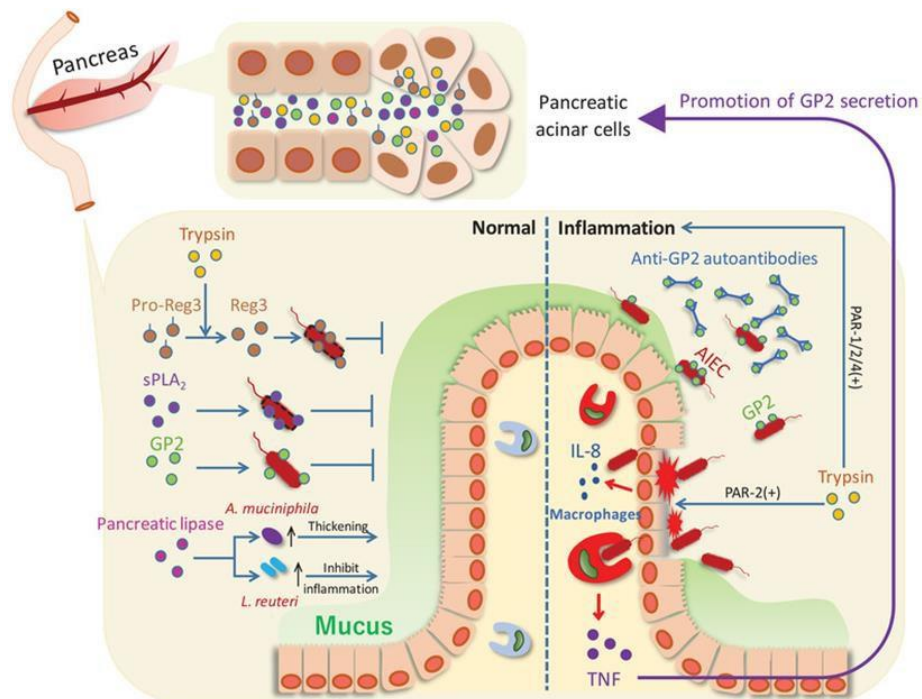
Gal wordt gemaakt in de lever en een deel ervan wordt opgeslagen in de galblaas. Gal bestaat uit galzouten, cholesterol, water en bilirubine, geconjugeerd met taurine of glycine. De functie van gal bestaat uit het helpen bij de vetvertering door oppervlaktevergroting en micellen te creëren. Gal helpt bij de verwijdering van toxische stoffen en heeft een functie om de darmbarrière te beschermen. Dit laatste gebeurt doordat galzuren een signaleringsfunctie hebben en zo de Farnesoid X-receptor (FXR) en de regular T cell 5-receptor (TREG5) kunnen activeren. Deze receptoren zorgen voor negatieve feedback op de galzuursynthese en hebben een ontstekingsremmend effect op de darmbarrière. Hiervoor zijn secundaire galzuren van groot belang. Deze worden gevormd doordat bacteriën van een symbiotische microbiom primaire galzuren kunnen bewerken tot secundaire galzuren.



Figuur 2 Enterohepatische kringloop en effect secundaire galzuren (Calzadilla et al., 2022)

De alvleesklier is belangrijk bij de vertering via het uitscheiden van pancreasenzymen en voorkomt daarmee bacteriële vergisting, die voor gasproductie zorgt en een factor voor dysbiose kan zijn.

Daarnaast scheidt de alveesklier andere substanties uit die een beschermend effect hebben op de darm. Regenerating islet-derived genes protein family (Reg3) zijn lectines die de pancreas uitscheidt. Deze hebben een antibacterieel effect door gramnegatieve bacteriële membranen te perforeren en voorkomen aanhechting van commensale bacteriën aan de epitheelcellen. Dit helpt bij de tolerantie voor deze bacteriën. Verder produceert de pancreas secreted phospholipase A2 (sPLA₂), een krachtige antibacteriële peptide. Deze peptide wordt meer geproduceerd wanneer toll-like receptoren (TLR) bacteriële stress detecteren (Van Hensbergen et al., 2020). Ook produceert de pancreas phosphatidylinositol binding glycoprotein 2 (GP2), dat ontsteking in de darm remt. Daarnaast voorkomt deze glycoproteïne binding tussen pathogene bacteriën en de epitheelcellen (Zhang et al., 2022).



Figuur 3 Alveeskliersap en bescherming darmbarrière (Zhang et al., 2022)

Verder worden door paneth-cellen antimicrobiële peptiden het lumen in gebracht die effectief zijn tegen pathogene bacteriën. Daarnaast produceren epitheelcellen alkalische fosfatase dat lipopolysachariden (LPS) van bacteriën fosforyleert en deze zo inactief maakt. De laatste component van de chemische barrière is immuunglobuline A dat vanuit plasmacellen in de lamina propria het lumen in wordt gebracht (Ghosh et al., 2020).

3.3 Microbioom

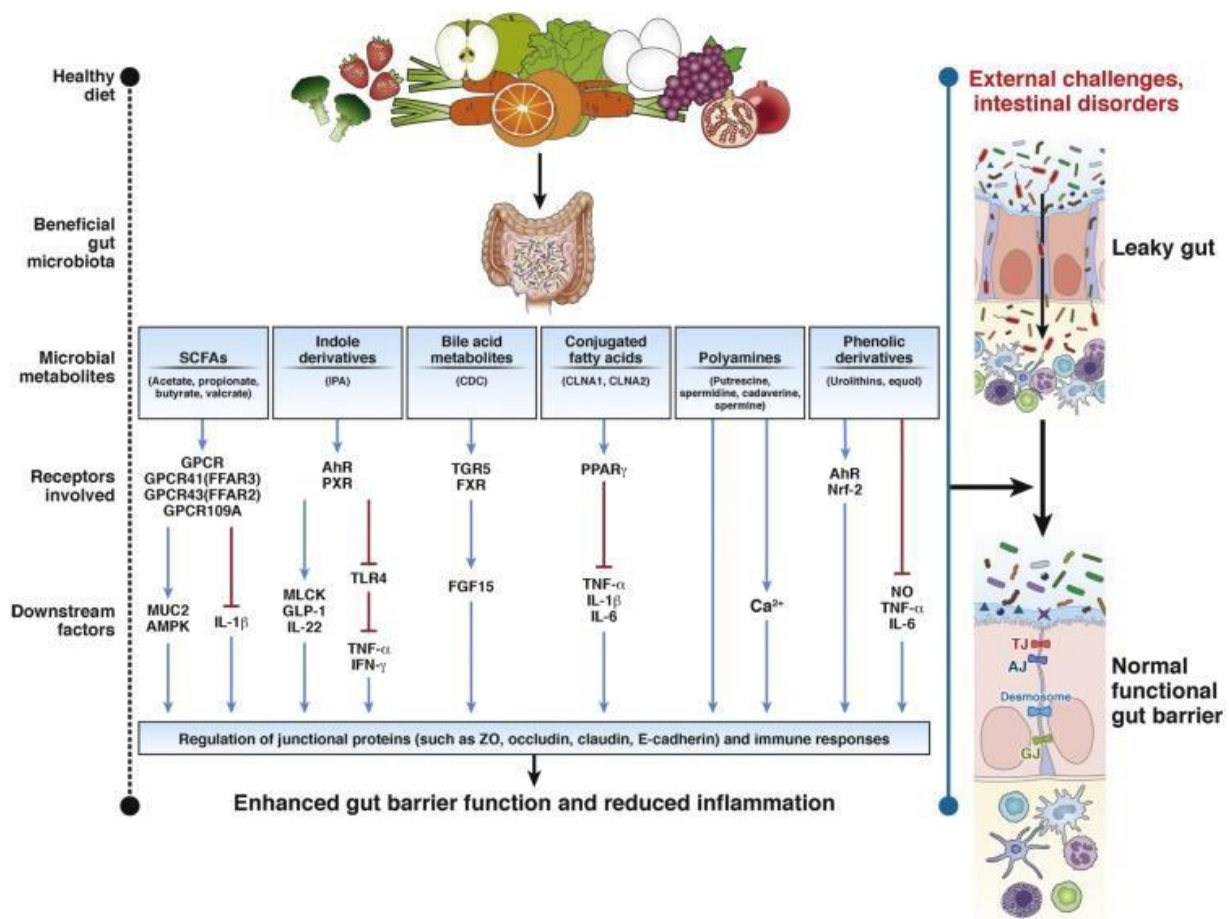
Wat een goed microbiom is, is onbekend, omdat het microbiom zich aanpast aan het leven van het individu. Wel bekend, is dat het belangrijk is om de commensale bacteriën die bij iemand passen goed te verzorgen. Wanneer de commensale bacteriën die bij het individu passen goed gekoloniseerd zijn in de darm, is er vrijwel geen ruimte voor pathogene bacteriën. Wanneer commensale bacteriën door wat voor reden dan ook minder goed gekoloniseerd zijn op de darmwand, ontstaat ruimte voor pathogene bacteriën. Dit is vrij belangrijk, omdat commensale bacteriën helpen bij het in stand houden van de intestinale barrière. Dit gebeurt via communicatie met patroonherkenningsreceptoren (PRR), zoals TLR's en nucleotide-binding and oligomerization domain receptors (NLR's). Invasie van pathogene bacteriën zorgt via PRR's voor een verstoring van de intestinale barrière en een immunreactie (Rinninella et al., 2019).

Naast deze weg hebben commensale bacteriën ook via hun metabolieten een grote impact op de integriteit van de intestinale barrière. Korte keten vetzuren remmen ontsteking via NLR's. Ze zorgen

voor de productie van mucus en worden gebruikt als energiebron in darmcellen. Daarnaast zorgen ze voor stabiliteit van de tight junctions via inductie van monophosphate-activated protein kinase (AMPK) en helpen ze bij het in stand houden van het osmotisch evenwicht in het darmlumen. Dit is gunstig voor de residentiële bacteriën.

Indoolderivaten ontstaan uit tryptofaan en worden gedetecteerd door de akrylwaterstofreceptor. Via activatie van de akrylwaterstofreceptoren bevorderen indoolderivaten de rijping van immuuncellen, waardoor ze pathogene kolonisatie voorkomen. Ook verbeteren indoolderivaten de regulatie van tight junctions en de immuunrespons van de darm. Dit ontstaat door productie van interleukine 22 en het remmen van TNF alfa, interferon γ en myosin-like chain kinase (MLCK). Verder herstellen ze door hypoxie geïnduceerde verstoring van de darmbarrière.

Eerder is al besproken hoe galzuurmetabolieten positief inwerken op de darmwand, mits ze in de goede verhoudingen worden aangemaakt en een groot deel kan worden omgezet tot secundaire galzuren. Geconjugeerde vetzuren zoals geconjugeerd linolzuur werken ontstekingsremmend en hebben een gunstig effect op de stabilisatie van de tight junctions. Polyaminen uit citrusvruchten of bijvoorbeeld paddenstoelen worden gemetaboliseerd door het microbiom. Dit heeft gunstige effecten, zoals de rijping en differentiatie van immuuncellen en de expressie van e-cadherine. E-cadherine is een celadhesie-eiwit tussen darmcellen. Polyfenolen worden gemetaboliseerd tot fenolderivaten en remmen op verschillende manieren ontsteking van de darmwand en reguleren de tight junctions (Ghosh et al., 2021).



Figuur 4 Regulatie darmbarrière via microbiële metabolieten (Ghosh et al., 2021)

3.4 Mucus

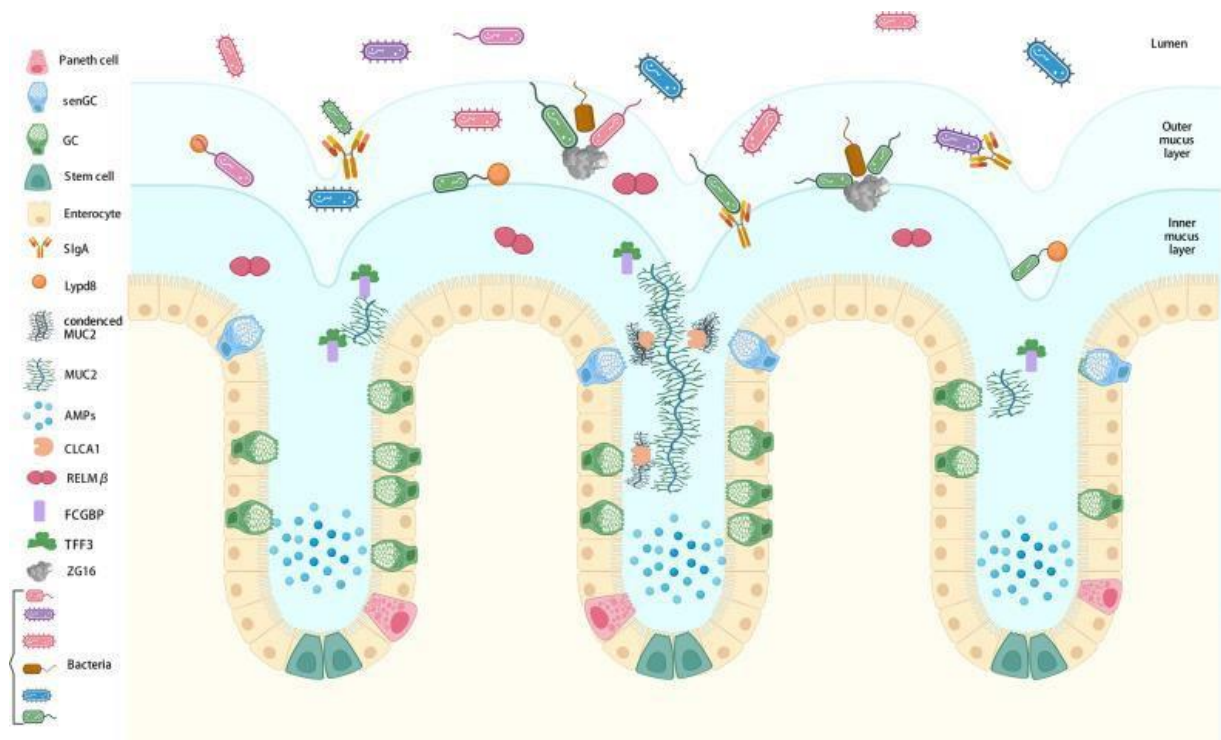
De slijmvlieslaag bestaat uit een binnenste dichte mucuslaag en een enigszins lossere buitenste mucuslaag. In de binnenste mucuslaag komen in normale fysiologie geen bacteriën voor. Aan de

buitenste mucuslaag kunnen zich symbionten hechten. Ook kunnen pathogene bacteriën zich hier hechten, mocht hier ruimte voor zijn.

Het mucine-eiwit wordt gemaakt in de ribosomen. Hier worden disulfidebindingen aan toegevoegd in het endoplasmatisch reticulum en deze worden geglycoliseerd in het Golgi-apparaat. Vervolgens gaan ze via het cytoskelet naar de apicale membraan en daar fuseren ze door te binden aan soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptors (SNARE). Hierna worden ze naar het lumen gebracht en worden ze duizend keer groter door depolarisatie, hydratatie en ontvouwing tot een reticulaire structuur. Aanwezigheid van bicarbonaat is belangrijk voor dit proces. Naast mucines werken twee eiwitstructuren samen met mucines. Intestinal trefoil factor 3 (TFF3) wordt samen met mucine het lumen in gewerkt door goblet-cellen. Deze verminderen epitheel schade door expressie van alle componenten van tight junctions en helpen de migratie naar schadeplekken van de epitheel laag. Daarnaast hebben ze een ontstekingsremmende werking. De tweede eiwitcomponent is immunoglobuline g. Deze immunoglobuline voorkomt hechting van pathogenen en zorgt voor microbiële klaring in een vroeg stadium.

Door middel van calcium-activerende chloridekanalen komt bicarbonaat vrij, wat voor ontvouwing van slijm zorgt. Dit slijm wordt naar de buitenste laag geduwd en zo komt er plaats voor nieuw slijm in de binnenste laag. Op deze manier vernieuwt slijm zich.

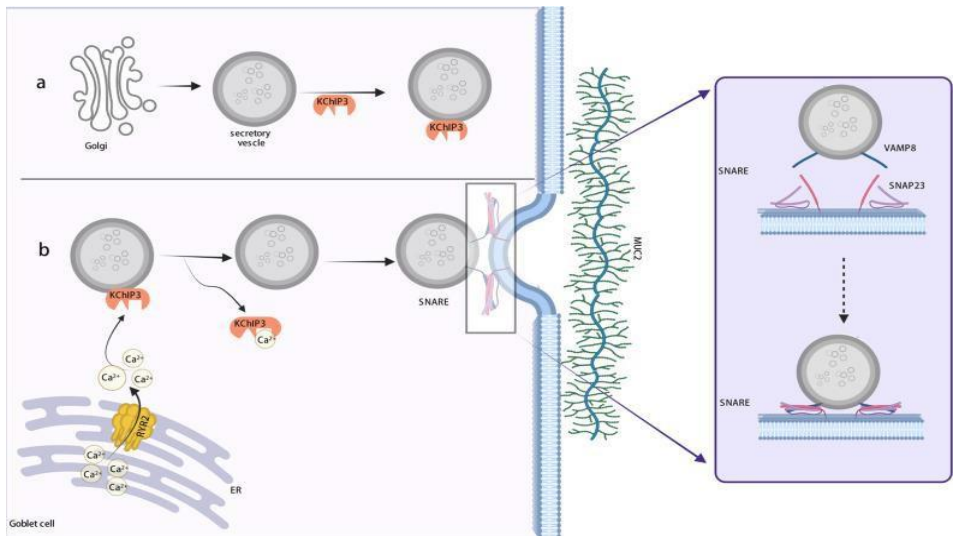
Naast deze componenten functioneren andere eiwitstructuren in of samen met de mucuslaag. Twee daarvan zijn al beschreven bij de chemische barrière, maar functioneren ook op het slijmvliesoppervlak. S immunoglobuline A, oftewel antimicrobiële peptiden, functioneren op het slijmoppervlak. Daarnaast hebben zymogen granule proteïn 16 (ZG16), resistent like moleculen bèta (REL β) en Ly6/PLAUR domain containing 8 (Lypd8) allemaal een antibacteriële werking door de beweging te verminderen in het slijm of hechting te blokkeren aan epitheelcellen. Ook hebben sommige een direct dodende werking op pathogene bacteriën en een communicatierol met het immuunsysteem in de lamina propria.



Figuur 5 Twee mucuslagen met antimicrobiële peptiden (Song et al., 2023)

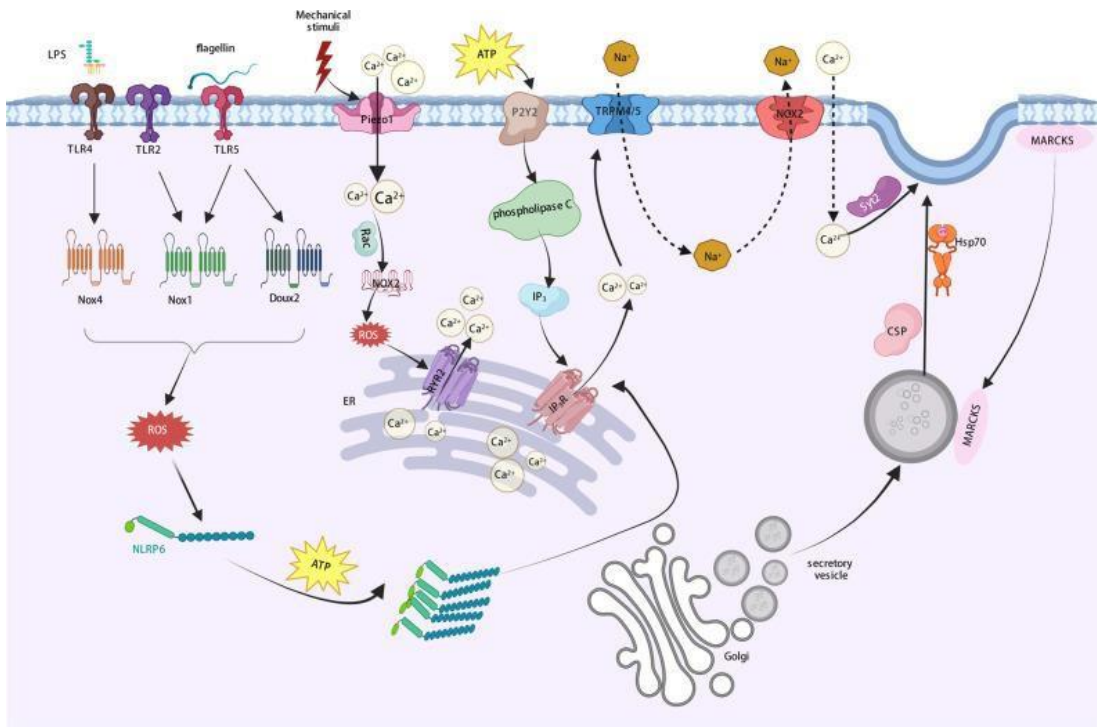
De slijmvlieslaag wordt continu enigszins afgebroken doordat symbionten glycanen uit het slijmvlies gebruiken als voeding. Daarnaast vindt mechanische slijtage en aantasting van enzymen uit het lumen plaats, waardoor de slijmvlieslaag enigszins wordt afgebroken. Daarom is er een baseline

continue afgifte van slijm. Deze wordt gemedieerd door calciumionen, die ervoor zorgen dat de continue afbraak ook weer opgevuld wordt.



Figuur 6 Basale continue afgifte van mucus (Song et al., 2023)

Verder zijn er twee manieren van gestimuleerde afgifte van slijm door exogene prikkels. De eerste is impulsief, door ontstekingen. Door ontstekingen in de darm ontstaat de impuls voor samengestelde exocytose. Bij samengestelde exocytose zorgen calciumsignalen via gap junctions dat omliggende bokaalcellen helpen om mucus uit te scheiden. De tweede bestaat uit constitutieve prikkels. Dit zijn trekbewegingen van de peristaltiek en schuifstimulatie door vloeistofstromen. Hierdoor worden mechanosensitieve ionkanalen geprikkeld en wordt calcium vrijgegeven in de cel. Dit zorgt voor exocytose van mucines. De slijmafgifte wordt dus gestimuleerd door een mechanische prikkel. Voor deze processen is veel adenosinetrifosfaat (ATP) nodig, wat voornamelijk gegenereerd wordt uit de verwerking korte keten vetzuren door symbionten (Song et al., 2023).



Figuur 7 Gestimuleerde afgifte van mucus (Song et al., 2023)

3.5 Epitheellaag

De epitheellaag bestaat voornamelijk uit enterocyten. Daarnaast zijn er paneth-cellen, goblet-cellen, microfold-cellen en entero-endocriene cellen. Deze cellen worden bij elkaar gehouden door tight junctions en vormen zo de fysieke barrière tussen de mucuslaag en de lamina propria. Enterocyten absorberen voedingsstoffen. Paneth-cellen scheiden bèta defensines uit en zijn betrokken bij de afweer. Goblet-cellen scheiden zoals beschreven mucus uit en microfold-cellen werken samen met de afweercellen in de lamina propria. Hieronder wordt besproken wat de rol van de entero-endocriene cellen is.

Entero-endocriene cellen communiceren met het immuunsysteem, het microbiom en diens metabolieten en de voeding die langskomt. Daarnaast ontvangen ze mechanische informatie via piëzokanalen. Entero-endocriene cellen reageren hierop door middel van verschillende groepen peptiden. Deze peptiden hebben functies in het immuunsysteem, de motiliteit van de darm, voedselabsorptie, eetlustcontrole en pijngewaarwording. Verschillende peptiden hebben een immunitaire functie ten behoeve van de intestinale barrière. Somatostatine, cholecystokinine (CCK), serotonine, neurotensine, histamine, leptine, chromogranine A en diens afgeleide peptide spelen allemaal een rol bij de immunitaire regulering van de intestinale barrière (Yu et al., 2019).

Tabel 1 EEC Cell Subtypes Based on Major Secretary Hormones (Yu et al., 2019)

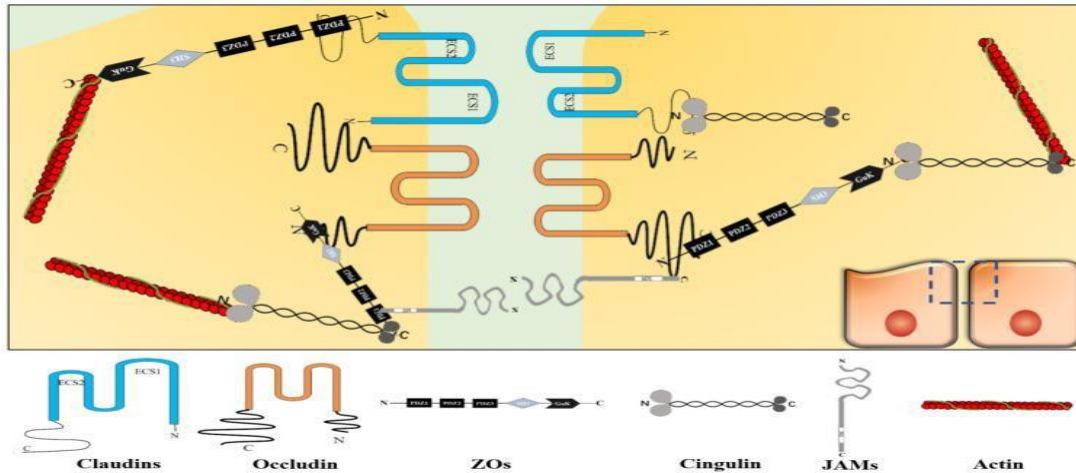
Cell Types	Major Secretary Hormones	Digestive Function
A (X-like) cell	Ghrelin, nesfatin-1	Appetite control, growth hormone release
G cell	Gastrin	Acidity, GI motility
D cell	Somatostatin	GI hormone release, GI motility, mucosal immunity
L cell	GLP-1, GLP-2, PYY	Appetite control, GI motility, energy homeostasis
K cell	GIP	Insulin secretion
I cell	CCK	Appetite control, GI motility, bile acid and digestive enzyme release, mucosal immunity
Enterochromaffin cell	5-HT	Appetite control, GI motor and secretory function, mucosal immunity
N cell	Neurotensin	GI motility, mucosal immunity
M cell	Motilin	GI motility
S cell	Secretin	Acidity, body fluid homeostasis
Enterochromaffin-like cell	Histamine	Acidity, mucosal immunity
P cell	Leptin	Appetite control, nutrients absorption, mucosal immunity

3.6 Epitheale celverbindingen

Er bestaan vier verschillende cel-celverbindingen tussen epitheelcellen: tight junctions, adherens junctions, gap junctions en desmosomen. Gezamenlijk zijn ze verantwoordelijk voor het paracellulair transport en ondersteunen ze bij de transcellulaire uitwisseling van stoffen.

Tight junctions bestaan uit membraaneiwwitten, zoals occludine, claudinen en junctionele adhesiemoleculen, en bevinden zich aan de zijkant van de lumenale zijde. Ze zijn gekoppeld aan steigerewitten die zich in het cytoplasma bevinden, zoals zonuline en cinguline. Daarmee staan ze in

verbinding met actine en myosine van het cytoskelet. Dit zijn dus eigenlijk tight-junction-strengen. De tight junctions spelen een rol bij de celproliferatie van de epitheelcellen. Dit vindt plaats via een claudine-gemedieerd signaal naar het cytoskelet (Zhao et al., 2021).

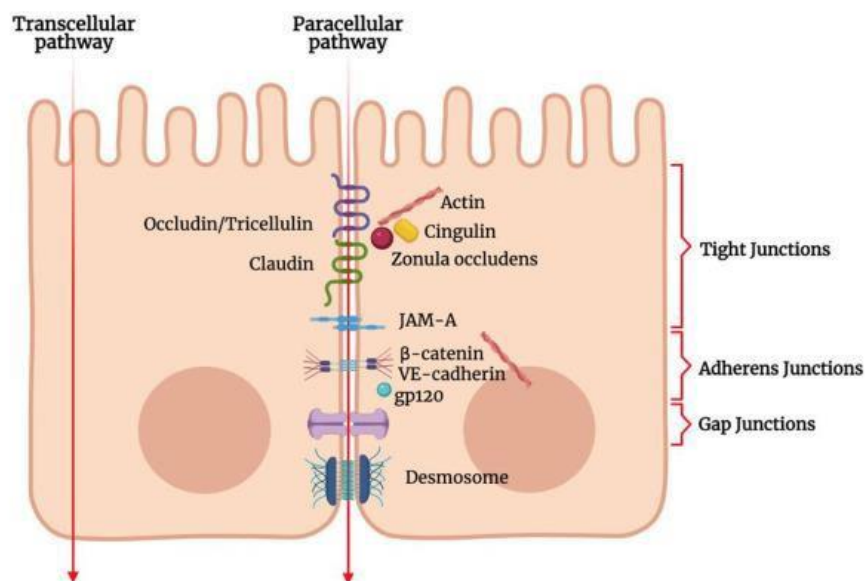


Figuur 8 Structuur tight junctions (Zhao et al., 2021)

Daarnaast zijn de tight junctions belangrijk voor de transcellulaire opname van voedingsstoffen door natrium het lumen in te werken vanuit de lamina propria. Voor de opname van voedingsstoffen is transport van natrium van het lumen naar het cytoplasma nodig (Furuse & Takai, 2021).

Adherens junctions hebben dezelfde functies als tight junctions en zijn ook op dezelfde manier opgebouwd via cytoplasmatische verbindingen met het cytoskelet (Ivanov & Naydenov, 2013). Gap junctions zorgen voor intercellulaire uitwisseling van signalen, ionen en metabolieten. Ze kunnen interactie hebben met zonuline en de tight-junction-strengen, waardoor ze invloed hebben op de permeabiliteit (McCutcheon et al., 2020). Ook zijn er ondersteunende desmosomen voor de integriteit van de barrière. Deze bestaan uit cadherine aan de buitenkant van de cel, gekoppeld aan het cytoskelet via cytoplasmatische plaque eiwitten. Om deze verbindingen te maken, zijn desmosomen sterk afhankelijk van calcium (Kowalczyk & Green, 2013).

Intestinal lumen



Lamina propria

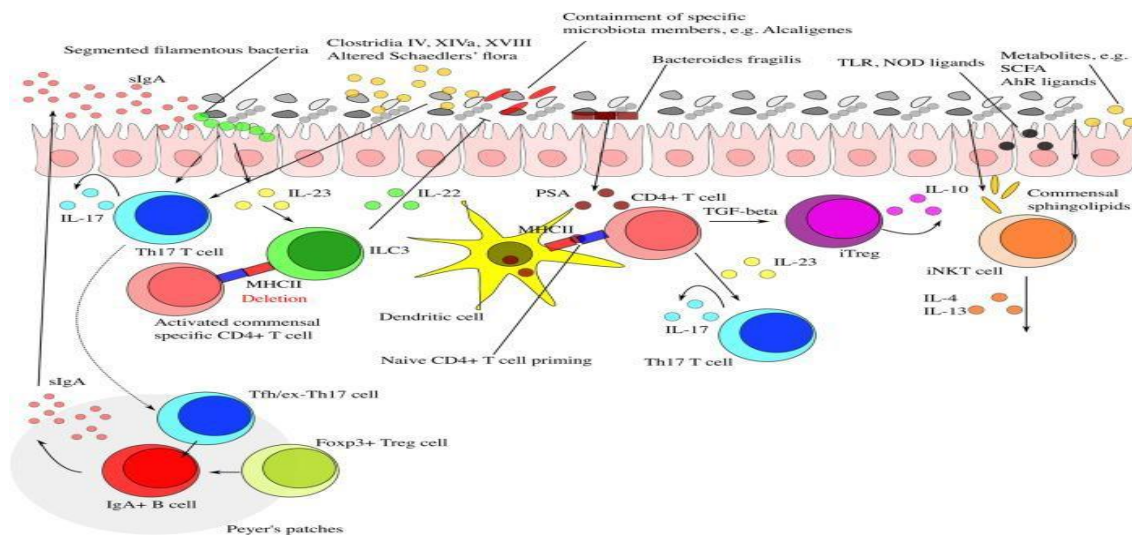
Figuur 9 Cel-celverbindingen en transportsystemen (Barbara et al., 2021)

3.7 Immuunsysteem darm in lamina propria

Het immuunsysteem achter de epitheellaag bestaat uit het aangeboren en verworven immuunsysteem. Hierin liggen bijvoorbeeld macrofagen en dendritische cellen van het aangeboren immuunsysteem. Deze aangeboren immuuncellen communiceren met de T-cellen van het verworven immuunsysteem en kunnen deze ook activeren. Deze immuuncomponenten werken dus samen met elkaar, met de Peyerse plaques en met microfold-cellen (Mörbe et al., 2021).

Normaal gesproken wordt een stressor geruisloos opgeruimd. Op het moment van een disbalans van pro-inflammatoire en anti-inflammatoire stoffen ten opzichte van de stressor ontstaat een pro-inflammatoir beeld. Hierbij activeren cytokinen andere immuunstoffen, zoals fagocyten, T-cellen en natural-killer-cellen (Roos, 2016). Dendritische cellen en macrofagen spelen een sleutelrol in de fagocytose van pathogenen en het activeren van het verworven afweersysteem. Daarnaast kunnen ze afgifte van antimicrobiële peptiden induceren vanuit paneth-cellen en s immunoglobuline A uit b lymfocyten, zodat op voorhand al iets tegen pathogenen gedaan kan worden. De productie van retinoïnezuur uit vitamine A is nodig voor deze reacties (Joeris et al., 2017).

De verschillende lagen hebben invloed op elkaar en werken samen ten behoeve van de barrièrefunctie. Zo werkt de chemische barrière in op het microbioom, maar heeft het microbioom weer effect op een goede galzuursynthese. Verder voedt de slijmvlieslaag residente commensale bacteriën en maken deze bacteriën weer metaboliëten ten behoeve van de productie van de slijmvlieslaag. Ook heeft het microbioom via zijn metaboliëten invloed op de tight junctions en immuuncellen in de lamina propria. Daarnaast geven mucines signalen af, zodat immuuncellen in een ontstekingsremmende toestand kunnen komen. Dit zijn een aantal voorbeelden van hoe de verschillende lagen met elkaar samenwerken. Hierbij heeft elke laag vanuit het lumen gezien een beschermende invloed op de onderliggende laag, vanwege het gezamenlijke doel om de integriteit van de darmbarrière te behouden (Zheng et al., 2020).



Figuur 10 Interactie tussen microbioom en immuunsysteem darm (Zheng et al., 2020)

3.8 Samenvatting

Zoals hierboven beschreven, heeft de barrière een aantal lagen. Deze lagen hebben invloed op elkaar. Onopgeloste disfunctie werkt daarom door op andere lagen. Voor de chemische barrière is de functie van maagzuur, gal, uitscheiding van enzymen en antimicrobiële peptiden uit de alvleesklier, antimicrobiële peptide en immunoglobuline A belangrijk.

Het microbioom moet in symbiose zijn om geen ruimte te scheppen voor de hechting van pathogene bacteriën. Daarnaast hebben microbiële metaboliëten een regulerende werking op meerdere lagen van de intestinale barrière.

De slijmvlieslaag bestaat uit een binnen- en buitenlaag en wordt door continue afgifte en gestimuleerde afgifte van mucus in stand gehouden. Mucus is een voedingsbron voor het microbioom, waarbij het microbioom via korte keten vetzuren een grote rol speelt in de productie van slijm. Mucus dient verder ter voorkoming van de hechting van bacteriën aan de epitheelcellen.

De epitheellaag zorgt voor slijmproductie en antimicrobiële peptiden en heeft via entero-endocriene cellen een regulerende functie op de intestinale barrière. Aangezien deze entero-endocriene cellen op tal van stimuli reageren met hun darmhormonen, moet de communicatie met onder andere microbiële metaboliëten, goed verteerd voedsel en het immuunsysteem goed zijn.

De verschillende epitheelcellen worden verbonden via verschillende verbindingen, zoals eerder beschreven. Deze verbindingen spelen een rol bij het paracellulaire transport en het transcellulaire transport. De epitheelcellen communiceren en voeden elkaar via gap-junction-verbindingen wanneer een verhoogde behoefte aan het herstellen van deze verbindingen of de mucuslaag bestaat. De belangrijkste functie van deze verbindingen is het behouden van de integriteit van de darmwand.

Achter deze epitheellaag ligt de lamina propria, die bestaat uit bindweefsel. Hier bevinden zich immuuncellen om actief te worden wanneer dat nodig is. Deze cellen worden aangesproken wanneer de cel-celverbindingen van de epitheellaag verstoord zijn, wanneer de TLR's pathogenen detecteren of wanneer ze informatie krijgen van microbiële metaboliëten of entero-endocriene cellen dat er pathogene dreiging is.

4. Factoren die intestinale barrière verstoren

4.1 Inleiding

Nadat duidelijk is geworden hoe de intestinale barrière is opgebouwd, worden in dit hoofdstuk factoren beschreven die de intestinale barrière kunnen verstoren. Dit gebeurt aan de hand van wat kan misgaan in de rijping van de barrière, exogene factoren en verstoorte fysiologische processen. Ook wordt de invloed van beweging en psycho-emotionele problemen besproken.

4.2 Eerste duizend dagen

De eerste duizend dagen van het leven zijn een belangrijke periode voor de opbouw van de intestinale barrière. In deze periode wordt een microbiom ontwikkeld en daarmee een goede slijmvlieslaag opgebouwd. Hierin speelt een aantal factoren een belangrijke rol.

Er bestaat nog twijfel over het feit dat transmissie plaatsvindt van bacteriën in de baarmoeder naar de foetus, omdat deze altijd als steriel werd beschouwd. Inmiddels is wel bacterieel DNA gevonden in de placenta, het vruchtwater en het meconium (eerste ontlasting van de baby). Deze microben komen waarschijnlijk uit de mondholte, het maagdarmsstelsel en de vagina van de moeder (Romano-Keeler & Sun, 2022). Daarnaast is aangetoond dat metabolieten van microben invloed hebben op de foetus en er daarom een belang is van een goed functionerende microbiom van de moeder (EBioMedicine, 2021). Een bacteriële ontsteking in de vagina of een periodontitis van de moeder kan bijvoorbeeld invloed hebben op de ontwikkeling van de uiteindelijke intestinale barrière.

Naast deze maternale factoren in de buik is de wijze van geboorte belangrijk voor het opbouwen van het microbiom. Er bestaat een duidelijk verschil tussen baby's die op de natuurlijke wijze ter wereld zijn gekomen en baby's die via een keizersnede ter wereld zijn gekomen. Baby's die via een natuurlijke bevalling geboren zijn hebben een volledig ander microbiom dat meer overeenkomstig is met de vagina en het rectum van de moeder. De baby's die via een keizersnede zijn geboren, hebben een microbiom dat meer overeenkomstig is met de huid van de moeder (Domínguez-Bello et al., 2010). Deze laatste groep heeft ook meer kans op verschillende aandoeningen later. Uit een latere studie blijkt dat de bacteriën uit het rectum van de moeder het meest overeenkomen met wat wordt beschouwd als een goede postnatale kolonisatie van het microbiom. Het microbiom kan worden hersteld met fecale monsters die oraal worden toegediend na de bevalling (Korpela et al., 2020).

De volgende stap na de bevalling is het wel of niet borstvoeding kunnen geven. Moedermelk is van groot belang voor de opbouw van de intestinale barrière. Het heeft een unieke complexe samenstelling die bevorderlijk is voor de baby. Moedermelk bevat naast macronutriënten, vitamines en mineralen ook oligosachariden, gunstige bacteriële stammen en immuuncomponenten zoals immuunglobuline A. Ook bevatten moedermelkhormonen groeifactoren en enzymen (Martin et al., 2016). Volledige zuigelingenvoeding moet de juiste hoeveelheden water, koolhydraten, eiwitten, vetten, vitamines en mineralen bevatten. De samenstelling van zuigelingenvoeding is strikt gereguleerd en elke fabrikant moet de vastgestelde richtlijnen van overheidsinstanties volgen. Alle belangrijke componenten die aan de formule zijn toegevoegd (eiwitten, lipiden, koolhydraten) hebben bijvoorbeeld een reeks minimum- en maximumwaarden voor hun effectiviteit. Voor deze componenten moet een geschiedenis van veilig gebruik zijn vastgesteld (Koletzko et al., 2005). Zoals hierboven beschreven, ontbreken veel componenten van de moedermelk in kunstvoeding.

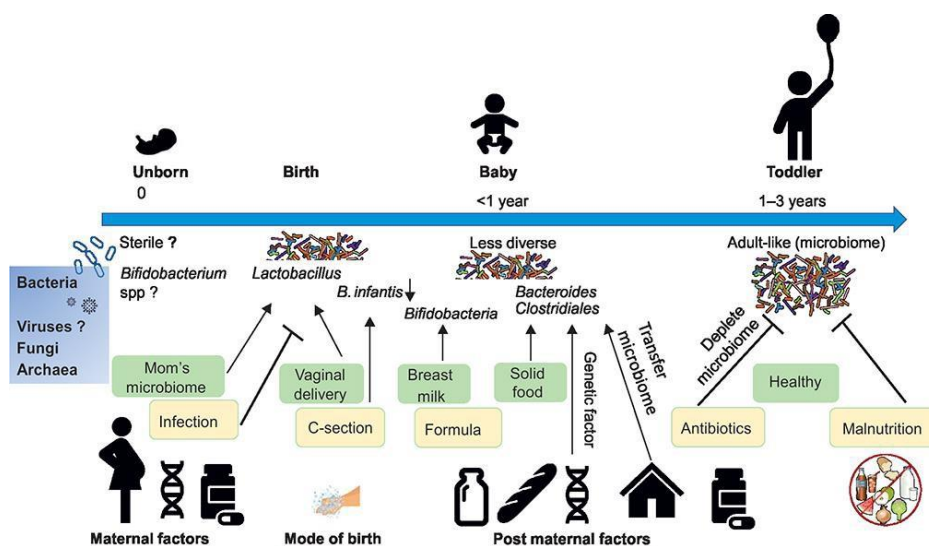
De oligosachariden en gunstige bacteriestammen spelen een grote rol in de opbouw van het microbiom en de mucuslaag van de baby. Daarnaast verminderen de meegegeven immuuncomponenten in borstvoeding een niet goed gereguleerde immuunreactie wanneer dat nodig is. Ook zullen mogelijk eerder antibiotica moeten worden toegediend bij baby's die gevoed zijn met kunstvoeding. Het moeten of willen gebruiken van kunstvoeding zal hierdoor een negatief effect hebben op de ontwikkeling van de intestinale barrière. Vervolgens is het belangrijk om bij het

introduceren van vast voedsel een hoge vezelinname en een brede diversiteit toe te voegen aan het patroon om het microbioom zoveel mogelijk te ondersteunen (Homann et al., 2021).

Naast voeding is het voor de opbouw van het microbioom en de training van het immuunsysteem belangrijk om in contact te komen met bijvoorbeeld bacteriën en virussen. Bacteriële transmissie vergroot de diversiteit van het microbioom. Een kind te hygiënisch opvoeden, kan dus negatief zijn voor de regulatie tussen mucosa, het microbioom en het immuunsysteem (Pfefferle et al., 2021).

Verder heeft antibioticagebruik in de jonge kindertijd een grote nadelige invloed op het ontwikkelen van het microbioom en daarmee de intestinale barrière. Antibiotica verminderen de gunstige bacteriën in de darm, waardoor er plaats komt voor minder gunstige bacteriën. Te zien is bijvoorbeeld dat het microbioom zes maanden na het gebruik van antibiotica nog steeds niet op hetzelfde niveau is als daarvoor. In een periode waarin het microbioom zich tot volwassenheid ontwikkelt in drie jaar is dat wel een probleem.

Verder is de afwezigheid van vader en moeder negatief van invloed op de ontwikkeling van het microbioom van het kind. Doordat bacteriële uitwisseling verminderd is tussen ouders en kind.



Figuur 11 In het geel negatieve factoren in de eerste duizend dagen (Romano-Keeler & Sun, 2022)

4.3 Exogene factoren

4.3.1 Post-prandiale ontsteking

De post-prandiale ontsteking bestaat uit de immuun activatie na een maaltijd. Hoogcalorische en vetrijke maaltijden zorgen voor circulerende LPS en dus voor endotoxemie. Dit ontstaat vermoedelijk door expressie van genen die de tight junctions reguleren na een vetrijke maaltijd. Een andere verklaring is dat door hormonale signalering van insuline en leptine het orthosympatische zenuwstelsel wordt geactiveerd, wat de darm meer barrièredoorlaatbaar doet worden (De Punder & Pruimboom, 2015).

4.3.2 Medicijnen

Protonpompinhibitoren verstoren het microbioom door middel van een pH-verhoging. Hierdoor is de bescherming tegen pathogenen van het maagzuur minder. Daarnaast werken deze medicijnen in op gladde spiervezels van de darmwand, elektrolytenhuishouding en fosfataseactiviteit, waardoor ze een negatieve invloed hebben op de integriteit van de tight junctions. Verder zijn NSAID's schadelijk voor de mucosa. Vermoedelijk komt dit door het remmen van de functie van mitochondriën in de membraan ten aanzien van de ATP-productie. Ook antibiotica verstoren het microbioom, met de gevolgen die daaruit voortkomen (Di Tommaso et al., 2021).

4.3.3 Levensmiddelenadditieven

Levensmiddelenadditieven bevatten antimicrobiële stoffen die de commensale bacteriën kunnen verstoren en een directe negatieve invloed hebben op de tight junctions (Di Tommaso et al., 2021b).

4.3.4 Pesticiden

Pesticiden verstoren de darmflora door de bacteriële productie van aromatische aminozuren te beïnvloeden. Daarnaast verstoren ze de tight junctions en kunnen ze zorgen voor membraanschade (Di Tommaso et al., 2021c).

4.3.5 Roken en alcohol

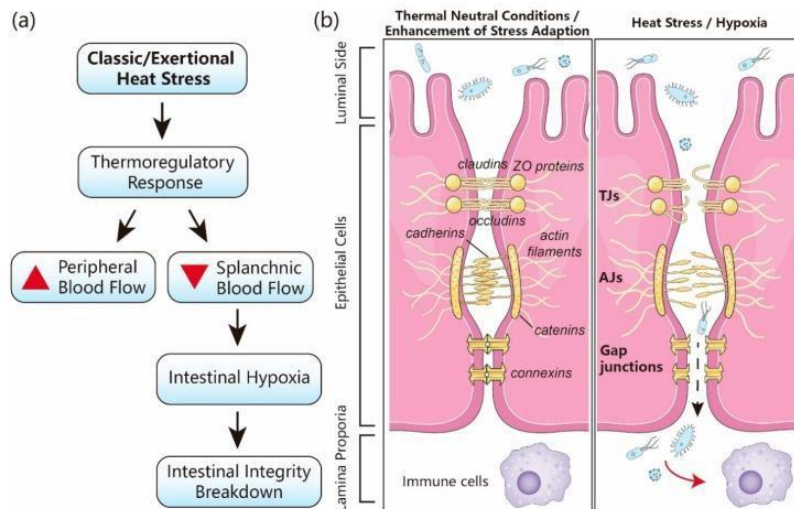
Roken blijkt een effect te hebben op zowel de samenstelling van het microbioom (Lee et al., 2018) (Biedermann et al., 2014) als de integriteit van de tight junctions (Zuo et al., 2014). Daarnaast zorgt roken voor een verhoogde apoptose van epitheel rond de Peyerse plaques en een verhoogd niveau van complementeiwitten, dendritische cellen, macrofagen, interferonen en T-cellen. Dit wijst op een immuunrespons op sigarettenrook (Verschuere et al., 2011; Lee et al., 2017). Ook heeft roken effect op de expressie van Muc2 en Muc3. Hierdoor kan de slijmvliessamenstelling veranderen (Allais et al., 2015).

Alcohol en zijn metabooliet acetaldehyde verstoren de tight junctions op verschillende manieren. Daarmee verminderen ze de integriteit van de epitheellaag. Ook kunnen ze zorgen voor dysbiose van het microbioom. Daarnaast is ethanol direct schadelijk voor de slijmvlieslaag in voornamelijk de twaalfvingerige darm en de maag. Het verstoort celsignaleringsroutes voor de regulatie van de celverbindingen en mucinevorming. Verder kan alcohol reageren met vrije vetzuren, waardoor vrije vetzuren, ethylesters, ontstaan. Deze zijn cytotoxisch en worden onder andere teruggevonden in de lever en alveesklier. Hierdoor hebben ze indirect invloed op de intestinale barrière, mocht hierdoor de functie van de lever en alveesklier ten behoeve van de vertering achteruitgaan (Elamin et al., 2013).

4.3.6 Hittestress en hypoxie

Hittestress door een hoge omgevingstemperatuur of overmatige inspanning zorgt voor een verhoogde temperatuur op het niveau van de darm. Hierdoor ontstaat epitheel schade door het vrijkomen van vrije radicalen. Daarnaast kan hittestress zorgen voor hypoxie door een shift van bloedverdeling naar de periferie. Vervolgens zorgt dit voor vrije-radicalenproductie, die de intestinale barrière aantast, maar ook zorgt voor cellulaire autofagie en activatie van het aangeboren.

immuunsysteem. Dit tast vervolgens de intestinale barrière aan via celdood van epitheelcellen (Lian et al., 2020).



Figuur 12 Hittestress en hypoxie op het niveau van de darm (Lian et al., 2020)

4.3.7 Tarwe

Gliadines zorgen voor de afgifte van zonuline, waardoor de paracellulaire doorgang meer geopend wordt. Hierdoor komen gliadines in de lamina propria en activeren ze het aangeboren immuunsysteem.

Daarnaast zitten in het endosperm van de tarwekorrel amylase- en trypsineremmers. Deze activeren nucleaire factor kappa b en pro-inflammatoire cytokines en verstoren de enzymatische activiteit.

Fermenteerbare oligo-, di-, mono-sacchariden en polyolen (FODMAP's) die niet alleen in tarwe zitten, zijn volgens onderzoek problematischer dan gluten. Dit komt doordat FODMAP's worden gefermenteerd door bacteriën, waardoor het lumenale watergehalte en de gasproductie omhooggaan. Hierdoor worden intestinale mechanoreceptoren geprikkeld (Cárdenas-Torres et al., 2021).

4.3.8 Zuivel

Een groot deel van wereldpopulatie maakt niet zoveel lactase meer aan na de eerste paar jaar van het leven. Hierdoor kan lactose minder goed verteerd worden. Als lactose niet opgenomen wordt in de dunne darm, wordt het gefermenteerd in de dikke darm tot organische zuren. Deze zuren hebben invloed op het ionentransport in de dikke darm. Deze invloed op het ionentransport zorgt voor een verhoogde chloridesecretie naar het lumen en een verminderde natriumabsorptie. Hierdoor kan diarree ontstaan door het eten van lactose (Xue et al., 2020).

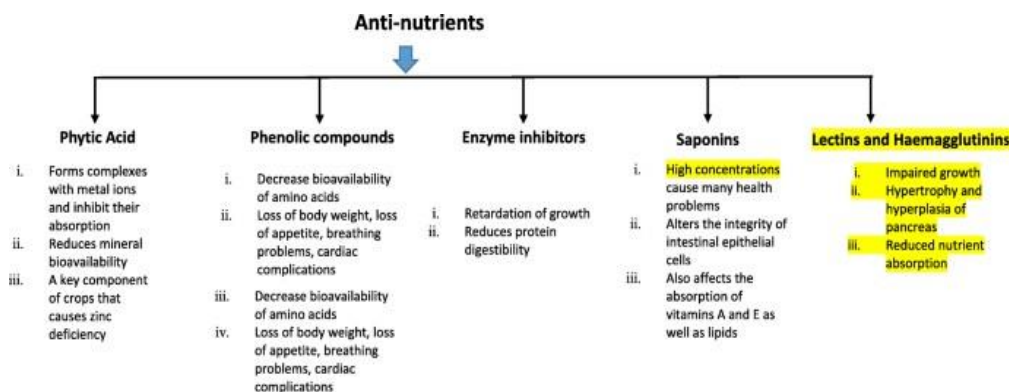
Naast de productie van organische zuren worden ook gassen geproduceerd bij de microbiële fermentatie van lactose. Dit kan naast de diarree ook buikpijn en winderigheid veroorzaken (Robles & Priefer, 2020).

4.3.9 Lectines

Lectines zijn afweerstoffen uit planten. Het zijn proteïnen of glycoproteïnen die zich aan koolhydraatstructuren kunnen binden. Ze bevinden zich voor het grootste gedeelte in peulvruchten, granen en groente uit de nachtschadefamilie. Lectines die zich binden aan de darmepitheellaag en darmbacteriën veroorzaken zo schade aan de tight junctions. Daarnaast kunnen ze de afgifte van endotoxines zoals LPS induceren, die negatief inwerken op de permeabiliteit van de darmwand (Vojdani et al., 2020).

4.3.10 Antinutriënten uit graan en peulvruchten

Saponinen zijn glycosiden en worden ook wel zeepstoffen genoemd. Deze kunnen de eiwit-, koolhydraat- en vetsplitsende enzymen remmen in de darm. Daarnaast kunnen ze zich binden aan darmcellen, waardoor de opname van voedingsstoffen vertraagd wordt. Enzymremmende stoffen zoals serpinen in graan remmen protease. Fytaten kunnen de eiwitsplitsende enzymen remmen in de dunne darm en complexen vormen met mineralen, waardoor deze minder goed worden opgenomen. Tannines zijn fenolverbindingen die in twee groepen zijn te verdelen: hydrolyseerbare en gecondenseerde tannines. De laatste groep kan complexen met eiwitten vormen. Hierdoor remmen deze tannines ook spijsverteringsenzymen. Peulvruchten bevatten ook natuurlijke protease- en amylaseremmers. Hierdoor wordt de vertering van eiwitten en koolhydraten verminderd (Samtiya et al., 2020).



Figuur 13 Negatieve effecten bepaalde antinutriënten (Samtiya et al., 2020)

4.3.11 Fructose en glucose

Een fructoserijk voedingspatroon verstoort de ileale tight junctions en heeft een negatieve invloed op het microbioom (Guo et al., 2021). Glucoseconsumptie en hyperglycaemie zorgen voor een verminderde integriteit van de intestinale barrière via verandering van het intracellulair glucosemetabolisme. Hierdoor wordt de N-glycolisatie van eiwitten beïnvloed, die belangrijk is bij veel epitheale functies (Thaiss et al., 2018; Goto et al., 2016).

4.4 Niet goed verlopende processen in vertering en rond intestinale barrière

4.4.1 Maagzuur

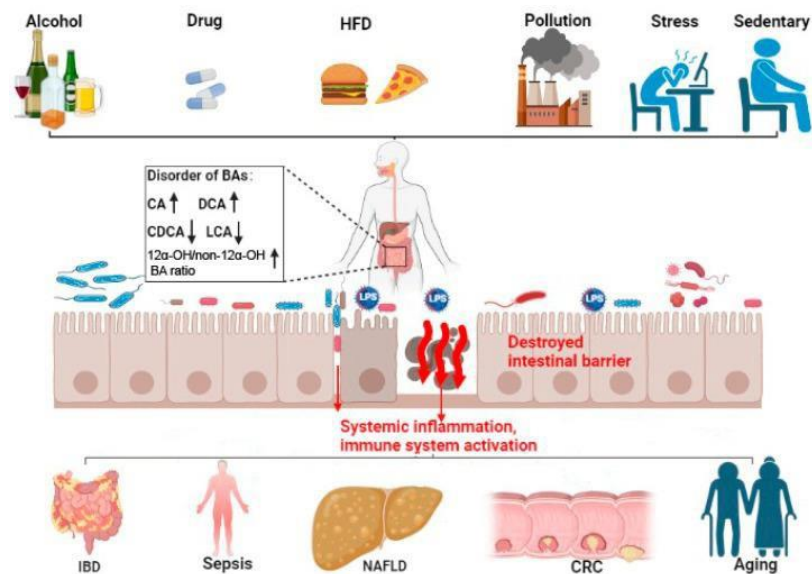
Wanneer de pH-waarde van maagzuur te hoog is, ontstaat een conditie die meer uitnodigt om te koloniseren voor pathogenen in de darmen (Beasley et al., 2015b). Daarnaast zorgt deze conditie voor proliferatie van gasproducerende bacteriën door een verminderde voorvertering. Dit kan een factor voor dysbiose zijn (Mutuyemungu et al., 2023b).

4.4.2 Galzuren

Zoals in Hoofdstuk 1 is besproken, heeft een fysiologisch galzuurmetabolisme een beschermende werking op de darmwand. Alleen wanneer er een disbalans in het galzuurmetabolisme ontstaat, kan dit een negatieve werking hebben op de intestinale barrière.

Niet-geconjugeerde primaire galzuren blijken de intestinale barrière negatief te beïnvloeden (Calzadilla et al., 2022). Wanneer primaire galzuren niet worden gemetaboliseerd tot secundaire galzuren is dit negatief voor de darmwand, doordat deze secundaire galzuren ontstekingen reguleren. Geconjugeerde galzouten hebben over het algemeen een ontstekingsremmende werking op de intestinale barrière en hebben geen negatief effect als ze worden omgezet door de darmflora en goed worden opgenomen. Daarnaast is de omzetting tot secundaire galzuren en opname van de galzuren in de entero-hepatische kringloop van belang zodat ze hun signaalfunctie kunnen uitoefenen op verschillende nucleaire receptoren. Deze signalering heeft een belangrijke regulerende rol in het

moduleren van de intestinale barrière. Kortom, de kwaliteit van galzuren in de lever met betrekking tot conjugatie is belangrijk (Chiang, 2013). De omzetting via het microbioom tot secundaire galzuren en een goede opname van galzuren in het distale ileum zijn dus van belang om ontsteking en integriteit van de intestinale barrière te moduleren (Shi et al., 2023).



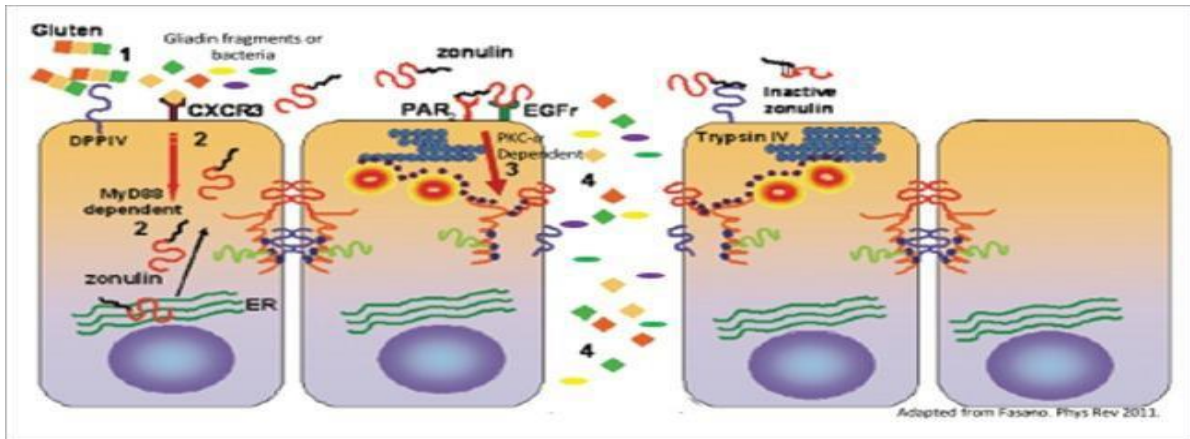
Figuur 14 Dysregulatie galzuren en effect op darm (Shi et al., 2023)

4.4.3 Exocriene pancreasdisfunctie

Zoals beschreven in Hoofdstuk 1 speelt het exocriene gedeelte van de pancreas een rol in het behoud van een goed functionerende intestinale barrière (Zhang et al., 2022b). Een goede functie hiervan is dan ook belangrijk. Daarvoor moet de stimulatie van de alvleesklier op orde zijn. De acinaire cellen moeten voldoende enzymen kunnen produceren en de afvoer naar de darm moet niet belemmerd worden (Ghodeif, 2023). Voor de beste werking van de pancreasenzymen is een pH-waarde in de darm nodig van tussen 7 en 8. Hiervoor is de secretie van bicarbonaat van belang en deze is afhankelijk van de communicatie via secretine uit de maag en het duodenum. In de acinaire cellen is het van belang dat de uitwisseling van ionen goed verloopt om bicarbonaat uit te scheiden. Dit is van afhankelijk van calciumionen en chloor- en kaliumafhankelijke kanalen. Daarnaast is voor de afgifte van pancreasenzymen een goede regulatie van CCK en serotonine belangrijk. Echter, in de pancreas is dit een door cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) gemedieerd proces en is dit dus ATP-afhankelijk. Dit kan mogelijk een verklaring zijn waarom exocriene pancreasdisfunctie veel voorkomt bij diabetespatiënten. Naast het gebrek aan de trofische werking van insuline op de acinaire cellen van deze patiënten, kan bij een intestinale-barrièredisfunctie een lokale immunreactie bij de pancreas ontstaan. Dit kan zorgen voor schade en energietekort in de acinaire cellen, met als gevolg verminderde secretie van pancreasenzymen (Chandra & Liddle, 2014). Dat de enzymwerking van de pancreas een rol speelt bij de klachten van het prikkelbare-darmsyndroom is al aangetoond (Graham et al., 2018).

4.4.4 Zonuline

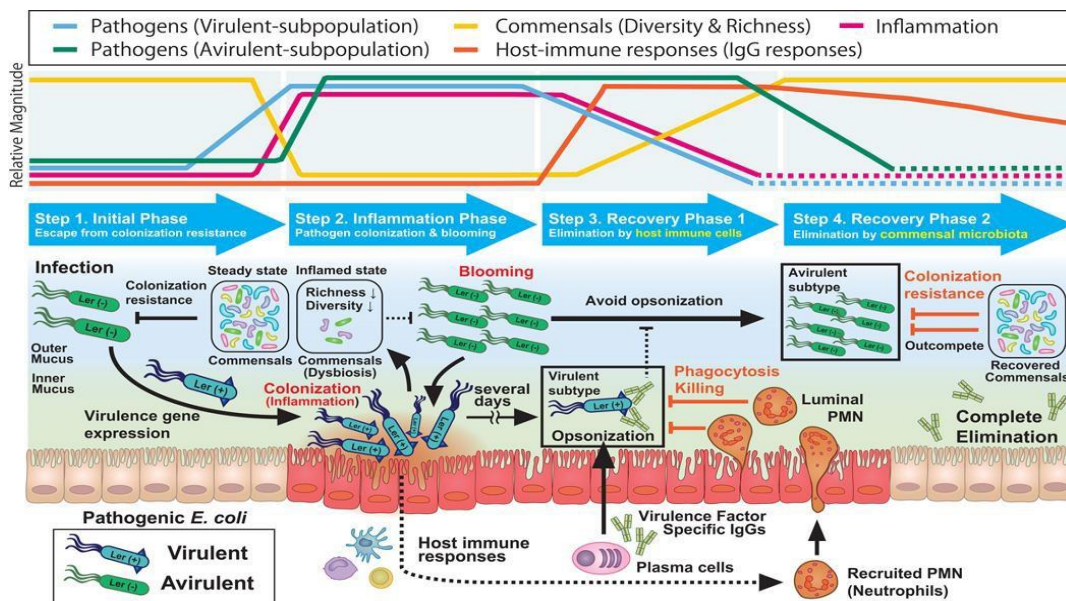
De zonuline pathway is een veel voorkomende manier waardoor de integriteit van de tight junctions wordt verstoord. Door gliadine en een dysbiose van het microbioom komt zonuline vrij. Hierdoor vindt een verschuiving plaats in de verdeling van tight-junction-eiwitten, die tot verminderde integriteit van de intestinale barrière leidt. Uiteindelijk gaat het niet om de zonuline, maar om de prikkel waardoor zonuline vrijkomt. Dit kan exogeen zijn door gliadine of doordat het microbioom in dysbiose functioneert (Sturgeon & Fasano, 2016).



Figuur 15 Effect gliadine en bacteriën op activatie van zonuline en tight-junction-problemen (Sturgeon & Fasano, 2016)

4.4.5 Biofilm

Normaal gesproken bezetten de commensale bacteriën de mucuslaag om te beschermen tegen de invasie van pathogenen. Worden deze symbionten niet goed onderhouden, dan ontstaat er plaats voor pathogene bacteriën. Pathogene bacteriën hebben een aantal tools om de darmwand te bezetten en de intestinale barrière te ondermijnen. Dit doen ze via virulente factoren. Dit zijn enzymen die de mucuslaag kunnen aantasten, de tight junctions kunnen stukmaken, voor epitheale celdood kunnen zorgen en de celproliferatie van enterocyten kunnen remmen (Kitamoto et al., 2015). Deze virulente factoren zijn echter relatief energierovend om te produceren. Pathogene bacteriën moeten dit zorgvuldig kunnen timen. Hiervoor hebben ze informatie nodig uit de omgeving. Deze informatie verkrijgen ze via mechanische, metabole en fysisch-chemische informatie en quorum sensing. Quorum sensing is communicatie via signaalmoleculen. De bacteriën voelen dus hun omgeving, zodat ze op het juiste moment virulent actief kunnen worden om zich te hechten aan de intestinale barrière. Eenmaal gehecht kunnen ze hun omgeving moduleren, zodat ze resistenter worden tegen de immunrespons. Om hier sterker te worden, communiceren ze via quorum sensing om te koloniseren op de intestinale barrière. Zo vormen ze een biofilm die virulent is en zo lastiger wordt om weg te krijgen (Ashida et al., 2011).



Figuur 16 Beschrijving ontstaan virulente kolonisatie en opruiming hiervan (Kitamoto et al., 2015)

4.4.6 Silent inflammation

Wanneer het immuunsysteem van de darm chronisch geactiveerd wordt, heeft dit een negatief effect op de intestinale barrière. Door immuuncomponenten worden de occludines, claudines, junctionele adhesiemoleculen en zonuline-1 veranderd. Dit zorgt voor een veranderde functie van de tight junctions en dus voor een verhoogde doorlaatbaarheid. Wordt dit niet opgelost, dan ontstaat een vicieuze cirkel, waarbij de factoren elkaar blijven beïnvloeden.

Daarnaast geven macrofagen, mestcellen en neutrofielen protease af tijdens ontstekingsprocessen die direct tight junctions kan splitsen. Wanneer de prikkel van de immunreactie niet wordt weggenomen of de reactie niet kan worden opgelost, blijft de silent inflammation bestaan (Barbara et al., 2021).

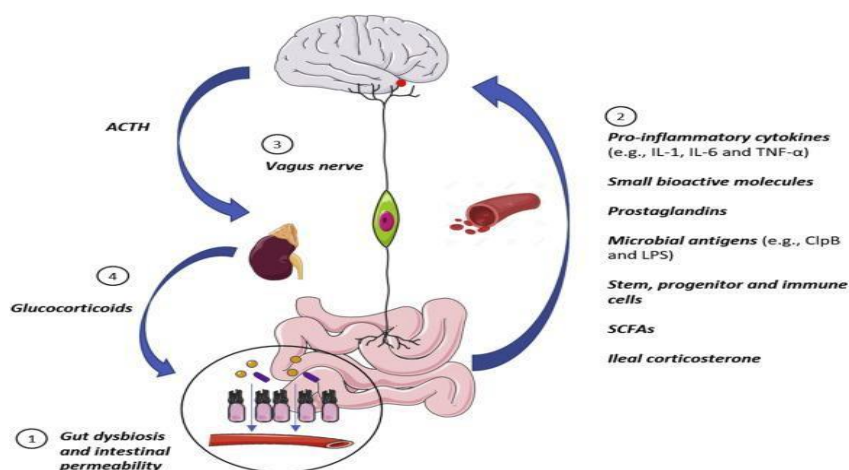
4.5 Psycho-emotionaliteit en beweging

4.5.1 Sedentary life

De volgende studies laten zien dat een zittend bestaan een duidelijk negatieve invloed heeft op het microbioom en een actieve levensstijl het microbioom in positieve zin kan moduleren. Dit gebeurt met name ook op functioneel gebied door korte keten vetzuren producerende bacteriën te koloniseren (O'Toole & Shiels, 2020; Fontana et al., 2023).

4.5.2 Stress

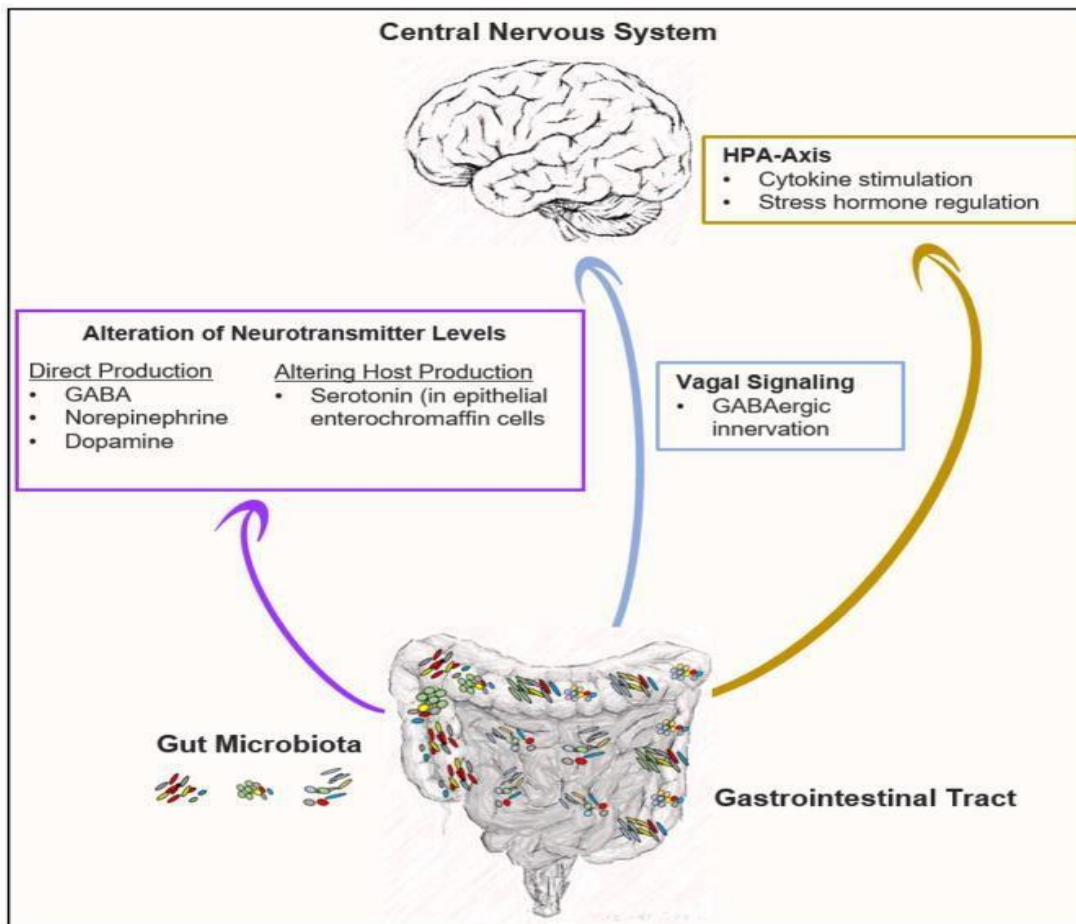
Activering van de hypothalamic-pituitary-adrenal-as (HPA-as) door een stressor zorgt voor opening van de intestinale barrière om natriumglucose en water op te nemen om te voldoen aan de stressreactie. Deze reactie wordt door middel van negatieve feedback via glucocorticoïdereceptoren en mineralocorticoïdereceptoren weer gedempt (De Punder & Pruimboom, 2015b). Dit is normale fysiologie en zorgt niet voor problemen, mits de stressor niet chronisch aanwezig is en de darmbarrière goed functioneert. Wanneer chronische stress bestaat, kan dit het microbioom in negatieve zin beïnvloeden en zorgen voor een meer permeabele darmwand. Dit leidt weer tot circulerende cytokine, prostaglandine en LPS. Deze stoffen triggeren vervolgens weer de HPA-as. Hierdoor worden de corticoïdereceptoren resistenter (Perrin et al., 2019). Zo ontstaat een vicieuze cirkel die ook andersom kan werken. Door een darmbarrièreprobleem gaan cytokines, prostaglandines en LPS de HPA-as stimuleren en kunnen prikkelbare-darmsyndroompatiënten stress- en angstgevoeliger worden (Misiak et al., 2020). Een goed functionerend microbioom remt de HPA-as door korte keten vetzuren te produceren die de HPA-as remmen (Misiak et al., 2020b).



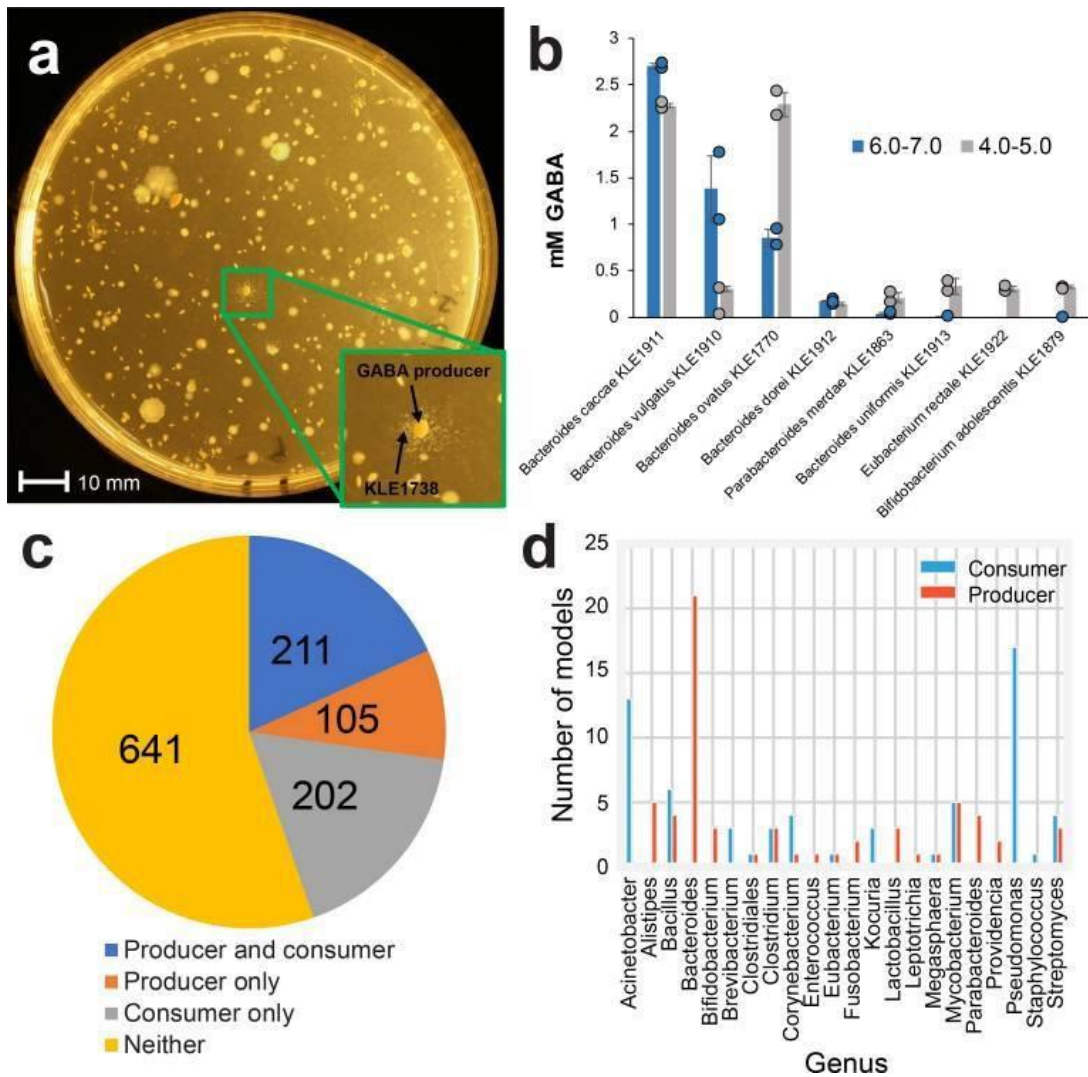
Figuur 17 Vicieuze cirkel tussen HPA-as en intestinale-barrière-disfunctie (Misiak et al., 2020)

Daarnaast remt de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) de HPA-as via verbindingen met het limbisch systeem (Sheng et al., 2021). GABA wordt veel geproduceerd door het microbioom en een deficiëntie van deze bacteriën of een overbevolking van GABA-consumerende bacteriën kan

hierin problemen veroorzaken (Strandwitz, 2018). Er zijn nog meer componenten die invloed hebben op de HPA-as, zoals steroïde hormonen, jeugdtrauma's en neuronale circuits.



Figuur 18 Communicatie tussen microbiom en brein (Strandwitz, 2018)



Figuur 19 GABA producerende en consumerende bacteriestammen (Strandwitz et al., 2018)

4.6 Samenvatting

Zoals beschreven, zijn er versturende factoren voor de intestinale barrière. Deze kan je onderverdelen in de ontwikkeling tijdens de eerste duizend dagen na conceptie, exogene factoren, bepaalde fysiologische processen, psycho-emotionele stress en te lange zittijden. De exogene factoren bestaan uit: medicijnen, levensmiddelenadditieven, roken, alcohol, pesticiden, zuivel, tarwe, hoogcalorische en vetrijke maaltijden, fructose en glucose, lectines en antinutriënten uit peulvruchten en granen. De fysiologische processen bestaan uit: een virulente biofilm, vicieuze cirkel van silent inflammation en verstoringen in de maagzuur, galzuur en exocriene pancreasfunctie. Uiteindelijk speelt de gevoeligheid voor een exogene factor een rol in het effect hiervan op de darmwand. Andersom kan de een verstoorde intestinale barrière de gevoeligheid verhogen voor een exogene factor.

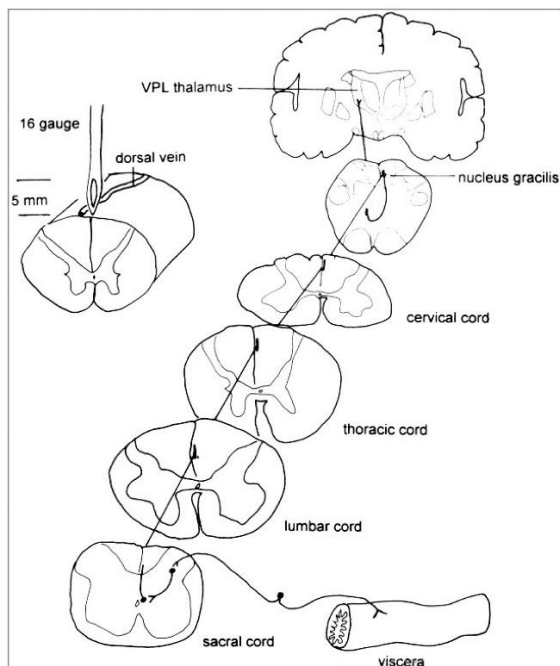
5. Ontstaan viscerale hypersensitiviteit

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de volgende deelvraag beantwoord: 'Waardoor ontstaat viscerale hypersensitiviteit?' Hierbij wordt de neuroanatomie van viscerale hypersensitiviteit besproken. Ook de rol van het microbiom en de entero-endocriene cellen wordt besproken. Daarnaast speelt een aantal receptoren en kanalen op darmcellen een rol. De invloed van de nervus vagus met zijn 80% afferente vezels wordt vervolgens meegenomen en ook wordt het proces van sensibilisatie beschreven.

5.2 Neuroanatomie

Viscerale hypersensitiviteit bij het prikkelbare-darmsyndroom is een onaangenaam gevoel vanuit een prikkel uit de buik. Dit kan een overdreven pijnreactie zijn op een schadelijke prikkel (hyperalgesia). Ook kan het een pijnreactie zijn op een prikkel die eigenlijk geen pijnreactie zou moeten geven (allodynie). Deze prikkel wordt waargenomen door een perifere nociceptor, een zenuwuiteinde dat gespecialiseerd is in het waarnemen van een prikkel die schadelijk is of zou kunnen zijn. Vanuit de perifere nociceptor, die gelegen is in bijna alle lagen van de darmwand, komt een prikkel naar de achterhoorn in het ruggenmerg op meerdere niveaus. Uit de achterhoorn ontstaat een tweede neuron naar de thalamus, een parabrachiale regio en de bulbus formatio reticularis. Vanuit deze structuren eindigt de baan in de cortex. De thalamus signaleert ondertussen naar het limbisch systeem voor emotionele gewaarwording (Willis & Westlund, 1997).

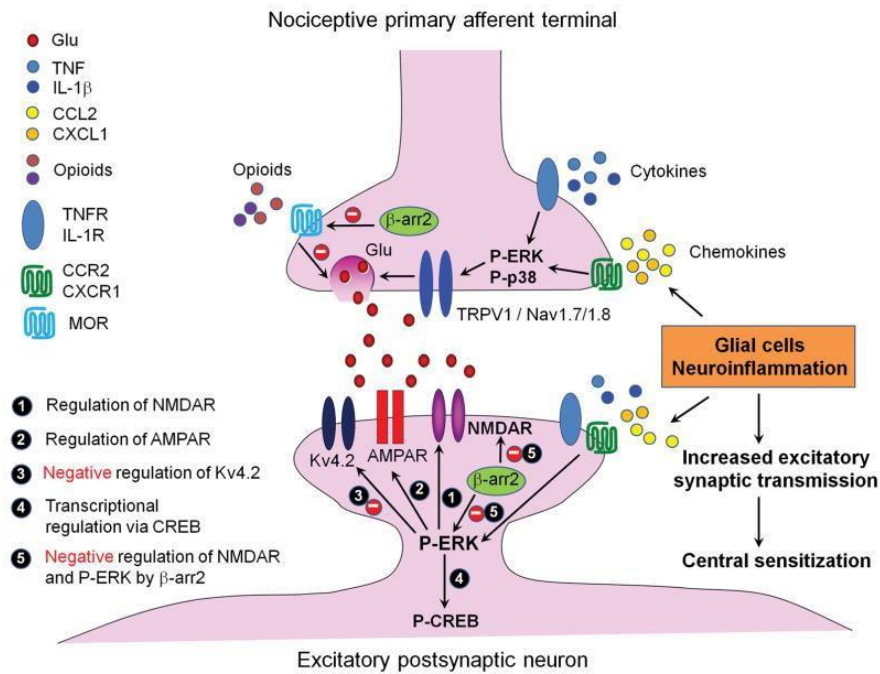


Figuur 20 Spinothalamische baan vanuit de pelvische viscera. Deze verloopt verder naar de cortex en vanuit de thalamus signaleert deze naar het limbisch systeem (Willis & Westlund, 1997)

De perifere nociceptor wordt getriggerd door ontstekingsmediatoren zoals histamine, pro-inflammatoire cytokinen, chemokinen, bradykinine, prostaglandines en serotonine. Blijft deze prikkeling bestaan, dan kan via bepaalde kanalen en receptoren de perifere nociceptor worden gesensibiliseerd. Daardoor komen neuropeptiden vrij zoals calcitonine gene-related peptide (CGRP) of substance p. Dit wordt ook wel neurogene ontsteking en perifere sensibilisatie genoemd.

Als de gesensibiliseerde perifere nociceptor de sensorische achterhoorn in het ruggenmerg blijft prikkelen, komen neuropeptiden vrij in het ruggenmerg: glutamaat, substance P, CGRP en brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Deze stoffen zorgen via signaaltransductie voor een

hyperexcitabiliteit en neuronale hyperactiviteit in het ruggenmerg en de hersenen en hierdoor ontstaat centrale sensitisatie. Deze neuropeptiden zorgen ook voor activering van gliacellen in het centrale zenuwstelsel, waardoor dit een neuro-inflammatoir proces wordt. Dit neuro-inflammatoire proces speelt een rol in chronische pijn (Ji et al., 2018). Om chronische viscerale hypersensitiviteit in stand te houden, is ook glutamerge activatie van de α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionische acid receptor (AMPA) en N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) nodig als gevolg van het vrijkomen van neuropeptiden (Meerveld & Johnson, 2017).



Figuur 21 Proces van centrale sensibilisatie op niveau dorsale hoorn ruggenmerg (Ji et al., 2018)

5.3 Kanalen en receptoren

Transient receptor potential (TRP) channels worden gestimuleerd door pro-inflammatoire stoffen, protease en mechanische stimuli. Pro-inflammatoire stoffen verhogen de gevoeligheid voor mechanische stimuli. Eenmaal geactiveerd zorgen ze voor het vrijzetten van CGRP en substance p, die perifere sensibilisatie veroorzaken (De Carvalho Rocha, 2014).

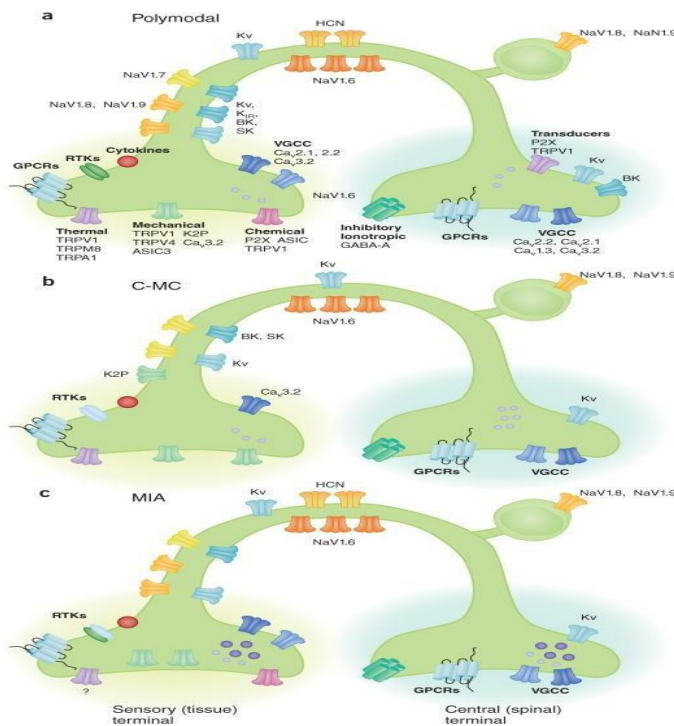
Protein activated receptor-2 (PAR-2) wordt geactiveerd door mestcel tryptase en zorgt voor de vrijzetting van CGRP, substance p en vasoactivated intestinal peptide (VIP) in de perifere nociceptor (Liang et al., 2016).

Bij ontsteking komt ATP vrij uit ATP gated ion channels. Hierdoor worden purinergereceptoren in de afferente zenuwuiteinde van de dikke darm getriggerd, wat kan zorgen voor viscerale pijn (De Carvalho Rocha, 2014b).

Spanningsafhankelijke natrium- (NAV), kalium- (KV) en calciumkanalen (VGCC) reageren op mechanische, chemische en thermische stimuli. De drempelgevoeligheid wordt alleen verlaagd door de aanwezigheid van ontstekingsmediatoren (Cardoso & Lewis, 2017).

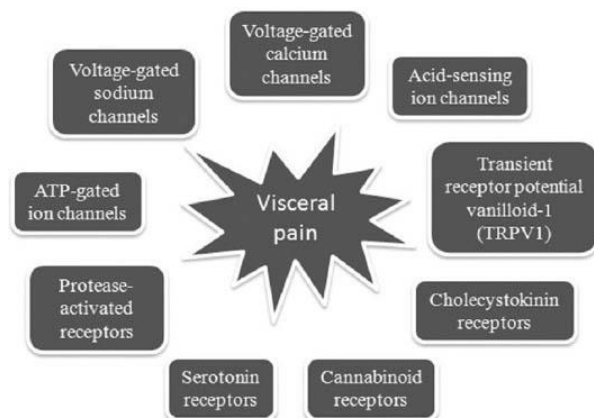
Expressie van 5-hydroxytryptaminereceptoren (5-HT) kan ook viscerale hypersensitiviteit veroorzaken vanwege het effect op de darmbeweging. Ook kan serotonine als pijnprikkelende stof fungeren. Echter, blijkt activatie van 5-HT-receptoren een gunstige werking te kunnen hebben bij bijvoorbeeld obstipatie dominante prikkelbare-darmsyndroom. Het probleem lijkt te liggen in de regulatie van het serotoninemetabolisme en de expressie van verschillende 5-HT-receptoren (De Carvalho Rocha, 2014c).

Purinergeceptoren (P2X) worden geprikkeld na activatie van (enterische) gliacellen en door ATP uit ATP gated ion channels. Tyrosinekinasereceptoren (RTK) worden geprikkeld door immuunstoffen en CGRP. G-protein coupled receptors (GPCR) omvatten PAR-2, bradykininereceptoren (BK) en prostaglandinereceptoren (EP). Celoppervlakte-eiwitreeceptoren worden geactiveerd via prikkeling door neutrofines en cytokines (Gold & Gebhart, 2010). De calcium channels worden geprikkeld bij dismotiliteit. De acid sensing channels worden geprikkeld bij zuurgraadverstoringsen. De CCK-receptoren krijgen problemen bij een disregulatie van CCK. Het probleem van de endocannaboidreceptoren (CBD) is verminderde expressie. Ze worden juist positief geactiveerd door een darmflora in symbiose (De Carvalho Rocha, 2014)



Figuur 22 Verschillende receptoren en kanalen op polymodale afferenten, mechanokoude afferenten en mechano-ongevoelige afferenten (Gold & Gebhart, 2010)

Mechanosensitieve receptoren spelen een belangrijke rol in viscerale hypersensitiviteit. Dit blijkt ook uit de ballonuitzettingstest van de darm. Het verschil in hoeveelheid uitzettingsdruk in normale omstandigheden en in situaties met ontstekingsmediatoren is vrij groot. Hieruit blijkt dat de aanwezigheid van deze ontstekingsmediatoren naast de prikkeling van mechanoreceptoren een grote rol speelt in viscerale hypersensitiviteit (Gebhart, 2000).

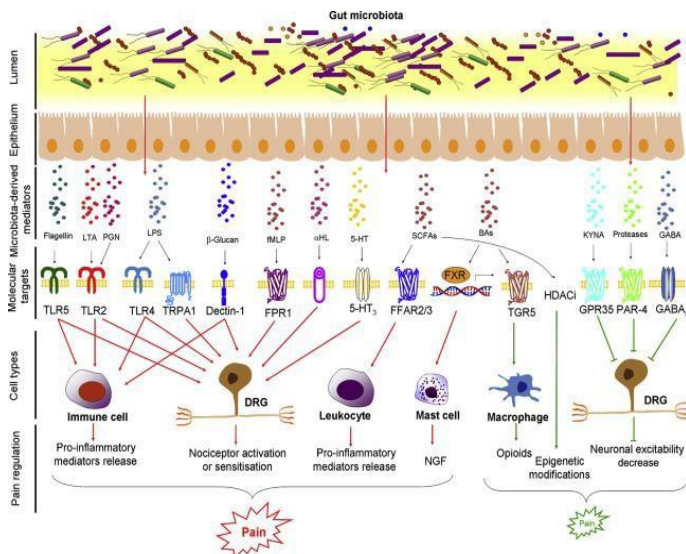


Figuur 23 Receptoren en kanalen die een rol spelen bij viscerale pijn (De Carvalho Rocha, 2014)

5.4 Microbiom en viscerale hypersensitiviteit

Het microbiom kan op verschillende manieren een rol spelen bij viscerale hypersensitiviteit. Zo heeft het een rol bij het reguleren van pro-inflammatoire en anti-inflammatoire mediators door zijn functie in de intestinale barrière. Een niet-dysbiotisch microbiom kan opioïde- en CBD1 en CBD2-receptoren induceren die een pijnstillende werking hebben. Daarnaast is het microbiom belangrijk bij de productie van GABA, dat een remmend effect heeft op de neuronen die betrokken zijn bij viscerale hypersensitiviteit. Ook kan het receptoren en kanalen reguleren die te maken hebben met viscerale hypersensitiviteit, TRP channels, TLR en zuurgevoelige ionkanalen, die ook de perifere nociceptor kunnen prikkelen.

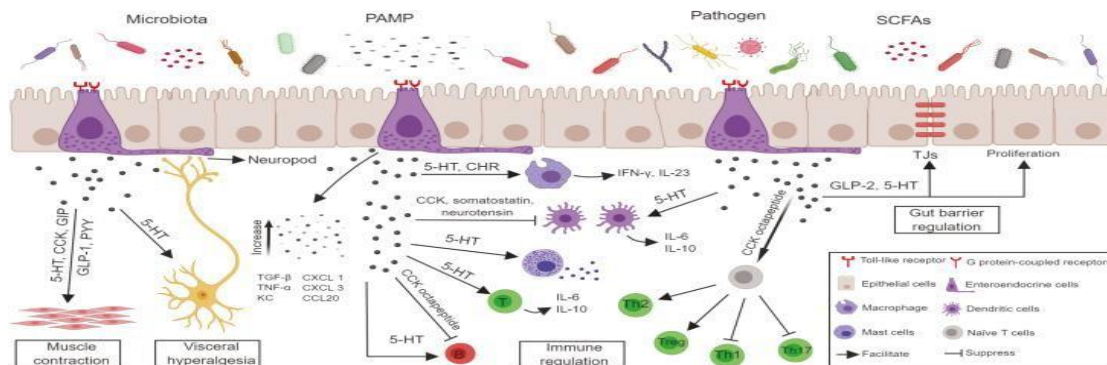
Daarnaast speelt het microbiom een rol bij de regulatie van gliacellen die door activering pro-inflammatoire mediators produceren. Deze geactiveerde perifere gliacellen communiceren met centrale gliacellen om neuro-inflammatie te ontwikkelen. Dit zorgt vervolgens voor centrale pijnovergevoeligheid (Guo et al., 2019).



Figuur 24 Interactie tussen microbiom en diens metabolieten en viscerale pijn (Guo et al., 2019)

5.5 Entero-endocriene cellen en viscerale hypersensitiviteit

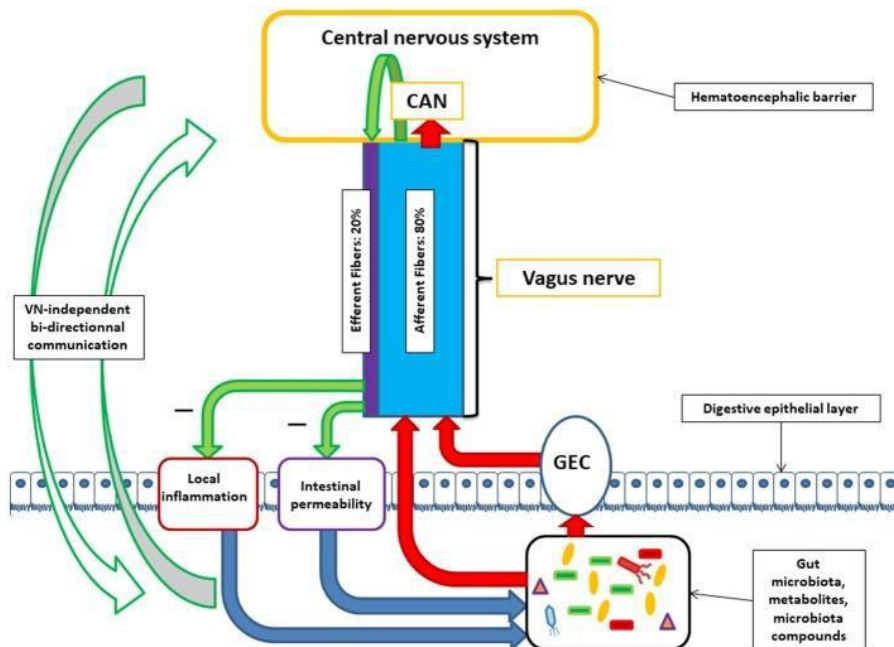
Enterochromaffine cellen produceren 90% van de serotonine in het lichaam. De sensorische transductieroutes kunnen worden gemoduleerd door detectie van bepaalde microbiële metabolieten, door pro-inflammatoire mediators die TRP-kanalen op de enterochromaffine cellen activeren. Ook door adrenergereceptoren op de enterochromaffine cellen die door stress catecholamines activeren, kan de sensorische afferente overdracht via afgifte van serotonine gemoduleerd worden (Yu et al., 2019b).



Figuur 25 Interactie entero-endocriene cellen via cytoplasma met enterische zenuwuiteinden (Yu et al., 2019b)

5.6 Rol nervus vagus

De afferente pijnbaan naar de hersenen toe wordt verder beïnvloed door een cortico-limbische, dalende, remmende, pijnmodulerende baan en door de hersenstam. Afferente signalering van de nervus vagus beïnvloedt deze pijnmodulerende banen (Gottfried-Blackmore et al., 2021). Een hypotonie van de nervus vagus heeft effect op het verminderd remmen van afferente pijnbanen. Deze hypotonie wordt veroorzaakt door communicatie met de nervus vagus vanuit een disfunctionerende intestinale barrière en chronische stress (Bonaz et al., 2018).



Figuur 26 Interactie tussen intestinale barrière en communicatie naar hersenen via nervus vagus. De nervus vagus heeft 80% afferente vezels (Bonaz et al., 2018)

5.7 Centrale sensibilisatie en stress

Chronische stress zorgt niet alleen psychologisch voor een onprettig gevoel. Ook ontstaat regio-specifieke neuronale remodelering in de stressremmende hypocampus en de stressfaciliterende amygdala. Hierdoor wordt negatieve feedback van de HPA-as verminderd, doordat de glucocorticoïd-receptoren en de mineralocorticoïd-receptoren gesensibiliseerd worden. Daarnaast zorgt het voor verhoogde pijngevoeligheid, doordat CBD-receptoren worden geremd om pijnstillend te werken en glutamaat meer wordt vrijgegeven. Ook werkt corticotrop releasing hormoon via corticoïden perifeer ontstekingsbevorderend. Dit heeft weer gevolgen voor de viscerale pijnperceptie (Meerveld & Johnson, 2017b).

5.8 Samenvatting

Beschreven is hoe perifere en centrale sensibilisatie ontstaat, waardoor viscerale pijn ontstaat. De intestinale barrièrefunctie heeft een grote rol met betrekking tot deze sensibilisatie en het vrijkomen van de neuropeptiden die nodig zijn voor sensibilisatie. Vooral het microbiom en de entero-endocriene cellen hebben een belangrijke rol met betrekking tot viscerale pijn. Daarnaast wordt de remmende werking van de nervus vagus op de pijnoverdracht verminderd door een hypotonie van deze zenuw. Deze hypotonie is het gevolg van een disfunctionerende intestinale barrière. Chronische stress versterkt deze sensibilisatie en kan perifere inflammatie veroorzaken. Deze chemische sensibilisatie zorgt ervoor dat mechanische prikkels versterkt doorkomen.

6. Ontstaan problemen in motiliteit darm

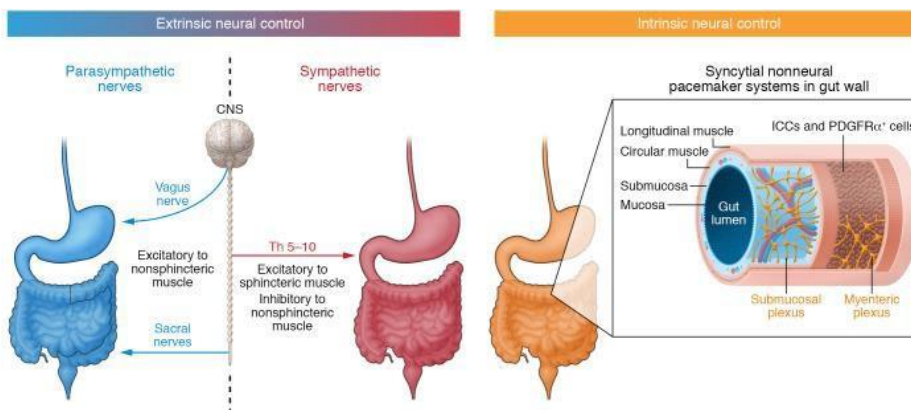
6.1 Inleiding

Dit hoofdstuk gaat over de motiliteit van de darm. Hierbij wordt de innervatie van de darm besproken. Verder wordt de rol van microbiële metabolieten en entero-endocriene cellen uitgelegd. Ook wordt het effect van het immuunsysteem van de darm op de motiliteit nagegaan. Daarnaast wordt besproken wat kan gebeuren bij diarree en obstipatie.

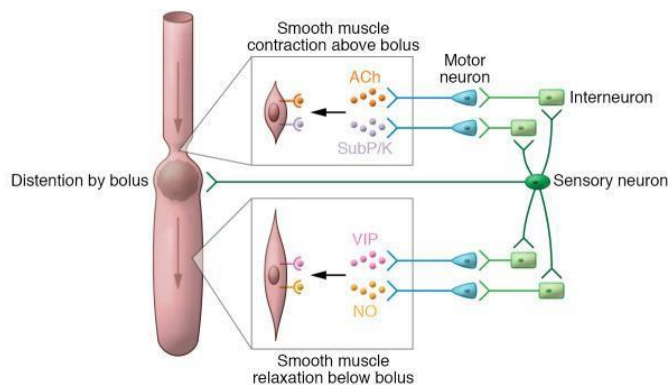
6.2 Opbouw

Gastro-intestinale motiliteit wordt gereguleerd door het enterische zenuwstelsel, dat bestaat uit ongeveer honderd miljoen neuronen. Deze werken samen via de plexus myentericus of Auerbach en plexus submucosa of Meissner, de interstitiële cellen zoals die van Cajal en fibroblastachtige cellen. Deze plexussen hebben mechano- en chemoreceptoren en communiceren via interneuronen. Daarnaast oefenen ze invloed uit via secretomotorische neuronen gemedieerd door acetylcholine en VIP, excitatoire motorneuronen gemedieerd door acetylcholine en substance P en remmende motorneuronen gemedieerd door VIP en stikstofoxide. De plexus myentericus beïnvloedt de gladde spiercellen en de plexus submucosa de secretie van slijm en de absorptie. De interstitiële cellen werken als pacemakercellen, afhankelijk van de regulatie van calciumionen.

Dit systeem wordt beïnvloedt door het microbioom, de entero-endocriene cellen en het immuunsysteem. Ook kan de motiliteit beïnvloedt worden door het orthosympatische zenuwstelsel via de plexus coeliacus, de mesentericus superior en inferior en het parasympatisch zenuwstelsel via de nervus vagus en sacrale zenuwen. Echter, het enterische zenuwstelsel functioneert in principe zelfstandig (Camilleri, 2021).



Figuur 27 Innervatie vanuit vegetatief zenuwstelsel en enterisch zenuwstelsel van maag-darmstelsel (Camilleri, 2021)



Figuur 28 Werking enterisch zenuwstelsel zoals hierboven beschreven (Camilleri, 2021)

6.3 Microbiële metabolieten

Het microbioom heeft een belangrijke rol in de motiliteit van de darmen. Het kan het vrijkomen van ontstekingsmediatoren moduleren, wat zowel remmende als versnelde motiliteit kan teweegbrengen (Jacobson et al., 2021). Daarnaast zorgt de interactie met entero-endocriene cellen of TLR voor het vrijkomen van verschillende substanties, die invloed hebben op de motiliteit.

LPS, peptidoglycaan en lipopeptiden van bacteriën worden gedetecteerd door TLR. Wanneer deze van commensale bacteriën afkomstig zijn, heeft dit een positief regulerend effect op de motiliteit door middel van een ontstekingsremmend effect en neurogenese van het enterische zenuwstelsel. LPS van niet-commensale bacteriën hebben via prostaglandinen een remmende werking op de interstitiële cellen. Daarnaast ontstaat een verminderde acetylcholinerge exciterende functie en verbeterde stikstofoxide gemedieerde functie op het enterische zenuwstelsel.

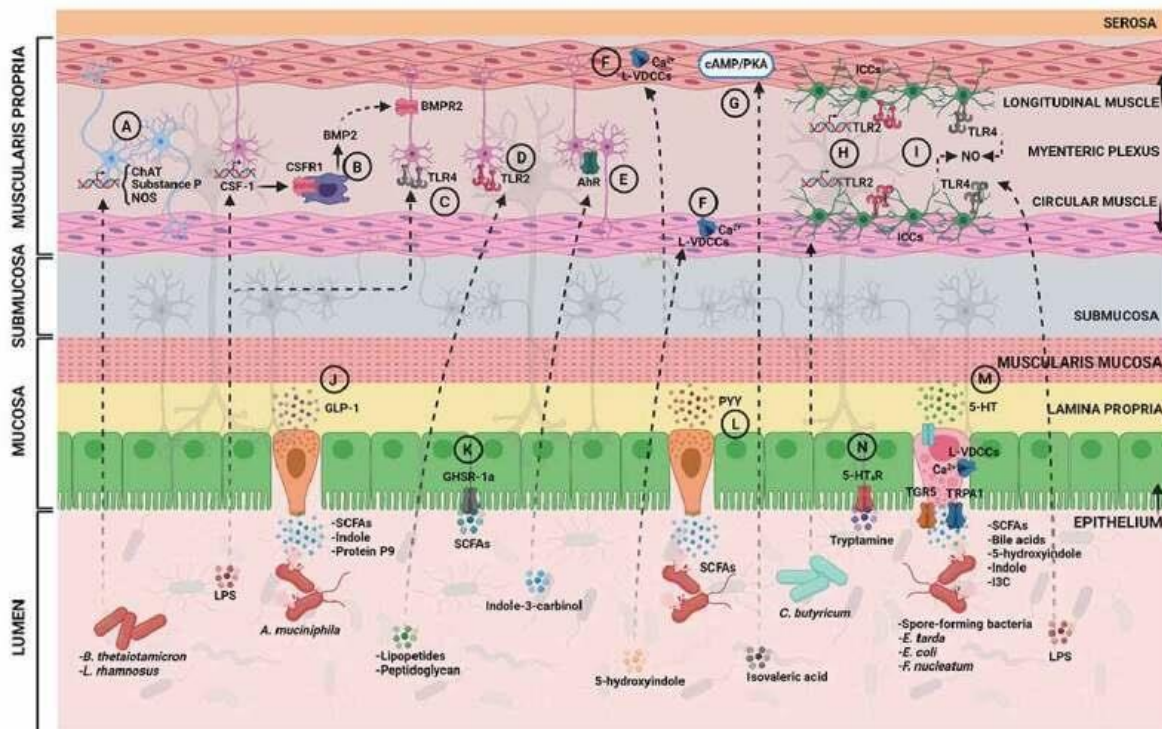
Een tekort aan galzuren kan obstipatie veroorzaken en een teveel aan galzuren in de dikke darm kan voor diarree zorgen. Secundaire galzuren reguleren de motiliteit via activering van enterochromaffinecellen en de productie van serotonine en GLP-1. Serotonine heeft een versnellende werking op de motiliteit en GLP-1 een vertragende werking.

Korte keten vetzuren kunnen via de entero-endocriene cellen zorgen voor GLP-1, pancreatic polypeptide Y (PPY) en serotonine. GLP-1 en PPY hebben een remmende werking op de motiliteit en serotonine heeft een versnellende werking. Op deze manier bestaat een regulerende functie van deze korte keten vetzuren.

Het tryptofaanmetabolisme zorgt op verschillende manieren voor een versnellende motiliteit. Het microbioom kan tryptofaan tot serotonine en tot indoolderivaten metaboliseren. Indoolderivaten kunnen via enterochromaffinecellen weer voor serotonine zorgen. Daarnaast kan tryptofaan tot tryptamine gemetaboliseerd worden, dat voor vochtsecretie zorgt, waardoor de motiliteit versneld wordt. Tryptofaan kan ook tot endogene liganden gemetaboliseerd worden voor de akrylkoolwaterstofreceptor op enterische neuronen, wat ook zorgt voor versnelling van de motiliteit (Worthington et al., 2018).

6.4 Regulatie van entero-endocriene cellen en verteringsfunctie

Als voorwaarde voor de detectie van voeding door entero-endocriene cellen is vereist dat de voeding al verteerd is tot de opneembare vorm. Hierbij spelen maagzuur, galzuren en spijsverteringsenzymen een belangrijke rol. Wanneer glucose gedetecteerd wordt, zorgt dat voor een ionenflux van met name natrium tegen de concentratiegradiënt in. Door deze ionenwisseling wordt in de enterocyt en ook in de entero-endocriene cel de calciuminvoer verhoogd. Deze calcium wordt weer gebruikt om peptidehormonen via exocytose uit te scheiden. Deze peptidehormonen reguleren de motiliteit. Vetzuren en aminozuren worden gedetecteerd door GPCR op de entero-endocriene cellen en zorgen via signalering voor calcium gemedieerde exocytose van peptidehormonen. Een goede verteringsfunctie is dus belangrijk voor de regulatie van motiliteit (Worthington et al., 2018b).



Figuur 29 Invloed microbiom en entero-endocriene cellen op motiliteit darmen (Waclawiková et al., 2022)

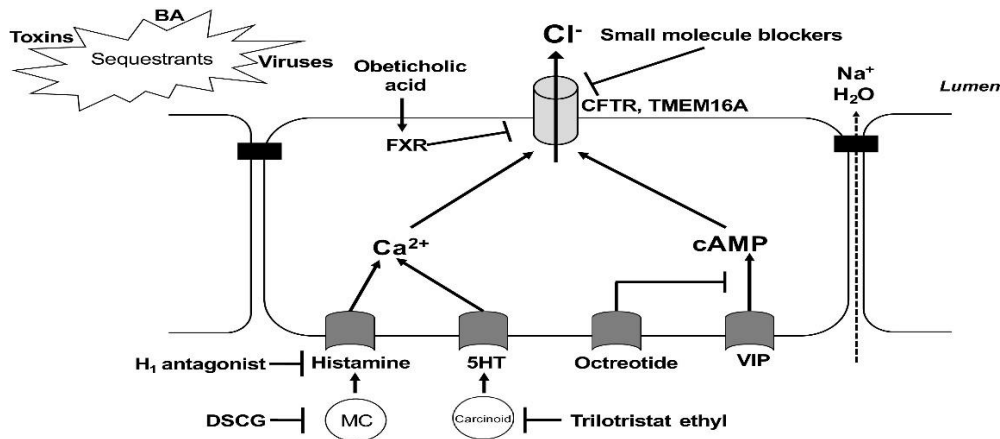
6.5 Entero-endocriene cellen en ontstekingsmediatoren

Wanneer ontstekingsmediatoren vrijkomen, detecteren entero-endocriene cellen deze. Ze reageren hierop door vrijwel alle peptidehormonen meer uit te scheiden, zoals somatostatine, ghreline, CCK, polypeptide Y en serotonine. Wat opvalt, is dat dit voornamelijk hormonen zijn met een remmende werking op de motiliteit met serotonine, wat zorgt voor secretie van vloeistof. Wanneer die secretie in overmaat is, kan dit een diarreebeeld geven. Wanneer die secretie niet in overmaat is, kan dit een obstipatiebeeld geven (Yu et al., 2020).

6.6 Secretaire diarree

Diarree ontstaat door uitscheiding van chloride-ionen in het lumen, wat voor overmatige secretie en diarree zorgt. Dit gebeurt via natrium- en kaliumpompen met kalium- en chloridekanalen, die uiteindelijk zorgen voor verhoogde intracellulaire chloride, die via de cystic fibrose transmembrane conductance regulators naar het lumen gaat.

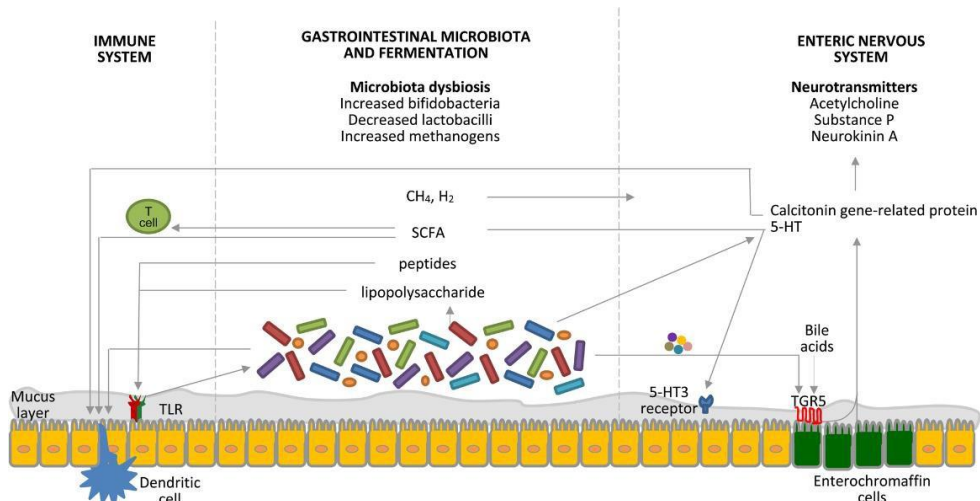
Deze overmaat van chloride secretie ontstaat door pathogene toxines, ontstekingsmediatoren vanuit een disfunctionerende intestinale barrière, disbalans in galzuren en een niet-goede chlorideregulatie door korte keten vetzuren (Keely & Barrett, 2022). Voor meer uitleg van deze mechanismes wordt verwezen naar dit hoofdstuk en hoofdstuk 3.



Figuur 30 Diarree als gevolg van verplaatsing van chloride naar lumen (Keely & Barrett, 2022)

6.7 Obstipatie

Obstipatie kan het gevolg zijn van ontstekingsmediatoren en de remmende werking van de entero-endocriene-celhormonen, mits er geen verhoogde vochtafscheiding is. Ook een tekort aan korte keten vetzuren die de motiliteit reguleren via zowel serotonine als het enterische zenuwstelsel, kan voor obstipatie zorgen. Verder kan een disbalans in de galzuurhuishouding voor obstipatie zorgen (Dimidi et al., 2019). Voor meer uitleg van deze mechanismes wordt verwezen naar dit hoofdstuk en hoofdstuk 3.



Figuur 31 Factoren bij obstipatie zoals hierboven beschreven (Dimidi et al., 2019)

6.8 Samenvatting

Of het microbioom in dysbiose of symbiose functioneert, is belangrijk voor de motiliteit. Een dysbiose kan een vertraagde motiliteit veroorzaken door detectie hiervan via TLR. Een symbiose zorgt voor neurogenese van het enterische zenuwstelsel. Daarnaast reguleert een symbiose via zijn metabolieten en via de entero-endocriene cellen de motiliteit. Een goede voorvertering van voedsel tot de opneembare vorm wordt alleen gedetecteerd door de entero-endocriene cellen. Hierdoor kunnen entero-endocriene cellen hormonen uitscheiden, die de motiliteit reguleren. Een verminderde voorvertering of enzymfunctie kan dus zorgen voor disregulatie van de motiliteit. Immunactiviteit van de darm door bijvoorbeeld een pathogeen kan zorgen voor dismotiliteit en verhoogde secretie. Is deze secretie in overmaat, dan zal dit een diarreebeeld geven en zo niet, dan zal dit eerder een obstipatiebeeld geven vanwege de dismotiliteit.

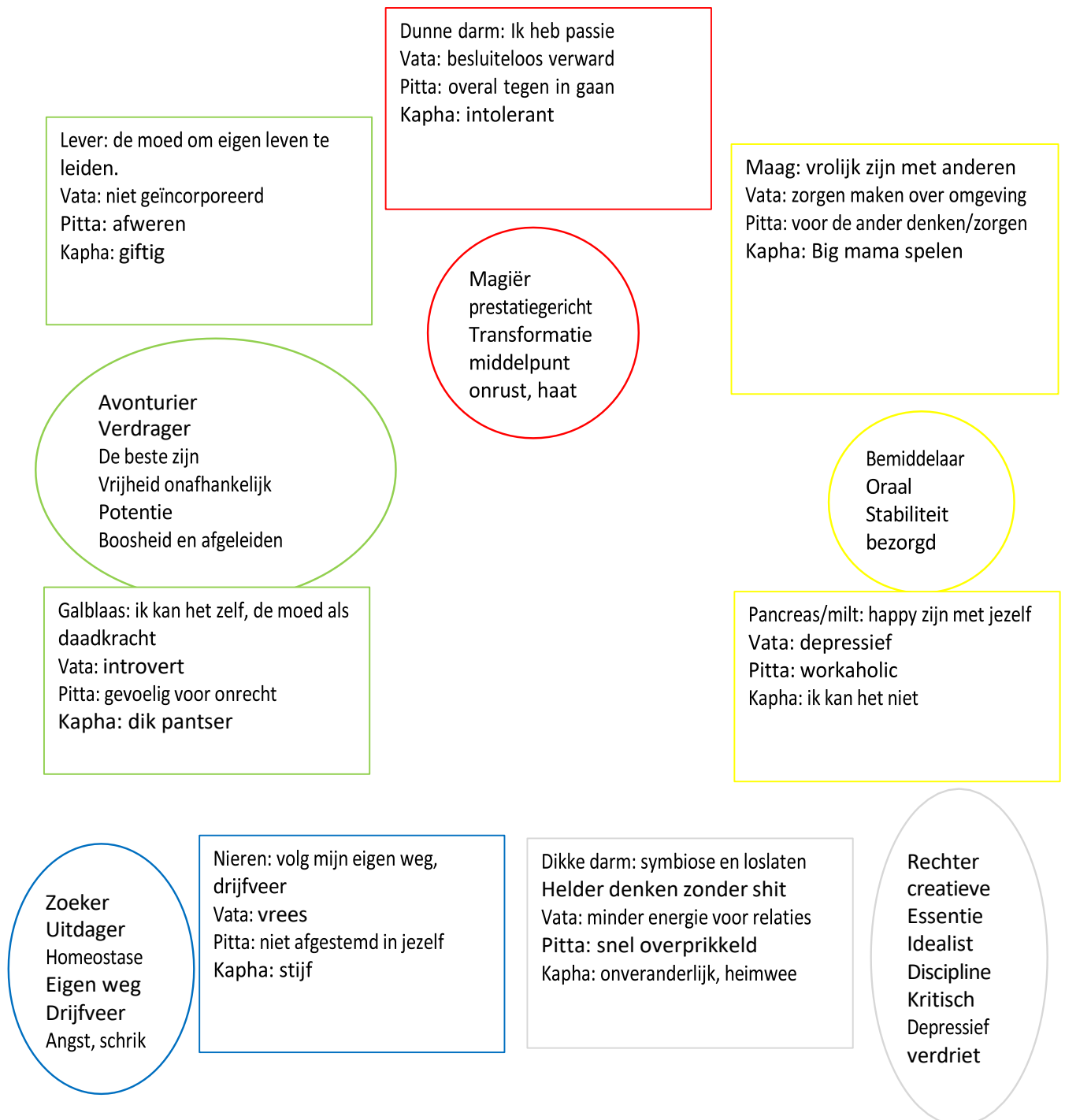
7. Mesologische visie op prikkelbare-darmsyndroom

De fysiologische processen zoals beschreven in deze thesis kunnen vanuit verschillende pijlers worden bekeken. De thesis is geschreven vanuit een fysiologisch en orthomoleculair perspectief, maar ook vanuit de oosterse geneeskunde kan worden gekeken hoe deze processen verstoord zijn volgens de oosterse denkbeelden. Zo kan een disfunctie van de spijsverteringsenzymen ayurvedisch worden bekeken met de vraag: 'Door welke dosha is de enzymfunctie verstoord?' Vanuit de TCM kan dit weer verschillende miltproblematiek zijn. Hier kan echter niet te veel op ingegaan worden, om herhaling te voorkomen. Het belangrijkste om te vermelden, is dat deze processen zowel orthomoleculair als vanuit de oosterse geneeskunde kunnen worden benaderd.

In de mesologie wordt ervan uitgegaan dat de reactie op een prikkel in het basisbioregulatiesysteem ontstaat. Wanneer vanuit dit systeem een goede regulatie mogelijk is, zal de reactie functioneel zijn. Dit regulatiesysteem bevindt zich in het mesodermale weefsel. Wanneer dit systeem overbelast is en de regulatie niet juist is, kunnen klachten ontstaan. Wanneer de regulatie van het ionentransport in het mesoderm van de darm onjuist is, kunnen problemen ontstaan met de vochtsecretie van de darm. Als de inflammatoire reactie in het mesoderm niet goed gereguleerd wordt, kan de perifere nociceptor overgevoelig worden en pijn geven. Met name Schüsslerzouten werken in op dit regulatiesysteem.

Deze reactie kan zich dus zowel fysiek uiten als in de mentale, emotionele, energetische en existentiële laag van de mens. Hoe deze reactie tot stand komt, hangt voor een groot deel samen met de typologie van het individu.

Zoals in deze thesis besproken, spelen de functie van organen uit alle 5 de elementen een rol bij het prikkelbare-darm syndroom. Hieronder volgt een schema waarin de orgaanfuncties die zijn besproken in deze thesis, gekoppeld wordt aan de psycho-emotionele uiting van de typologieën.



Figuur 32 typologie

Mentaal-emotioneel aspect

Hoe dit aspect zich uit bij het prikkelbare-darmsyndroom, is afhankelijk van de disbalans van de betreffende persoon. Ik ben van mening dat de patiëntengroep te groot is om prikkelbare-darmsyndroom vast te pinnen op één typologie. Emotioneel zal een avonturiertype bijvoorbeeld boos zijn dat zijn darmen niet zo werken als ze zouden horen te doen, terwijl een bemiddelaar zich meer zorgen maakt over zijn aandoening. Verder wordt een rechter depressief of verdrietig dat de darmen niet werken zoals gewild, is een zoeker bang dat hij bij wat hij wil doen niet naar de wc kan en wordt een magiër hypochondrisch. Verder is hierboven in het schema beschreven hoe de typologie zich

mentaal kan uiten per dosha, per persoonlijkheid en per karakterstructuur. De ziektebeleving heeft te maken met de typologie van de patiënt.

Naast dat het prikkelbare-darmsyndroom energie kan leegtrekken door verstoorde vertering of bijvoorbeeld immuunactiviteit, is energie ook een energetisch voelbare uitingsvorm waar de patiënt mee zit. Heeft deze een zware donkere energie of een positieve lichte energie, dan kan dit bijvoorbeeld worden gekoppeld aan de emoties. Een avonturierpatiënt heeft een andere uitingsvorm van energie dan bijvoorbeeld een rechterpatiënt.

Existentieel gezien kan dit ook per typologie verschillend. Iemand kan bijvoorbeeld boos zijn op de wereld dat hij weer buikpijn krijgt na een gezellig diner. Ook kan iemand zijn relaties verliezen, omdat diegene niet het huis niet uit durft vanwege de diarree. Verder kan iemand continu met zelfmedelijden klagen tegen de wereld en relaties, wat dan ook effect heeft op de relatie met zichzelf en de omgeving. Hoe iemand zich existentieel verbonden voelt, kan het gevolg zijn van een reactie op de klachten van het prikkelbare-darmsyndroom vanuit de typologie van de patiënt en de consequenties daarvan.

Afsluiting mesologische visie

Op basis van de werkingsmechanismes die te vinden zijn in de wetenschappelijke literatuur en waar de orthomoleculaire geneeskunde bijvoorbeeld ook mee werkt, is er in de mesologie met behulp van de oosterse geneeswijzen meer kennis om uit te zoeken hoe een bepaalde conditie het beste kan worden behandeld. Het prikkelbare-darmsyndroom is een functionele gastro-intestinale aandoening, met te veel mechanismes om een specifieke integratie op te stellen. Echter, de kennis van de verschillende pijlers, in combinatie met de diagnostische tools van de mesologie, zorgt ervoor dat goed uitgezocht kan worden op welke manier een mechanisme of verschillende mechanismes behandeld kunnen worden. Wel kunnen thema's die bij de organen, waar het prikkelbare-darm syndroom zich in uit een rol spelen. Twijfel hoort bij het dunne darm systeem, aangezien er hier een scheiding van juist en onjuist wordt gemaakt om voeding op te nemen. Dit werkt ook door in de psyche. Wanneer dit niet lukt ontstaat twijfel. Problematiek met het ego hoort bij de dikke darm functie. Dat komt, omdat je hier zouten opneemt en stoffen in bepaalde mate aanmaakt die specifiek voor jou als individu nodig zijn. Hieronder volgt een korte integratie van een casus.

Fysiek

Een man van 46 jaar heeft buikpijn en continue zachte vettige ontlasting. Daarnaast heeft hij gedurende jaren de neiging tot diarree. Ook heeft meneer last van de neus na een trap op de neus met karate. Hij slaapt niet goed door. Tussen 2 en 4 uur in de nacht wordt hij wakker en daarna om 6 uur. Verder heeft meneer last van de linkerelleboog aan de mediale zijde. Hieronder bevindingen van het mesologisch onderzoek:

- Tong: rood met dun wit beslag, een soort brandplek middenachter en verder een droge tong. De vorm is gemiddeld.
- Pols: maag, lever, galblaas en long deficiënt. Verder een totale pitta-verstoring.
- Visceraal onderzoek: strak peritoneum in totaliteit. Disfunctie van maag en duodenum 2. Daarnaast lever congestief.
- Meting: peritoneum 30, maag 45, slijmvlies 30, lever 50, nieren 45, vegetatief zenuwstelsel 40, duodenum 45, longen 50. KMP bijnieren en gonaden 45.

Mentaal/emotioneel

Meneer heeft geen werk, maar zorgt voor het huishouden en de kinderen. Hij heeft een zwarte band in karate en een stoer uiterlijk met strakke baard. Daarentegen draagt hij nagellak op de tenen en komt hij over als een zachte, lieve man. Hij is zoekende wat hij nu eigenlijk wil en volgt een cursus stemacteren. Hij slaapt niet met zijn vrouw in hetzelfde bed. Hij is teleurgesteld over de huidige situatie wat betreft het niet samen slapen en het niet duidelijk hebben over welke richting hij in zijn

leven op wil. Daarnaast zou hij graag wat willen aankomen, wat nu niet lukt vanwege de verteringsproblemen.

Energetisch

Enerzijds mist meneer wat energie vanwege de slaapproblemen en de niet goed verlopende vertering, maar aan de andere kant is merkbaar dat hij uit deze situatie wil komen en energie vrijmaakt om te onderzoeken wat hij wilt. Wel is een soort verslagen energie merkbaar over het feit dat hij vastzit en geen duidelijkheid heeft. Hij gaat in ieder geval niet met volle kracht vooruit.

Existentieel

Meneer is op existentieel niveau ten opzichte van het grotere geheel prima verbonden, maar voelt zich in zijn sociale kring niet helemaal gelukkig met zijn zogenaamde plaats. Zijn vrouw heeft een goede baan en ze wonen mooi in Amsterdam-Zuid, maar hij voelt zich niet op waarde geschat, wat vreet aan zijn bestaansrecht in zijn sociale kring.

Concreet

Uit deze informatie is geconcludeerd dat de typologie die bij meneer past de pitta constitutie, de zoeker persoonlijkheid en de verdrager karakterstructuur is. Hij is niet afgestemd met zichzelf (nieren) en heeft nog niet de moed of daadkracht om voor zichzelf te mogen opkomen (lever). Hij wil aan de ene kant de stoere man zijn, maar aan de andere kant nagellak dragen en leuke kinderstemmetjes inspreken. Het lijkt erop dat hij in conflict zit met wat hij voelt te willen zijn of doen en de rol waarvan hij vindt dat hij deze moet spelen of denkt dat deze van hem verwacht wordt. Daarnaast zetelt pitta in de dunne darm en zie je ook dat er veel twijfel is, wat hij met zijn leven aan wil op dit moment.

Relatie typologie en bevindingen

De typologie geeft de functionele kwaliteiten aan van de persoon. Hierdoor wordt er sneller vanuit die kwaliteiten gereageerd op prikkels. Daardoor ontstaan in deze functionele kwaliteiten ook eerder dysfuncties. Dat zie je terug bij de bevindingen in deze casus. De gevonden dysfuncties van het peritoneum en de nieren horen beiden bij de persoonlijkheid zoeker. De leverdysfunctie kan je linken aan de karakterstructuur verdrager, als ook aan de pitta constitutie. Dit komt, omdat de lever een pitta orgaan is. De pitta constitutie kan je ook linken aan de dunne darm, welke de hoofdzetel is van pitta.

Uiteindelijk is gewerkt op de driehoek maag-lever-nieren, omdat het peritoneum de nierfunctie van de buikorganen bevat. Daarnaast is op de vetvertering gewerkt vanuit de lever en maag. Ook is er bij de middelenkeuze rekening mee gehouden dat de pitta-verstoring opgelost dient te worden.

De ingezette therapie is: VSM Lycopodium d6, Clarke Alsemwormwood/Indhana en Orthica omega 3-375. Het voedingsadvies luidt driemaal daags een normale maaltijd die niet te klein is, waarbij opgelet wordt op het verminderen van pittige producten.

8. Conclusie

Het antwoord op de hoofdvraag 'Wat zijn de (patho)fysiologische werkingsmechanismes die verantwoordelijk kunnen zijn voor de symptomen van het prikkelbare-darmsyndroom en hoe kijkt de mesologie naar dit syndroom?' komt tot stand uit de antwoorden op de deelvragen. Deze informatie wordt hieronder samengevat, met de factoren en processen waardoor de symptomen kunnen ontstaan.

De symptomen van het prikkelbare-darmsyndroom bestaan uit buikpijn gerelateerd aan de frequentie en vorm van de ontlasting. De frequentie en vorm van de ontlasting heeft te maken met de motiliteit en de secretie van vloeistof naar het darmlumen. De motiliteit van de darm en de secretie over de darmwand heen worden beïnvloed door het microbiom, de entero-endocriene cellen, het galzuurmetabolisme en pro-inflammatoire stoffen vanuit een pathogeen of disfunctionerende barrière.

Een symbiotisch microbiom reguleert de motiliteit van de darm door de directe invloed op de neurogenese van het enterisch zenuwstelsel. Het microbiom communiceert met de entero-endocriene cellen via metabolieten en door de darmflora omgezette secundaire galzuren. Hierdoor geven de entero-endocriene cellen peptidehormonen af die de motiliteit reguleren. Daarnaast reguleert een symbiotisch microbiom de afgifte van pro-inflammatoire stoffen en voorkomt het hiermee het negatieve effect van lipopolysachariden die worden afgegeven door gramnegatieve bacteriën. Deze lipopolysachariden en pro-inflammatoire stoffen hebben een negatieve invloed op de motiliteit en secretie van de darmwand.

De entero-endocriene cellen produceren aan de hand van stimuli peptidehormonen met effect op de motiliteit en de secretie van vocht naar het darmlumen. De stimuli bestaan uit microbiële metabolieten, pro-inflammatoire stoffen en voedsel dat volledig voorverteerd is.

Obstipatie en diarree zijn uiteindelijk afhankelijk van de bovenstaande stimuli en van hoe de motiliteit gereguleerd is in verhouding tot de secretie. Zo kan bij een pathogeen ook een vertraagde motiliteit aanwezig zijn, maar kan dit door de overmaat van secretie toch een diarreebeeld geven.

Viscerale pijn wordt veroorzaakt door sensibilisatie van de perifere nociceptor in de darmwand met eventueel centrale neurogene sensibilisatie door prikkelende neuropeptiden. Deze neuropeptiden komen vrij door inflammatoire stoffen. Ook zorgt neuro-inflammatie door activatie van gliacellen voor sensibilisatie van deze pijnbaan. Daarnaast zorgt chronische stress via de HPA-as voor extra gevoeligheid van de viscerale pijnbaan en heeft dit een verergerende invloed bij het vrijkomen van pro-inflammatoire stoffen op het niveau van de darm. De remmende feedback op de pijnbaan via de nervus vagus wordt minder wanneer deze in hypotonie functioneert. Deze hypotonie ontstaat door pro-inflammatoire stoffen vanuit een disfunctionerende intestinale barrière. Door deze chemische sensibilisatie wordt de gevoeligheid voor een mechanische prikkel groter en kan de darm daardoor minder bewegingsuitslag verdragen.

De functie van de intestinale barrière speelt dus een grote rol bij de symptomen van het prikkelbare-darmsyndroom. Deze barrière bestaat uit een aantal lagen, die op elkaar in werken. De eerste laag is de chemische barrière. Deze laag bestaat uit maagzuur, alveesklersappen, galzuren, antimicrobiële peptiden, alkalisch fosfatase en immunoglobulinen. De tweede laag bestaat uit het microbiom, waarbij het belangrijk is dat deze in symbiose is voor de patiënt. De derde laag bestaat uit mucus, dat uit een binnenste en buitenste laag bestaat. In deze laag circuleren ook veel antibacteriële stoffen om het contact met de epitheel laag te voorkomen. De vierde laag bestaat uit een epitheellaag met de entero-endocriene cellen, goblet-cellen, paneth-cellen, microfold-cellen en enterocyten. Deze cellen worden bij elkaar gehouden door verschillende verbindingen, zoals tight junctions, adherens junctions, gap junctions en desmosomen. De vijfde laag bestaat uit de lamina propria. Hierin liggen aangeboren afweercellen zoals dendritische cellen en macrofagen. Deze zorgen voor een inflammatoire reactie en communiceren met het verworven immuunsysteem wanneer dit nodig is.

Deze laag bevat dus een groot gedeelte van de afweer van de darm en communiceert ook met afweercellen in andere lagen, zoals paneth-cellen, die antimicrobiële peptiden produceren. Deze lagen werken dus allemaal op elkaar in en helpen elkaar in hun functie of werken elkaar tegen in hun functie wanneer de fysiologie verstoord is.

Factoren die deze barrière verstoren, kunnen al beginnen in de baby- en kindertijd. In de eerste duizend dagen wordt een basismicrobioom verworven. Verschillende exogene producten en stoffen of een combinatie daarvan kunnen de barrière verstoren. Daarnaast kunnen disfunctionerende processen die blijven bestaan de barrière blijven verstoren, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Ook hebben psychische factoren en leefstijl invloed op de barrière.

In de mesologie kunnen deze (patho)fysiologische processen gezien worden vanuit de verschillende pijlers en gekoppeld aan de reactie van de patiënt vanuit zijn typologie op de stressor(s). Deze reactie kan zich fysiek, mentaal, emotioneel, energetisch en existentieel uiten. Daarom wordt een unieke therapie gegeven per patiënt. Vanwege de grote populatie mensen die aan dit syndroom lijden en de hoeveelheid aan factoren die meespelen, is er geen typische visie, echter wel thema's twijfel en ego. Verder is vooral individueel uitzoekwerk belangrijk. Daarom past de mesologie zo goed bij dit syndroom.

9. Discussie

Alle informatie uit de thesis is afkomstig van voornamelijk recente artikelen, gepubliceerd in medische tijdschriften en wetenschappelijke databases. De keuze om deze reviews te gebruiken, is gemaakt omdat de processen die belangrijk zijn voor deze thesis hierin beschreven worden. Bij primaire onderzoeken over dit onderwerp wordt veel complex laboratorium onderzoek gedaan, waardoor het voor ons lastig is om de waarde hieruit te halen. Wij hebben namelijk niet de kennis van deze methodologie en daardoor is het lastig om hier fysiologische processen van te maken. Ook is het lastig om de betrouwbaarheid van deze primaire onderzoeken voor de processen te beoordelen. In reviews is dit door andere wetenschappers getoetst en geaccepteerd door een commissie, waardoor deze informatie betrouwbaarder is om de processen te beschrijven. De informatie over de mesologische visie komt uit syllabi van de opleiding, uit de praktijk en van het sparren met collega's.

Uiteindelijk bevat deze thesis redelijk veel informatie voor in de praktijk ten aanzien van het onderzoeken en behandelen van het prikkelbare-darmsyndroom. Deze informatie kan helpen bij de uitleg aan de patiënt. Zo kan bijvoorbeeld worden uitgelegd waarom iemand buikpijn heeft terwijl diens partner slechter eet en geen buikpijn heeft, of waarom een disfunctie van de spijsverteringsenzymen obstipatie kan veroorzaken et cetera.

Doordat veel factoren meespelen en dit een raamwerk is voor het prikkelbare-darmsyndroom zijn deze factoren in relatie tot de darm gehouden om de scope niet nog breder te laten worden. Echter, het is zeker interessant om meer de diepte in te gaan over disfunctionele processen bij de betrokken organen van de voorvertering. Ook is het interessant om uit te zoeken hoe early life stress de HPA-as sensibiliseert in relatie tot het prikkelbare-darmsyndroom. Verder is het interessant om uit te zoeken hoe pro-inflammatoire stoffen communiceren met de hersenen en zo invloed hebben op gedrag, vanwege de hersen-darmrelatie.

Literatuurlijst

- Allais, L., Kerckhof, F., Verschuere, S., Bracke, K. R., De Smet, R., Laukens, D., Van Den Abbeele, P., De Vos, M., Boon, N., Brusselle, G., Cuvelier, C., & Van De Wiele, T. (2015). Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. *Environmental Microbiology*, *18*(5), 1352–1363. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12934>
- Ashida, H., Ogawa, M., Kim, M., Mimuro, H., & Sasakawa, C. (2011). Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. *Nature Chemical Biology*, *8*(1), 36–45. <https://doi.org/10.1038/nchembio.741>
- Barbara, G., Barbaro, M. R., Fuschi, D., Palombo, M., Falangone, F., Cremon, C., Marasco, G., & Stanghellini, V. (2021). Inflammatory and Microbiota-Related regulation of the intestinal epithelial barrier. *Frontiers in Nutrition*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718356>
- Beasley, D. E., Koltz, A. M., Lambert, J. E., Fierer, N., & Dunn, R. R. (2015). The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. *PLOS ONE*, *10*(7), e0134116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134116>
- Biedermann, L., Brülisauer, K., Zeitz, J., Frei, P., Scharl, M., Vavricka, S. R., Fried, M., Loessner, M. J., Rogler, G., & Schuppler, M. (2014). Smoking cessation alters intestinal microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*, *20*(9), 1496–1501. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000129>
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the Microbiota-Gut-Brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Calzadilla, N., Comiskey, S. M., Dudeja, P. K., Saksena, S., Gill, R. K., & Alrefai, W. A. (2022). Bile acids as inflammatory mediators and modulators of intestinal permeability. *Frontiers in Immunology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1021924>
- Camilleri, M. (2021). Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *Journal of Clinical Investigation*, *131*(4). <https://doi.org/10.1172/jci143771>
- Cárdenas-Torres, F. I., Cabrera-Chávez, F., Figueroa-Salcido, O. G., & Ontiveros, N. (2021). Non-Celiac gluten sensitivity: an update. *Medicina-lithuania*, *57*(6), 526. <https://doi.org/10.3390/medicina57060526>
- Cardoso, F. C., & Lewis, R. J. (2017). Sodium channels and pain: From toxins to therapies. *British Journal of Pharmacology*, *175*(12), 2138–2157. <https://doi.org/10.1111/bph.13962>
- Chandra, R., & Liddle, R. A. (2014). Recent advances in the regulation of pancreatic secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, *30*(5), 490–494. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000099>

- Chiang, J. Y. (2013). Bile acid metabolism and signaling. *Comprehensive Physiology*, 1191–1212.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>
- Chumpitazi, B. P., Self, M. M., Czyzewski, D. I., Cejka, S., Swank, P. R., & Shulman, R. J. (2015). Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterology & Motility/Neurogastroenterology and Motility*, 28(3), 443–448. <https://doi.org/10.1111/nmo.12738>
- De Carvalho Rocha, H. A. (2014). *Main ion channels and receptors associated with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome*. PubMed Central (PMC).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073014/>
- De Punder, K., & Pruimboom, L. (2015a). Stress induces endotoxemia and Low-Grade inflammation by increasing barrier permeability. *Frontiers in Immunology*, 6.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00223>
- De Punder, K., & Pruimboom, L. (2015b). Stress induces endotoxemia and Low-Grade inflammation by increasing barrier permeability. *Frontiers in Immunology*, 6.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00223>
- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2021a). Intestinal barrier in human health and disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12836.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2021b). Intestinal barrier in human health and disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12836.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2021c). Intestinal barrier in human health and disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12836.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
- Dimidi, E., Scott, S. M., & Whelan, K. (2019a). Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(1), 147–157.
<https://doi.org/10.1017/s0029665119000934>
- Dimidi, E., Scott, S. M., & Whelan, K. (2019b). Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(1), 147–157.
<https://doi.org/10.1017/s0029665119000934>
- Domínguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across

- multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- EBioMedicine. (2021). The maternal microbiome: another bridge linking mothers and infants. *EBioMedicine*, 71, 103602. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103602>
- Elamin, E., Masclee, A., Dekker, J., & Jonkers, D. (2013). Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutrition Reviews*, 71(7), 483–499. <https://doi.org/10.1111/nure.12027>
- Fontana, F., Longhi, G., Tarracchini, C., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Alessandri, G., Turrone, F., Milani, C., & Ventura, M. (2023). The Human Gut Microbiome of Athletes: Metagenomic and Metabolic insights. *Microbiome*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01470-9>
- Furuse, M., & Takai, Y. (2021). Recent advances in understanding tight junctions. *Faculty reviews*, 10. <https://doi.org/10.12703/r/10-18>
- Gebhart, G. (2000). Visceral pain---peripheral sensitisation. *Gut*, 47(90004), 54iv–5455. https://doi.org/10.1136/gut.47.suppl_4.iv54
- Ghodeif, A. O. (2023, 16 januari). *Pancreatic insufficiency*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/>
- Ghosh, S. S., Wang, J., Yannie, P. J., & Ghosh, S. (2020). Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
- Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B., & Jala, V. R. (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(5), 1463–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
- Gold, M. S., & Gebhart, G. F. (2010). Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine*, 16(11), 1248–1257. <https://doi.org/10.1038/nm.2235>
- Goto, Y., Uematsu, S., & Kiyono, H. (2016). Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nature Immunology*, 17(11), 1244–1251. <https://doi.org/10.1038/ni.3587>
- Gottfried-Blackmore, A., Habtezion, A., & Nguyen, L. A. B. (2021). Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain management*, 11(1), 89–96. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0067>
- Grad, S., & Dumitraşcu, D. L. (2019). Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New names for old medical conditions. *Digestive Diseases*, 38(2), 122–127. <https://doi.org/10.1159/000505287>
- Graham, D. Y., Ketwaroo, G. A., Money, M. E., & Opekun, A. R. (2018). Enzyme therapy for functional bowel disease-like post-prandial distress. *Journal of Digestive Diseases*, 19(11), 650–656. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12655>

- Guo, P., Wang, H., Ji, L., Song, P., & Ma, X. (2021). Impacts of fructose on intestinal barrier function, inflammation and microbiota in a piglet model. *Nutrients*, *13*(10), 3515.
<https://doi.org/10.3390/nu13103515>
- Guo, R., Chen, L., Chen, X., & Liu, T. (2019). Pain regulation by gut Microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(5), 637–654.
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026>
- Homann, C., Rossel, C. A. J., Dizzell, S., Bervoets, L., Simioni, J., Li, J., Gunn, E., Surette, M. G., De Souza, R. J., Mommers, M., Hutton, E. K., Morrison, K. M., Penders, J., Van Best, N., & Stearns, J. C. (2021). Infants' first solid foods: Impact on gut microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients*, *13*(8), 2639. <https://doi.org/10.3390/nu13082639>
- Ivanov, A. I., & Naydenov, N. G. (2013). Dynamics and regulation of epithelial adherens junctions. In *International Review of Cell and Molecular Biology* (pp. 27–99).
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407697-6.00002-7>
- Jacobson, A., Yang, D. S., Vella, M., & Chiu, I. M. (2021). The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes. *Mucosal Immunology*, *14*(3), 555–565.
<https://doi.org/10.1038/s41385-020-00368-1>
- Ji, R., Nackley, A. G., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, *129*(2), 343–366.
<https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002130>
- Joeris, T., Müller-Luda, K., Agace, W. W., & Mowat, A. M. (2017). Diversity and functions of intestinal mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunology*, *10*(4), 845–864.
<https://doi.org/10.1038/mi.2017.22>
- Keely, S. J., & Barrett, K. E. (2022). Intestinal secretory mechanisms and diarrhea. *American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology*, *322*(4), G405–G420.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00316.2021>
- Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Kuffa, P., & Kamada, N. (2015). Regulation of virulence: the rise and fall of gastrointestinal pathogens. *Journal of Gastroenterology*, *51*(3), 195–205.
<https://doi.org/10.1007/s00535-015-1141-5>
- Koletzko, B., Baker, S. S., Cleghorn, G. J., Neto, U. F., Gopalan, S., Hernell, O., Hock, Q. S., Jirapinyo, P., Lönnerdal, B., Pencharz, P. B., Pzyrembel, H., Ramírez-Mayans, J., Shamir, R., Turck, D., Yamashiro, Y., & Zong-Yi, D. (2005). Global Standard for the Composition of infant Formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *41*(5), 584–599.
<https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42>

- Korpela, K., Helve, O., Kolho, K. L., Saisto, T., Skogberg, K., Dikareva, E., Stefanović, V., Salonen, A., Andersson, S., & De Vos, W. M. (2020). Maternal fecal microbiota transplantation in Cesarean-Born infants Rapidly restores normal gut microbial development: a Proof-of-Concept Study. *Cell*, *183*(2), 324-334.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047>
- Kowalczyk, A. P., & Green, K. J. (2013). Structure, function, and regulation of desmosomes. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (pp. 95–118). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394311-8.00005-4>
- Lacy, B. E., & Patel, N. (2017). Rome Criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(11), 99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- Lee, G., Jung, K., Shin, D., Lee, C., Kim, W. G., Lee, S., Kim, J., & Bae, H. (2017). Cigarette smoking triggers colitis by IFN- γ + CD4+ T cells. *Frontiers in Immunology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01344>
- Lee, S. H., Yun, Y., Kim, S. J., Lee, E., Chang, Y., Ryu, S., Shin, H., Kim, H., Kim, H., & Lee, J. H. (2018). Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: Population-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(9), 282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>
- Lian, P., Braber, S., Garssen, J., Wichers, H. J., Folkerts, G., Fink-Gremmels, J., & Varasteh, S. (2020). Beyond Heat Stress: Intestinal Integrity Disruption and Mechanism-Based Intervention Strategies. *Nutrients*, *12*(3), 734. <https://doi.org/10.3390/nu12030734>
- Liang, W. J., Zhang, G., Luo, H. S., Liang, L. X., Huang, D., & Zhang, F. C. (2016). Tryptase and Protease-Activated Receptor 2 expression levels in irritable bowel syndrome. *Gut and Liver*, *10*(3). <https://doi.org/10.5009/gnl14319>
- Martin, C. R., Ling, P., & Blackburn, G. L. (2016). Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*, *8*(5), 279. <https://doi.org/10.3390/nu8050279>
- McCutcheon, S., Stout, R. D., & Spray, D. C. (2020). The dynamic nexus: gap junctions control protein localization and mobility in distinct and surprising ways. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73892-6>
- Meerveld, B. G., & Johnson, A. C. (2017a). Stress-Induced chronic visceral pain of gastrointestinal origin. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00086>
- Meerveld, B. G., & Johnson, A. C. (2017b). Stress-Induced chronic visceral pain of gastrointestinal origin. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00086>
- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowicz, J. (2020a). The HPA axis Dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *102*, 109951. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>

- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowicz, J. (2020b). The HPA axis Dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *102*, 109951. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>
- Mörbe, U., Jørgensen, P. H., Fenton, T. M., Von Burg, N., Riis, L., Spencer, J., & Agace, W. W. (2021). Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunology*, *14*(4), 793–802. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>
- Mutuyemungu, E., Singh, M., Liu, S., & Rose, D. J. (2023). Intestinal gas production by the gut Microbiota: A review. *Journal of Functional Foods*, *100*, 105367. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105367>
- O'Toole, P. W., & Shiels, P. G. (2020). The role of the microbiota in sedentary Lifestyle Disorders and Ageing: Lessons from the Animal Kingdom. *Journal of Internal Medicine*, *287*(3), 271–282. <https://doi.org/10.1111/joim.13021>
- Perrin, A. J., Horowitz, M., Roelofs, J., Zunszain, P., & Pariante, C. (2019). Glucocorticoid resistance: Is it a requisite for increased cytokine production in Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00423>
- Pfefferle, P. I., Keber, C. U., Cohen, R. M., & Garn, H. (2021). The hygiene hypothesis – learning from but not living in the past. *Frontiers in Immunology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635935>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggianno, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, *7*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Robles, L. J. C., & Priefer, R. (2020). Lactose intolerance: What your breath can tell you. *Diagnostics*, *10*(6), 412. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060412>
- Romano-Keeler, J., & Sun, J. (2022). The first 1000 days: Assembly of the neonatal microbiome and its impact on health outcomes. *Newborn*, *1*(2), 219–226. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0028>
- Roos, D. (2016). De eerste lijn van verdediging: aangeboren immuniteit. In *Bohn Stafleu van Loghum eBooks* (pp. 23–58). https://doi.org/10.1007/978-90-368-0258-1_2
- Samtiya, M., Aluko, R. E., & Dhewa, T. (2020). Plant Food Anti-Nutritional Factors and their Reduction Strategies: An overview. *Food Production, Processing and Nutrition*, *2*(1). <https://doi.org/10.1186/s43014-020-0020-5>
- Sheng, J. A., Bales, N. J., Myers, S. A., Bautista, A. I., Roueifar, M., Hale, T. M., & Handa, R. J. (2021). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis: development, programming actions of hormones,

- and Maternal-Fetal interactions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>
- Shi, L., Jin, L., & Huang, W. (2023). Bile acids, intestinal barrier dysfunction, and related diseases. *Cells*, *12*(14), 1888. <https://doi.org/10.3390/cells12141888>
- Song, C., Chai, Z., Chen, S., Zhang, H., Zhang, X., & Zhou, Y. (2023). Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Experimental & Molecular Medicine*, *55*(4), 681–691. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00960-y>
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, *1693*, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue barriers*, *4*(4), e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- Thaiss, C. A., Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., Blacher, E., Braverman, S. J., Tengeler, A. C., Barak, O., Elazar, M., Ben-Zeev, R., Lehavi-Regev, D., Katz, M. N., Pevsner-Fischer, M., Gertler, A., Halpern, Z., Harmelin, A., Aamar, S., Serradas, P., . . . Elinav, E. (2018). Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*, *359*(6382), 1376–1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
- Van Hensbergen, V. P., Wu, Y., Van Sorge, N. M., & Touqui, L. (2020). Type IIA secreted phospholipase A2 in host defense against bacterial infections. *Trends in Immunology*, *41*(4), 313–326. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.003>
- Verschuere, S., Bracke, K. R., Demoor, T., Plantinga, M., Verbrugghe, P., Ferdinande, L., Lambrecht, B. N., Brusselle, G., & Cuvelier, C. (2011). Cigarette smoking alters epithelial apoptosis and immune composition in murine GALT. *Laboratory Investigation*, *91*(7), 1056–1067. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.74>
- Vojdani, A., Afar, D., & Vojdani, E. (2020). Reaction of Lectin-Specific antibody with human tissue: possible contributions to autoimmunity. *Journal of immunology research*, *2020*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/1438957>
- Waclawiková, B., Codutti, A., Alim, K., & El Aidy, S. (2022). Gut microbiota-motility interregulation: insights from *in vivo*, *ex vivo* and *in silico* studies. *Gut microbes*, *14*(1), 1997296. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1997296>
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *14*(1), 2–31. <https://doi.org/10.1097/00004691-199701000-00002>

- Worthington, J. J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2018a). Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, *11*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.73>
- Worthington, J. J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2018b). Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, *11*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.73>
- Worthington, J. J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2018c). Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, *11*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.73>
- Xue, H., Zhang, M., Ma, J., Chen, T., Wang, F., & Tang, X. (2020). Lactose-Induced chronic diarrhea results from abnormal luminal microbial fermentation and disorder of ion transport in the colon. *Frontiers in Physiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00877>
- Yu, Y., Yang, W., Li, Y., & Cong, Y. (2019a). Enteroendocrine cells: sensing gut microbiota and regulating inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *26*(1), 11–20. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz217>
- Yu, Y., Yang, W., Li, Y., & Cong, Y. (2019b). Enteroendocrine cells: sensing gut microbiota and regulating inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *26*(1), 11–20. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz217>
- Zhang, Z., Izumi, T., Zhang, P., Ernst, P. B., Zhang, Z., & Kurashima, Y. (2022a). Intestinal homeostasis and inflammation: gut microbiota at the crossroads of pancreas–intestinal barrier axis. *European Journal of Immunology*, *52*(7), 1035–1046. <https://doi.org/10.1002/eji.202149532>
- Zhang, Z., Izumi, T., Zhang, P., Ernst, P. B., Zhang, Z., & Kurashima, Y. (2022b). Intestinal homeostasis and inflammation: gut microbiota at the crossroads of pancreas–intestinal barrier axis. *European Journal of Immunology*, *52*(7), 1035–1046. <https://doi.org/10.1002/eji.202149532>
- Zhao, X., Zeng, H., Li, L., Tong, X., Yang, L., Yang, Y., Li, S., Zhou, Y., Luo, L., Huang, J., Xiao, R., Chen, J., & Zeng, Q. (2021). Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *International Journal of Biological Sciences*, *17*(3), 712–727. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45885>
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, *30*(6), 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zuo, L., Li, Y., Wang, H., Wu, R., Zhu, W., Zhang, W., Cao, L., Gu, L., Gong, J., & Li, J. (2014). Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *Journal of Crohn's and Colitis*, *8*(12), 1710–1722. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.008>