



Samenvatting van het proefschrift

Daniel Keszthelyi

"The intestinal barrier function: an integrative approach to understanding gastrointestinal pathophysiology"

Promotiedatum: 23 oktober 2014

Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotor:

Prof. dr. A.A.M. Masclee

Co-promotor:

Dr. F.J. Troost

In dit proefschrift werd de (patho)fysiologie van de intestinale barrièrefunctie onderzocht. Eerdere studies tonen aan dat een verstoring van de barrièrefunctie een essentiële rol kan spelen in de ontwikkeling van verschillende ziekten. In dit proefschrift onderzochten we specifieke aspecten van intestinale barrièrefunctie, met bijzondere nadruk op twee verschillende gastro-intestinale stoornissen, prikkelbare darmsyndroom (irritable bowel syndrome, IBS) en microscopische colitis.

In dit proefschrift bestudeerden we, onder andere, de mogelijke rol van serotonine bij het reguleren van de barrièrefunctie en diens relatie tot viscerale hypersensitiviteit. Hier toonden we aan dat verhoogde serotonerge metabolisme na orale toediening van de serotonine precursor 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), resulteerde in een verhoging van viscerale perceptie en induceert een toename van intestinale mucosale barrièrefunctie bij gezonde individuen. Onze hypothese was dat deze reactie geschiedt in het kader van een protectieve reflex om het binnendringen van schadelijke stoffen in de lamina propria te voorkomen. Bij IBS-patiënten zagen we een verhoogde pijnreactie en metabole respons op 5-HTP, waarbij er geen versterking van de intestinale integriteit gezien werd. Het onvermogen om de intestinale barrière te versterken, als reactie op de lumenale aanwezigheid van een potentieel schadelijke stof kan een belangrijke pathofysiologische mechanisme in IBS vertegenwoordigen.

In een ander deel van het proefschrift onderzochten we de rol van geneesmiddelen in de ontwikkeling van IBS en microscopische colitis, een aandoening die gerelateerd is aan IBS wat betreft symptomatologie en pathogenese. Beide aandoeningen zijn geassocieerd met verhoogde intestinale permeabiliteit. Anderzijds is het ook bekend dat bepaalde medicijnen, vooral NSAIDs, de intestinale permeabiliteit kunnen verhogen en

hierdoor theoretisch een pathogenetische rol kunnen spelen bij IBS en microscopische colitis.

Uit de ons uitgevoerde retrospectieve studies kwam naar voren dat blootstelling aan NSAIDs en protonpompremmers inderdaad significant geassocieerd is met de ontwikkeling van microscopische colitis en IBS. Verder prospectief onderzoek moet aantonen of het gebruik van deze medicijnen symptomen kan uitlokken en of een verhoogde blootstelling aan protonpompremmers en NSAIDs kan worden beschouwd als legitieme etiologische factoren in IBS en microscopische colitis.