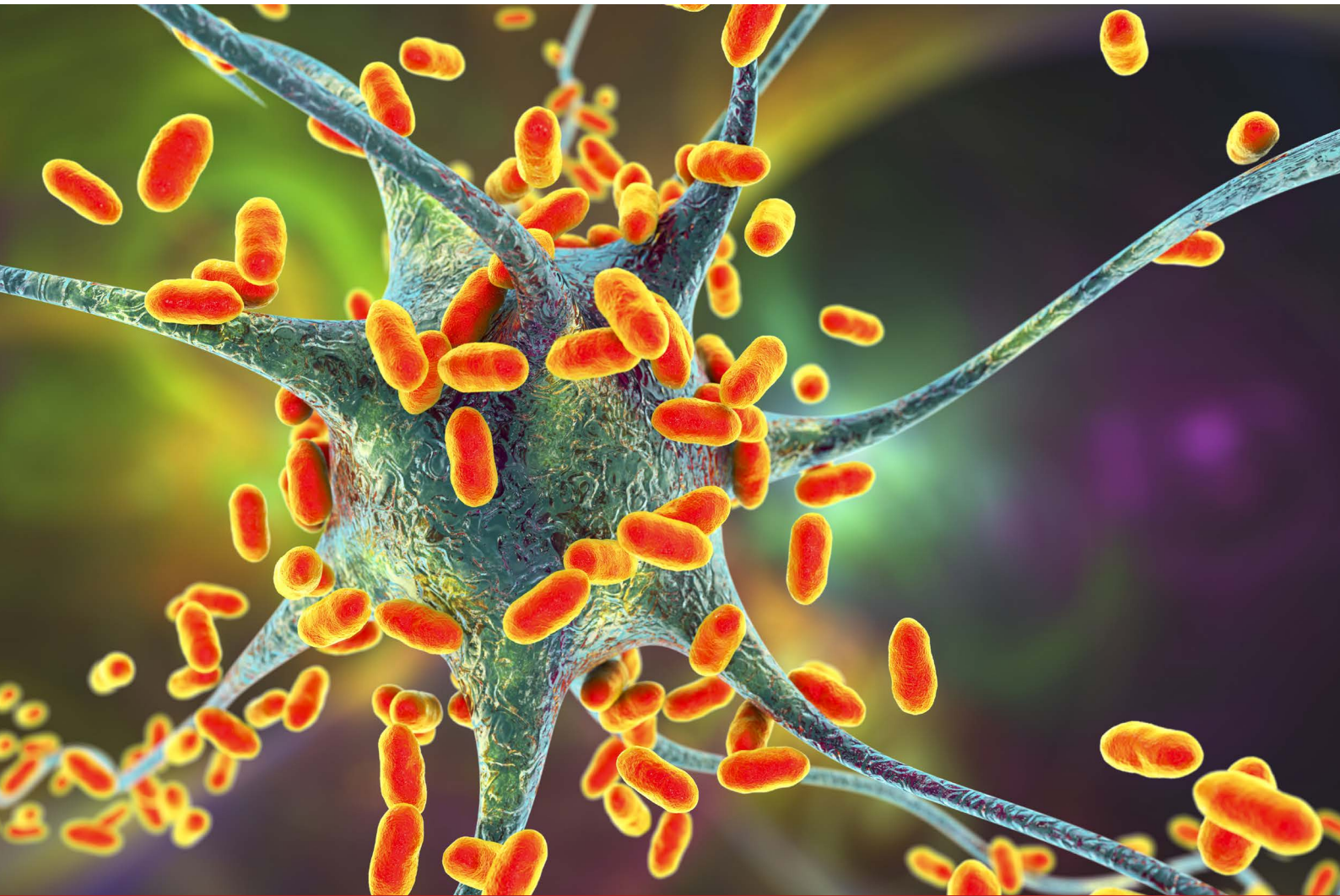


Prikkelbare Darm Syndroom (PDS)



Oorzaken en benaderingen voor een gepersonaliseerde therapie

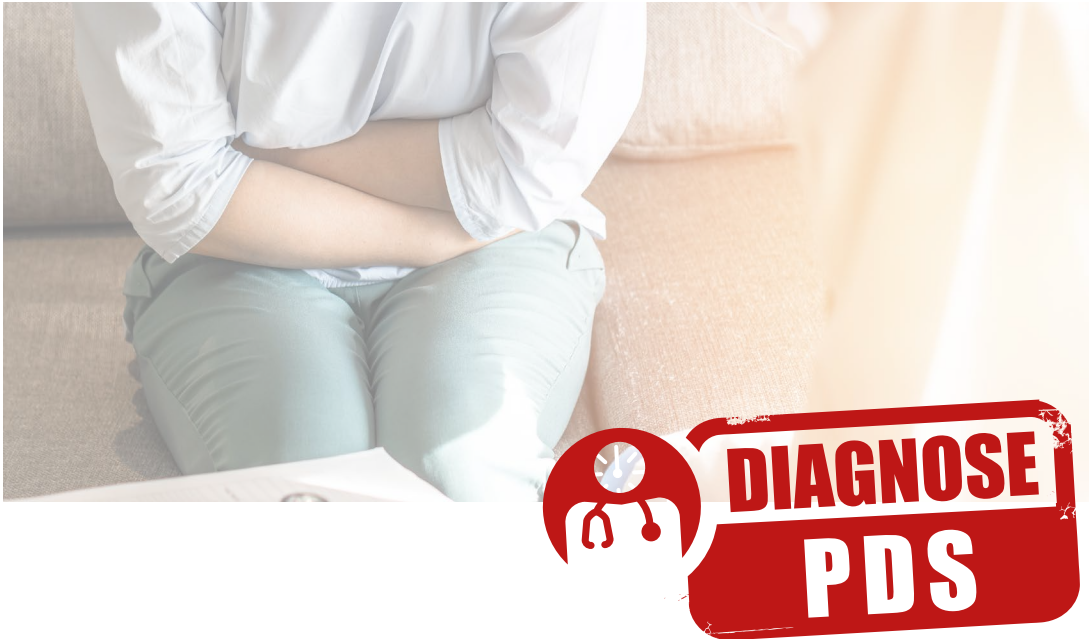
Prof. Dr. Burkhard Schütz



Prikkelbare Darm Syndroom (PDS)

Oorzaken en benaderingen voor een
gepersonaliseerde therapie

- 
- Het **Prikkelbare Darm Syndroom** (*Eng: Irritable Bowel Syndrome, PDS*) is de meest voorkomende aandoening van het maag-darmstelsel. Bijna 50% van de patiënten die vanwege gastro-intestinale klachten de huisarts bezoekt, lijdt hieraan [1].



Typische symptomen van PDS zijn chronische buikpijn, die kan optreden in combinatie met constipatie, diarree en winderigheid [2]. Geschat wordt dat ongeveer 10-15% van de bevolking wereldwijd lijdt aan PDS, waarvan vrouwen vaker worden getroffen [3].

Chronische stress bevordert de ontwikkeling van het prikkelbare darm syndroom [4]. Het kan de regulatie van centrale pijncircuits verstoren en de motiliteit en permeabiliteit in het gehele maagdarmkanaal veranderen [5]. Indien er sprake is van stressgerelateerde stoornissen, verdubbelt het risico om PDS te ontwikkelen [6, 7] (zie. Afb. 1).

PDS tast de levenskwaliteit van de getroffenen aanzienlijk aan en gaat vaak gepaard met psychisch-psychiatrische stoornissen zoals angststoornissen en depressie [8-10]. Volgens studies lijden 50-60% van de PDS-patiënten aan ernstige psychiatrische problemen, zoals angststoornissen, paniekaanvallen, sociale fobieën of depressie [11-13].

Momenteel is de behandeling van PDS in de medische praktijk meestal gebaseerd op symptomatische maatregelen met beperkte effectiviteit [8, 11, 13]. Er zijn herhaaldelijk studies uitgevoerd om betere behandelingsstrategieën te vinden, maar tot dusver zonder veel succes.

Met deze informatiebrochure willen wij aantonen hoe darmbacteriën door middel van moleculaire mechanismen betrokken zijn bij de pathogenese van het prikkelbare darm syndroom. Als de etiologie wordt begrepen, kunnen hieruit causale therapieënaderingen worden afgeleid.

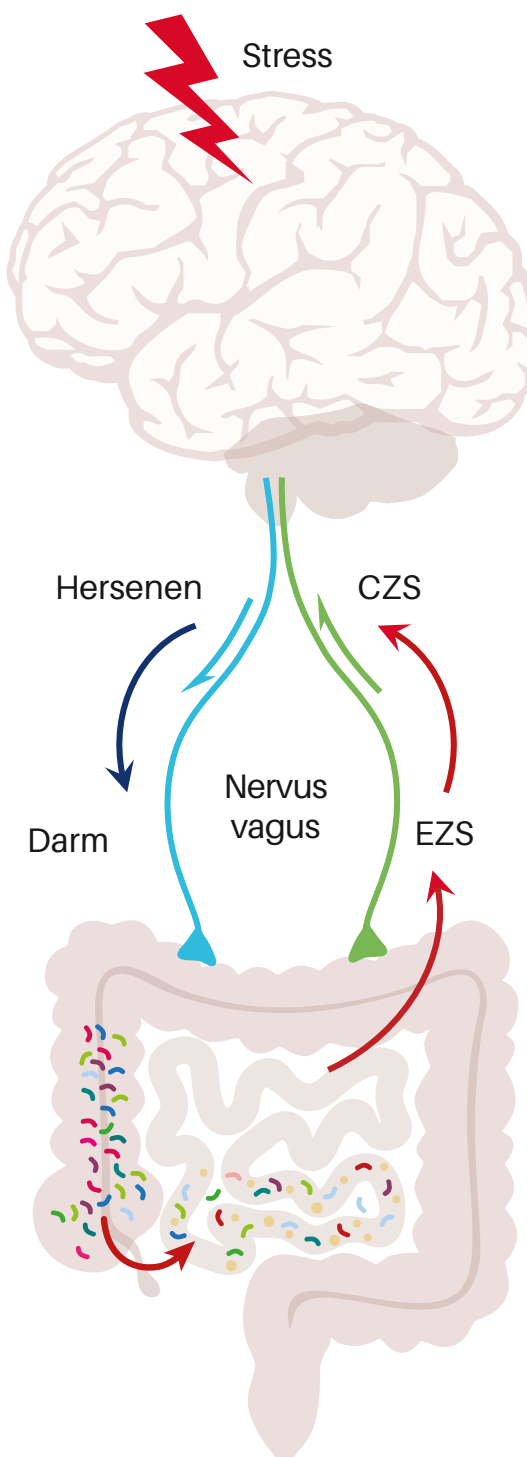
Psychische symptomen

- ↑ Angststoornissen
- ↑ Paniekaanvallen
- ↑ Sociale fobieën
- ↑ Depressie

De darm-hersen-as staat centraal bij het prikkelbare darm syndroom

Intestinale symptomen

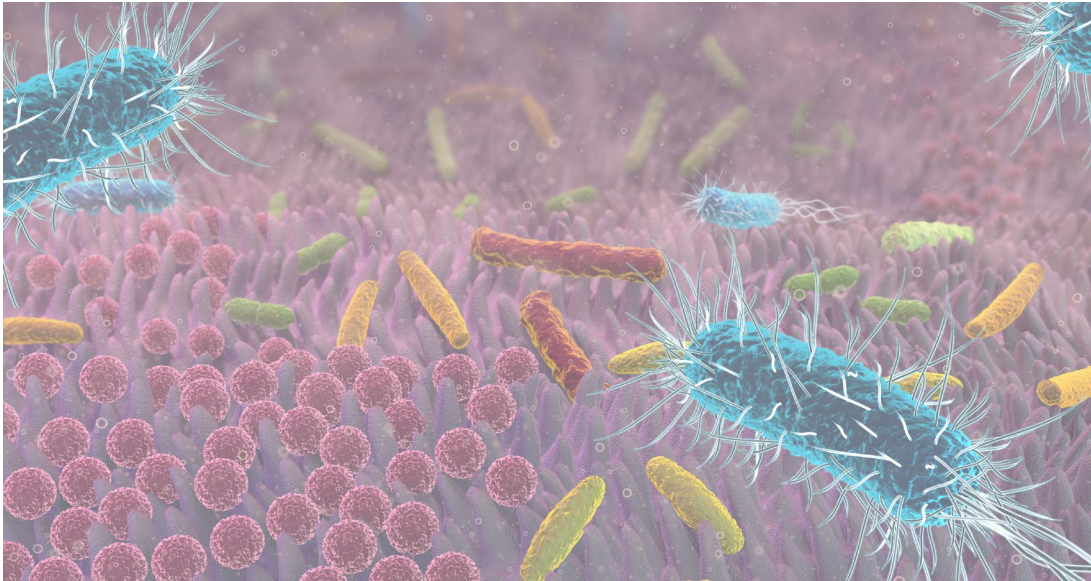
- ↑ Obstipatie
- ↑ Diarree
- ↑ Winderigheid
- ↑ Buikpijn



Afb. 1

De darm-hersen-as staat centraal bij PDS

(Bron: Eigen afbeelding naar Martin et al., 2018 [14])



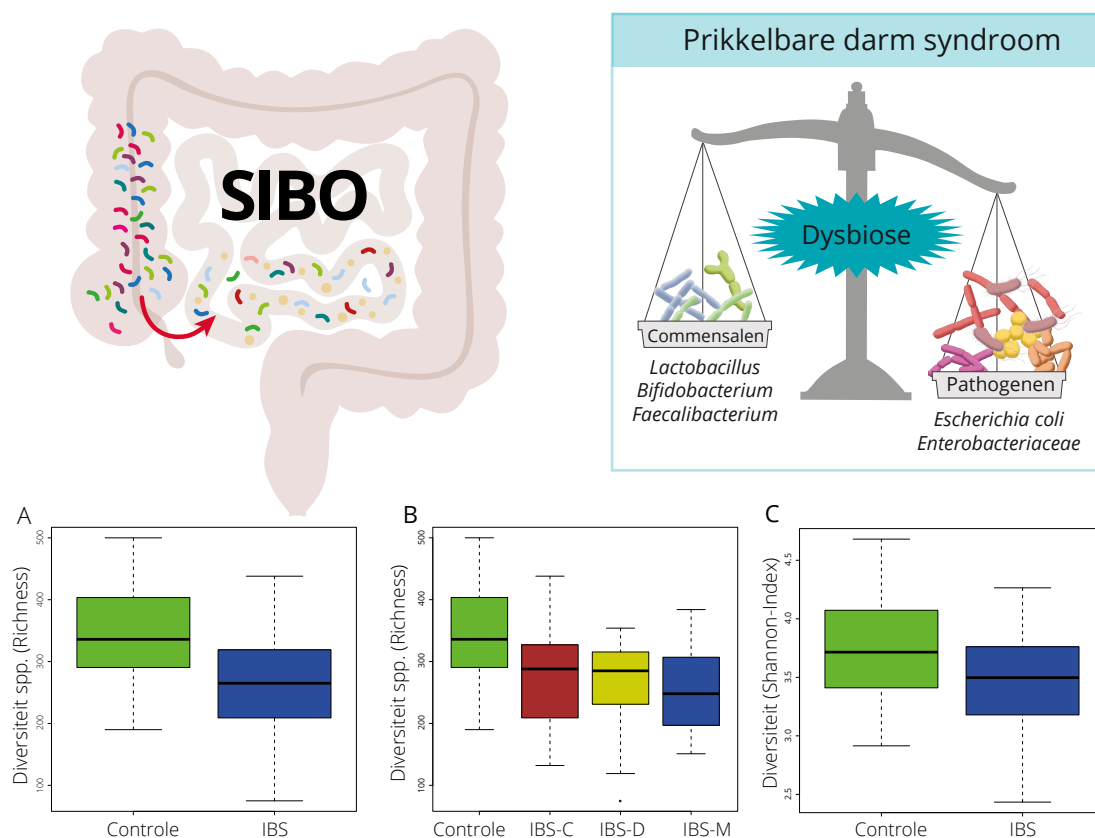
De rol van de intestinale microbiota bij het prikkelbare darm syndroom

Het menselijk maagdarmkanaal is de thuisbasis van triljoenen micro-organismen, het darmmicrobioom. Het grootste deel van de darmbacteriën, de commensalen, leven in symbiose met het lichaam en spelen een belangrijke rol voor het evenwicht in de darm (homeostase), maar ook voor de algemene gezondheid van de mens. Als er echter een overgroei is van ziekteverwekkers en er dus een disbalans is tussen gunstige (symbionten) en schadelijke bacteriën (pathogenen), een zogenaamde dysbiose, kunnen ziektes ontstaan [15, 16].

Een intact darmmicrobioom produceert metabolieten en enzymen die belangrijk zijn voor de aanvoer en opname van essentiële voedingsstoffen en vitamines [17]. Zij spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling en functie van het mucosale immuunsysteem (MIS), dat doeltreffend beschermt tegen pathogenen [18, 19] terwijl het tolerant blijft voor onschadelijke voedingsantigenen of commensale micro-organismen [20, 21].

Dysbiose komt voor bij verschillende darmziekten, vaak ook bij het prikkelbare darm syndroom [22, 23]. Bij PDS-patiënten wordt vaak een afname van de diversiteit vastgesteld [24, 25]. Sommige studies wijzen ook op een toegenomen verhouding Firmicutes/Bacteroidetes, een ruwe indicator van een verandering in de microbiële samenstelling, vooral wanneer patiënten klagen over winderigheid [26, 27]. Tenslotte werd in een meta-analyse een laag gehalte aan lactobacillen, bifidobacteriën en *Faecalibacterium prausnitzii* in ontlastingmonsters gevonden, samen met verhoogde niveaus van *Escherichia coli* en *Enterobacteria* [28, 29] (zie Afb. 2).

PDS-patiënten vertonen vaak een **bacteriële overgroei van de dunne darm** (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, **SIBO**) door *Klebsiella*, *Escherichia coli* of *Clostridia* [30, 31]. Deze overgroei heeft gevolgen. Het leidt tot verhoogde darmpermeabiliteit, laaggradige ontstekingen en een verstoring van de intestinale motiliteit en reabsorptie van galzuren. Archaea-soorten zoals *Methanobrevibacter smithii* kunnen ook in de dunne darm woekeren. Ze produceren methaangas, wat de intestinale motiliteit remt en daardoor de passage van de darminhoud door het maag-damkanaal.



Afb. 2

Veranderingen in de microbiota in de ontlasting van patiënten met het prikkelbare darm syndroom (PDS)

PDS-patiënten vertonen een verminderde diversiteit aan bacteriesoorten (diversiteit [28,29]), verhoogde dysbiose [22,23], en bacteriële overgroei van de dunne darm (SIBO) [30,31].

(Bron: (Links) Jeffery et al., 2020 [32]; (Rechts) Eigen afbeelding gebaseerd op Pittayanon et al., 2019 [29]).

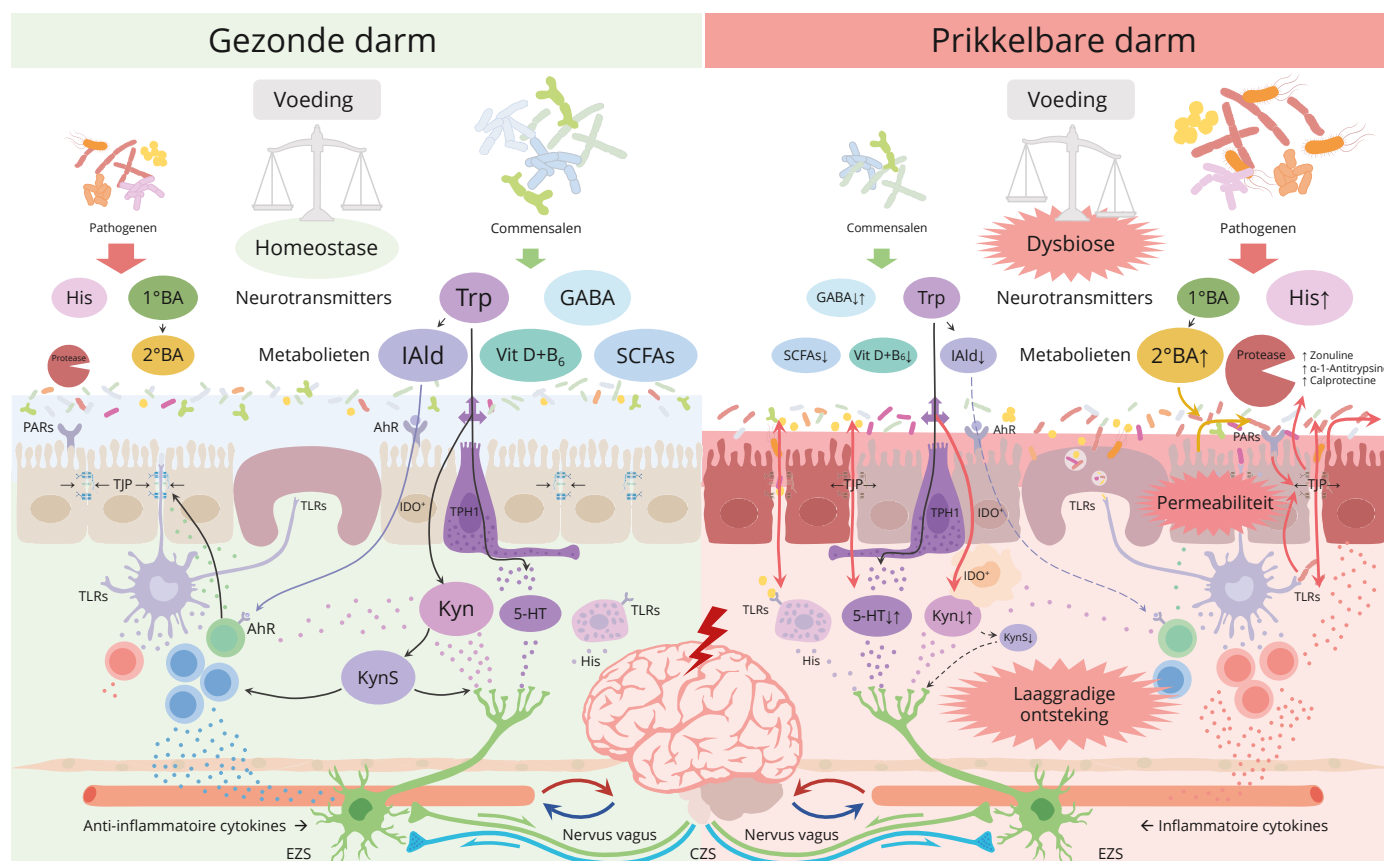


Hoe beïnvloedt de microbiota de intestinale homeostase en de pathogenese van PDS?

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat er een tweerichtingscommunicatie bestaat tussen de darmmicrobiota, het enterale zenuwstelsel (EZS) en het centrale zenuwstelsel (CZS), de zogenaamde “hersen-darmmicrobioom-as” (kortweg “darm-hersen-as”) [14, 33, 34]. Deze nauwe communicatie suggereert dat darmbacteriën de menselijke hersenactiviteit indirect of direct kunnen beïnvloeden via het EZS. Of de hersenfunctie positief of negatief wordt beïnvloed, hangt in dit verband af van de verhouding tussen symbiotische of pathogene bacteriën binnen het microbioom [14]. Elke bacteriestam verteert de voedselbestanddelen die hem worden toegediend op een andere manier. Bijgevolg bepaalt de bacteriële samenstelling het aantal en de verscheidenheid van gezondheidsbevorderende of -schadelijke bacteriële neurotransmitters, metabolieten, enzymen en endocriene factoren die worden geproduceerd. Door de overgroei van ziekteverwekkers komen er bij een dysbiose meer schadelijke in plaats van gunstige bacteriële metabolieten vrij. Als gevolg van de dysbiose-gerelateerde veranderingen neemt de permeabiliteit van het darmslijmvlies toe, zodat microbiële producten (TLR-liganden, enz.) of antigenen doordringen tot in submucosale gebieden en daar immuuncellen activeren. Ontsteking is het gevolg, waarbij pro-inflammatoire stoffen zoals cytokinen vrijkomen, die evenals bacteriële metabolieten en neurotransmitters, de functies van het EZS en het CZS kunnen beïnvloeden en de intestinale motiliteit kunnen verhogen of afremmen (zie Afb. 3).

Elke verandering in de samenstelling van deze factoren kan betrokken zijn bij de pathogenese van PDS en de belangrijkste subtypes van PDS veroorzaken op basis van de voornaamste symptomen: overheersende diarree (PDS-D), overheersende constipatie (PDS-C), gemengde (PDS-M)/afwisselend diarree en constipatie (PDS-A), alsook andere ongedefinieerde symptomatologie, zoals winderigheid en viscerale pijn (PDS-U) [35].

De diagnostiek van de microbiële samenstelling en de door hen geproduceerde neurotransmitters, metabolieten en vitamines vormen dan ook een belangrijk uitgangspunt voor een gedifferentieerde therapie van het prikkelbare darm syndroom, gebaseerd op een differentiatie van de onderliggende oorzaken.



Afb. 3

Intestinale dysbiose als oorzaak van prikkelbare darm syndroom

In het geval van een bacteriële dysbiose is de verhouding tussen commensalen en pathogenen, en dus het type en de hoeveelheid microbiële stofwisselingsproducten in de darm, onevenwichtig. Studies tonen een **oorzakelijk verband aan tussen prikkelbare darm-symptomen en veranderde niveaus van microbiële neurotransmitters** (histamine, GABA, serotonine), metabolieten (korte-keten vetzuren (SCFA's), vitamines, tryptofaan en zijn metabolieten), alsook galzuren, TLR-liganden en proteasen door dysbiose.

(Bron: eigen afbeelding op basis van Mishima et al., 2020 [36]).

Opmerkingen: BA, galzuren (1° primair, 2° secundair); His, histamine; Trp, tryptofaan; 5-HT, serotonine; IAld, indool-3-aldehyd; Kyn, kynurenine; KynS, kynureninezuur; GABA, γ -aminoboterzuur; SCFA, kortketenvetzuren; Vit D+B6, Vitamine D+B6; AhR, arylkoolwaterstofreceptor; PAR's, protease-geactiveerde receptoren; TJP, tight junction-eiwitten; TLR's, toll-like receptoren; EC-cellen, enterochromaffinecellen (paars); TPH1, tryptofaanhydroxylase; IDO, indoleamine-2,3-dioxygenase; EZS, enterisch zenuwstelsel; CZS, centraal zenuwstelsel

Microbiële neurotransmitters

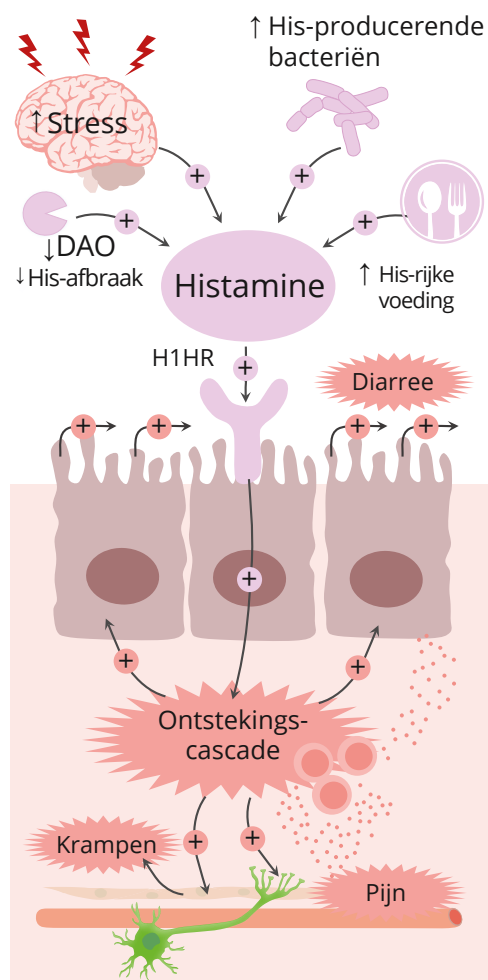
Neurotransmitters geproduceerd door de microbiota spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van prikkelbare darmklachten, vooral viscerale pijn, maar ook winderigheid, diarree en constipatie [37, 38].

Histamine

Studies tonen aan dat dysbiose met verhoogde histamine- of histidinedecarboxylase-vormende bacteriën een negatieve uitwerking heeft op de ontwikkeling en het beloop van het prikkelbare darm syndroom. Waarom is dat?

Histamine is een biogeen amine dat verantwoordelijk is voor belangrijke fysiologische functies [37], zoals celproliferatie, celdifferentiatie en hematopoëse [39]. Het bevordert echter ook de immuunreacties die gepaard gaan met allergieën en ontstekingen. Histamine heeft een effect op de motiliteit in het maagdarmkanaal. Het verhoogt de permeabiliteit van de slijmvliezen in de darm en beïnvloedt de ionenafscheiding aan de mucosa [40, 41].

Naast gastheercellen (mestcellen, basofielen) kunnen ook darmbacteriën histamine aanmaken. Daartoe behoren bijvoorbeeld *E. coli*, sommige *Klebsiella*-soorten en *Morganella morganii*, [42]. Andere bacteriën dragen genen voor de productie van het enzym histidine decarboxylase (HDC), dat het aminozuur histidine omzet in histamine [43]. Als de histamineconcentratie in de darm toeneemt, wordt een ontstekingscascade geïnduceerd via activering van histamine-1-receptoren (H1HR). Vaak beschreven klachten van PDS-patiënten met een histamineoverschot zijn dan ook diarree, buikpijn, krampen of winderigheid. Maar let op, een verhoogd histaminegehalte hoeft niet altijd het gevolg te zijn van dysbiose, het kan ook veroorzaakt worden door stress, een histaminerijk dieet of verminderde afbraak van histamine door het enzym diaminoxidase (DAO) (zie Afb. 4).



Afb. 4

De rol van histamine in de pathogenese van PDS

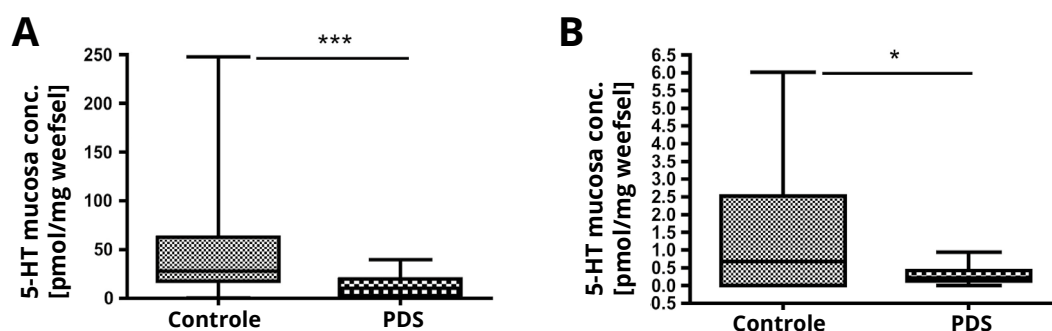
(Bron: eigen afbeelding)

Serotonine

Serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is een multifunctionele neurotransmitter die voornamelijk wordt geproduceerd in de enterochromaffiene cellen van de dunne darm. Het wordt gevormd uit tryptofaan [44, 45]. Darmbacteriën zijn eveneens in staat serotonine te synthetiseren [46]. Deze omvatten corynebacteriën, streptokokken, enterokokken of enterobacteriaceae [47, 48]. Probiotische stammen kunnen hier ook toe in staat zijn. Dit is beschreven voor sommige *Lactobacillus plantarum* [49] of *Lactococcus lactis* stammen [50]. Sporevormende bacteriën zijn niet in staat tot serotonine biosynthese, maar zij kunnen wel de serotonine vorming van de gastheer beïnvloeden [51].

Enterische serotonine lijkt een van de sleutelmoleculen te zijn in de pathogenese van het prikkelbare-darmsyndroom, aangezien het bij verhoogde niveaus typische PDS-symptomen teweegbrengt. Deze omvatten verhoogde permeabiliteit van het darmslijmvlies, viscerale overgevoeligheid, activering van immuuncellen, en versnelling van de darmtransit. Sommige patiënten met PDS vertonen een verminderde expressie van de serotonine transporter (SERT), wat ook leidt tot verhoogde serotonine niveaus [52, 53].

Prikkelbare darm patiënten vertonen niet altijd hoge serotonine niveaus. Een tekort aan serotonine kan ook het optreden van pijn of constipatie bevorderen via een onvoldoende activering van 5-HT₃ of 5-HT₄ receptoren [54] (zie Afb. 5).



Afb. 5

Verhoogde pijnsensatie bij PDS patiënten met lage serotonine (5-HT) en kynureninezuur (KynS) niveaus in het darmslijmvlies

(Bron: Keszthelyi, D. et al., 2013 [54])

γ-Amino Boterzuur (GABA)

GABA is een remmende neurotransmitter die de perceptie van viscerale pijn regelt [55]. GABA wordt hoofdzakelijk in het centrale zenuwstelsel uit glutamaat gevormd via het enzym glutamaatdecarboxylase (GAD). Sommige bacteriestammen, zoals *Lactobacillus brevis* en *Bifidobacterium dentium*, zijn echter ook in staat GABA in de darm te synthetiseren [56]. In de context van PDS hebben Aggarwal et al. (2020) aangetoond dat een verlaagde GABA-concentratie en een veranderd GABA-ergisch signaleringssysteem bijdragen tot de pathogenese van PDS [57]. Toediening van GABA-producerende probiotica (*Bifidobacterium dentium*) kan de overgevoeligheid vaak gunstig beïnvloeden. Hetzelfde geldt voor viscerale pijnsymptomen geassocieerd met GABA-deficiëntie [58].

Microbiële metabolieten

Microbiota produceren metabolieten die een verscheidenheid aan fysiologische factoren in de darm en het lichaam beïnvloeden [59]. Een veranderd stofwisselingsprofiel van de darmbacteriën is een andere, veel voorkomende oorzaak van PDS [60]. Belangrijke microbiële metabolieten zijn tryptofaan, korte keten vetzuren (SCFA's), galzuren en vitamines. Hieronder worden ze kort beschreven.

Tryptofaan

Tryptofaan is een essentieel aminozuur dat een belangrijke rol speelt in de hersen-darmmicrobioom-as via de drie belangrijkste stofwisselingsroutes: men onderscheidt de omzetting van serotonine, kynurenine en de indool-aryl-koolwaterstofreceptor (AhR), waarbij vooral deze laatste sterk door de darmbacteriën kan worden beïnvloed [61].

In het menselijk lichaam wordt slechts 2% van het opgenomen tryptofaan omgezet in serotonine, terwijl het merendeel verder wordt omgezet in kynureninezuur (KynS) en quinolinezuur (QS) door de TDO- of IDO1-enzymen [62]. Veranderingen in het tryptofaanmetabolisme vormen ook een belangrijke reden voor de ontwikkeling van PDS [63].

Een belangrijke metaboliet binnen de kynureninepathway is kynureninezuur (KynS). Het heeft een regulerende functie in zowel het CZS als het maagdarmkanaal. Via binding aan de G-eiwitreceptor GPR35 heeft het pijnstillende en ontstekingsremmende effecten [64]. In het darmslijmvlies van PDS-patiënten wordt vaak een verlaagd kynureninezuurgehalte gevonden [54]. Dit gaat gepaard met pijnklachten [54] (zie Afb. 3 und 5).

Intestinale bacteriën zoals *E. coli*, *Achromobacter* spp. of *Bacteroides* spp. metaboliseren tryptofaan tot indoolaldehyde (IAld), dat via de arylkoolwaterstofreceptor (AhR) gunstige effecten heeft op de darmfuncties [65]. AhR-gemedieerde signalering bevordert de darmgezondheid via meerdere wegen. Het verbetert de mucosale afweer, activeert Th17 cellen en neutrofielen, en bevordert

de productie van interleukine 22. IL-22 verhoogt de biodiversiteit, bevordert de mucosale regeneratie, en verbetert de epitheliale barrière door tight junction protein (TJP) vorming [66, 67]. Niet alleen de hierboven genoemde darmbacteriën kunnen de AhR-route activeren. Sommige probioticastammen zijn hier ook toe in staat, met name *Lactobacillus reuteri* en *Lactobacillus bulgaricus*. Als men het prikkelbare darm syndroom met succes wil behandelen, dan vormen zij een belangrijke optie om ontsteking en dysbiose tegen te gaan [68].

Korte-keten vetzuren (SCFA's)

Korte-keten vetzuren, die voornamelijk ontstaan door microbiële afbraak van voedingsvezels in de dikke darm, zijn van groot belang voor de darmgezondheid. Zij zijn belangrijk voor de energievoorziening van het epitheel van de dikke darm, versterken de barrierefunctie, bevorderen de wondgenezing, dragen bij tot de training en de rijping van het immuunsysteem en verminderen het gevoel van pijn [69]. Verlaagde SCFA-niveaus bevorderen het ontstaan van het prikkelbare darm syndroom [69, 70]. Butyraat, een van de belangrijkste SCFA's, heeft mucosale beschermende en ontstekingsremmende effecten door regulerende immuuncellen te induceren en de proliferatie en apoptose van colonocyten te controleren [71]. Voor een doeltreffende bestrijding van het prikkelbare-darmsyndroom is het daarom noodzakelijk te zorgen voor een voldoende toevoer van SCFA's.

Vitamines

Vitamine D

Vitamine D speelt een belangrijke rol in de darmgezondheid door de slijmvliesbarrière te versterken, de immuunreacties te reguleren, en zelf antimicrobieel te werken [72, 73]. Een tekort aan Vitamine D leidt tot het vrijkomen van ontstekingsbevorderende cytokines, zoals TNF- α en IFN- γ , die de barrierefunctie van het slijmvlies aantasten en de vorming van tight junction proteïnen (TJP) tegengaan [74]. Bovendien kan Vitamine D rechtstreeks inwerken op darmbacteriën en bestaande dysbiose verbeteren. De gunstige darmbacteriën worden daardoor versterkt, de ziekteverwekkende of potentieel ziekteverwekkende kiemen geremd [74]. Vitamine D heeft een antimicrobiële werking door het bevorderen van de afscheiding van antimicrobiële peptiden zoals β -defensine-2 en lysozym [75]. Een tekort aan Vitamine D verzwakt het afweersysteem van de gastheer. Patiënten met PDS hebben vaak een laag Vitamine D-gehalte. Samenvattend illustreert dit waarom suppletie vaak leidt tot een afname van de ziekteactiviteit [76].

Vitamine B6

Vitamine B6 is een in water oplosbare vitamine die in verschillende vormen voorkomt. De bio-actieve vorm, pyridoxaal 5-fosfaat, dient als co-enzym in talrijke processen [77]. Het metabolisme van vitamine B6 kan worden beïnvloed door bacteriën of hun enzymen [77, 78].

Een tekort aan vitamine B6 leidt vaak tot ontstekingsreacties [79]. Het kan dus ook betrokken zijn bij de ontwikkeling van het prikkelbare darm syndroom. Een laag vitamine B6 gehalte kan de symptomen verergeren, terwijl suppletie met vitamine B6 een verlichtend effect heeft op de symptomen [80].



Galzuren

Primaire galzuren worden in de lever gesynthetiseerd uit cholesterol en gekoppeld aan de aminozuren taurine of glycine. Na tussentijdse opslag in de galblaas komen de geconjugeerde galzuren in de darm terecht, waar darmbacteriën de aminozuurskoppeling weer gedeeltelijk oplossen. Er worden vrije primaire galzuren gevormd, die door andere darmbacteriën (b.v. eubacteriën, clostridia) verder kunnen worden omgezet in secundaire galzuren [81]. Slechts een klein deel van de galzuren wordt in de ontlasting uitgescheiden. Een groot deel wordt geabsorbeerd in het terminale ileum en keert via de poortader terug naar de lever (entero-hepatische kringloop) [82]. Dysbiose of stoornissen van de galzuurtransporter kunnen leiden tot verhoogde hoeveelheden galzuur in de dikke darm. Een verhoogde afscheiding van vocht en elektrolyten is het gevolg [83, 84]. Een dergelijke gebeurtenis kan ook de oorzaak zijn van het prikkelbare darm syndroom van het diarree type (PDS-D) [85]. Dit wordt ondersteund door het feit dat galzuormalabsorptie wordt waargenomen bij ongeveer 30% van de PDS-D patiënten en dat het toedienen van cholestyramine (adsorbens) een positief effect heeft [86] (zie Afb. 3).

Diagnostische benaderingen van PDS

In figuur 3 is besproken hoe darmbacteriën direct of indirect betrokken zijn bij de pathogenese van PDS. Als men wil begrijpen welke oorzaken leiden tot PDS bij een patiënt, moet men de hierboven genoemde factoren nagaan (zie Afb. 3).

Microbiomanalyse

Voor het opsporen van dysbiose bij PDS-patiënten is een microbioomanalyse geschikt, waarbij de Microbiom Mini al de frequent aanwezige veranderingen laat zien. Ook de aanwezigheid van histamineproducenten of een tekort aan butyraatvormende bacteriën wordt vastgesteld.

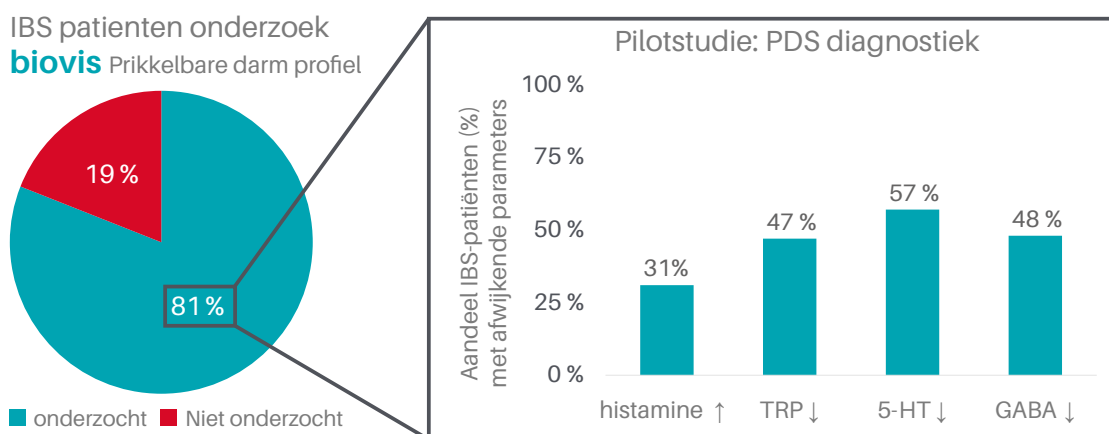
Aanvullend profiel om spijsverteringsstoornissen uit te sluiten

Het is altijd raadzaam ook aanvullende parameters te onderzoeken, zoals spijsverteringsresten, pancreaselastase, α -1-antitrypsine, calprotectine en secretorische immunoglobuline A, zodat ziekten die verband houden met spijsverteringsstoornissen in de zin van malabsorptie of maldigestie kunnen worden opgespoord of uitgesloten. Tot de aanvullende parameters behoort de **kwantitatieve opsporing** van **galzuren**, waarmee zowel een verhoogde hoeveelheid galzuur in de dikke darm als een tekort aan galzuren kan worden aangetoond.

Prikkelbare Darm-Profiel:

Aanwezigheid van neurotransmitters en relevante tryptofaanmetabolieten

Een nieuwe toevoeging aan de reeks analyses van biovis' is een prikkelbare-darmprofiel dat relevante neurotransmitters en metabolieten in de gestabiliseerde ontlasting opspoort en zo mogelijkheden biedt voor gerichte causale therapiebenaderingen. Histamine, tryptofaan, serotonine en GABA worden bepaald. Het profiel is gebaseerd op de resultaten van een pilotstudie waarin monsters van 45 PDS-patiënten werden onderzocht [Schütz et al., 2019] (zie Afb. 6). Maar liefst 81% van de patiënten vertoonde afwijkingen in één of meer parameters. 31% van de patiënten vertoonde een verhoogd histaminegehalte, 57% een verlaagd tryptofaangehalte en 47% een ontoereikend serotoninegehalte. 48% had geen GABA. Als er veranderingen optreden in de aanmaak van neurotransmitters of metabolieten, kunnen er gerichte therapeutische maatregelen worden genomen. Een aantal daarvan is samengevat in tabel 1. Naast dieetmaatregelen of de suppletie van tryptofaan, 5-HTP, GABA of deficiënties van de cofactoren, bieden geïndividualiseerde probiotica een kans om bestaande tekorten te compenseren of het histamine-effect te blokkeren. Hoewel er momenteel nog maar weinig probiotica voor dit doel beschikbaar zijn, zal dit snel veranderen. Welke probioticastammen het histamine-effect kunnen blokkeren en welke stammen beter vermeden kunnen worden door patiënten met histamine intolerantie is weergegeven in tabel 2.



Afb. 6

Pilotstudie met 45 PDS-patiënten geeft waardevolle diagnostische parameters

(bron: eigen afbeelding naar Schütz et al., 2019)

PDS Diagnostiek	Histamine-overschot	Serotonine-overschot	Tryptofaan-tekort	GABA-tekort
Parameter	↑ His [>900 ng/g]	↑ 5-HT [>2500 ng/g]	↓ Trp [<20 µg/g] ↓ 5-HT [<500 ng/g]	↓ GABA [<13,6 µg/g]
Vaak voorkomende symptomen	▪ Diarree ▪ Buikkramp ▪ Winderigheid	▪ Diarree ▪ Viscerale hypersensitiviteit	▪ Obstipatie ▪ Buikpijn	▪ Pijngevoeligheid
Physiologische oorzaken	↑ Stress ↑ Hist-rijke voeding ↑ Hist-producerende bacteriën ↓ Hist-afbraak door DAO (histamine-intolerantie)	→ Reactie op infectie	→ Malabsorptie → AT, CP → Fructose-malabsorptie/overconsumptie → ↓ Trp-opname → ontsteking ↑ IDO-activiteit	↑ Stress ↓ GABA-producerende bacteriën
Werking	Histamine-1 receptor → Inductie ontstekingscascade	5-HT₄ receptor → Diarree	5-HT₄ receptor → Verstopping 5-HT₃ receptor → Pijn	GABA-receptor → Pijn
Therapie	▪ Histaminevrij dieet ▪ DAO-suppletie, cofactoren (DAO) ▪ „Histamine-remmende probiotica“ [<i>L. reuteri</i>*, <i>B. infantis</i>*, <i>B. longum</i>] ▪ Regulier: Antihistaminicum	▪ Regulier: 5-HT₄ receptor antagonist	▪ Trp of 5-HTP suppletie ▪ Trp of 5-HTP-prod probiotica [<i>L. plantarum</i>*, <i>L. brevis</i>, <i>L. reuteri</i>*] ▪ Regulier: 5-HT₄ receptor agonisten	▪ GABA-suppletie ▪ GABA-producerende probiotica [<i>L. plantarum</i>*, <i>L. brevis</i>, <i>L. lactis</i>*, <i>B. dentium</i>]

Tab. 1

Therapie mogelijkheden bij PDS (*=stamspecifiek)

	Histamine <u>verlagende</u> probiotica	Histamine <u>neutrale</u> probiotica	Histamine <u>producerende</u> probiotica
Probiotica en Histamine intolerantie	↓ <i>B. infantis</i> ↓ <i>B. longum</i> ↓ <i>L. reuteri</i> *	→ <i>Bifidobacteriën</i> → <i>L. gasseri</i> → <i>L. rhamnosus</i> → <i>L. salivarius</i>	↑ <i>L. delbrueckii</i> ↑ <i>L. casei</i> ↑ <i>L. fermentum</i> ↑ <i>L. plantarum</i> * ↑ <i>L. reuteri</i> * ↑ <i>L. lactis</i> * ↑ <i>E. faecialis</i> ↑ <i>E. coli</i>

Tab. 2

Gedifferentieerde inzet van probiotica bij histamine intolerantie (*=stamspecifiek)

SIBO-ademtest analyse

PDS patiënten vertonen vaak bacteriële overgroei van de dunne darm (SIBO) met dikke darm kiemen. Dat resulteert in een verhoogde intestinale permeabiliteit, laaggradige ontstekingen, motiliteitsstoornissen en/of een verstoring van de galresorptie. Met de SIBO ademgasanalyse kan een overgroei syndroom worden aangetoond en de patiënt met een specifieke therapie worden behandeld.

Vitamines

Bij het prikkelbare darm syndroom zijn vitamine D en vitamine B6 van bijzonder belang. De serumspiegels moeten dus in elk geval worden onderzocht en bij een tekort moeten de vitamines worden gesuppleerd. Het klinisch effect is vaak aanzienlijk.

Conclusie

Het prikkelbare darm syndroom (PDS) is waarschijnlijk de meest voorkomende aandoening van het maagdarmkanaal. Wereldwijd heeft 10-15% van de bevolking er last van, en gedurende crises of chronische stress een aanzienlijk hoger percentage. Onduidelijke maag- en darmklachten kunnen vele oorzaken hebben. Daarom is een goede differentiaal diagnose essentieel.

Een slechte spijsvertering of malabsorptie moeten zeker eerst worden uitgesloten. Een sterk verlaagde pancreaselastase kan wijzen op een exocriene pancreasinsufficiëntie, een verhoogde galzuurexcretie kan wijzen op een galzuurverlies-syndroom. Malabsorptie wordt geïndiceerd door verhoogde ontstekingsmarkers. Hoge niveaus van calprotectine kunnen het gevolg zijn van invasieve mucosale ziekte. Licht verhoogde α -1-antitrypsine- of calprotectinespiegels zijn daarentegen vaak te wijten aan voedselintoleranties of koolhydraat malabsorptie.

Naast maldigestie of malabsorptie kunnen ook darmbacteriën verantwoordelijk zijn voor allerlei maag- en darmklachten. Als we begrijpen hoe zij de pathogenese van PDS beïnvloeden, kunnen we causale therapeutische benaderingen en behandelingsstrategieën bepalen en deze patiënten helpen. In de nieuwe profielen voor een prikkelbare darm (A670 basis & A671 compleet) worden belangrijke neurotransmitters en metaboliëten specifiek onderzocht. Samen met de reeds bekende microbiom-, ademgas- en vitamineanalyses geeft dit een duidelijk beeld van de oorzakelijke factoren van het prikkelbare darm syndroom. Zo kan een toegespitste therapie worden bepaald en ingezet.

Bronvermelding:

- [1] Lee, Y. T. et al. Risk of psychiatric disorders following irritable bowel syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 10, (2015)
- [2] Quigley, E. M. M. Changing face of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 12 1–5 (2006)
- [3] Quigley, E. M. M., Bytzer, P., Jones, R. & Mearin, F. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Digestive and Liver Disease* vol. 38 717–723 (2006)
- [4] Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D. & Bian, Z. X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20, 14126–14131 (2014)
- [5] Moloney, R. D. et al. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 22, 102–117 (2016)
- [6] Sibelli, A. et al. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol. Med.* 46, (2016)
- [7] O'Mahony, S. M., Clarke, G., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. in (2017). doi:10.1007/164_2016_128
- [8] Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S. & Zamani, V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, (2019)
- [9] Fond, G. et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (PDS): a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, (2014)
- [10] Lee, C. et al. The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [11] Fadaei, F., Farzaneh, N., Ghobakhlou, M., Moghimi-Dehkordi, B. & Naderi, N. Evaluation of psychological aspects among subtypes of irritable bowel syndrome. *Indian J. Psychol. Med.* 34, 144–148 (2012)
- [12] Hausteiner-Wiehle, C. & Henningsen, P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J. Gastroenterol.* 20, 6024–6030 (2014)
- [13] Zhang, Q. E. et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis of comparative studies. *Int. J. Biol. Sci.* 14, 1504–1512 (2018)
- [14] Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. & Mayer, E. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 6, (2018)
- [15] Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R. & Blaser, M. J. Role of the microbiome in human development. *Gut* 68, (2019)
- [16] The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 569, (2019)
- [17] Zhang, Y.-J. et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16, (2015)
- [18] Buffie, C. G. & Pamer, E. G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 13, (2013)
- [19] Sorbara, M. T. & Pamer, E. G. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens

use to overcome them. *Mucosal Immunol.* 12, (2019)

- [20] Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine* vol. 8 1–11 (2016)
- [21] Mishima, Y. & Sartor, R. B. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 55, (2020)
- [22] Holtmann, G. J., Ford, A. C. & Talley, N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, (2016)
- [23] Cryan, J. F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 99, (2019)
- [24] Drago, L., Valentina, C. & Fabio, P. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig. Liver Dis.* 51, (2019)
- [25] Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S. & Simmons, J. G. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J. Affect. Disord.* 266, (2020)
- [26] Rodiño-Janeiro, B. K., Vicario, M., Alonso-Cotoner, C., Pascua-García, R. & Santos, J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv. Ther.* 35, (2018)
- [27] Duan, R., Zhu, S., Wang, B. & Duan, L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 10, (2019)
- [28] Wang, L. et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 120, (2020)
- [29] Pittayanon, R. et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology* 157, (2019)
- [30] Takakura, W. & Pimentel, M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front. Psychiatry* 11, (2020)
- [31] Shah, A. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 115, (2020)
- [32] Jeffery, I. B. et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 158, 1016-1028.e8 (2020)
- [33] Gupta, A., Osadchiy, V. & Mayer, E. A. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 17, (2020)
- [34] Zhu, X. et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8, 53829–53838 (2017)
- [35] Bruta, K., Vanshika, Bhasin, K. & Bhawana. The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Transl. Med. Commun.* 6, 1–9 (2021)
- [36] Mishima, Y. & Ishihara, S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [37] van Thiel, I. A. M., Botschuijver, S., de Jonge, W. J. & Seppen, J. Painful interactions: Microbial compounds and visceral pain. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1866, (2020)
- [38] Lomax, A. E., Pradhananga, S., Sessenwein, J. L. & O'Malley, D. Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 317, (2019)
- [39] Barcik, W., Wawrzyniak, M., Akdis, C. A. & O'Mahony, L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology* vol. 48 108–113 (2017)
- [40] Fabisiak, A., Włodarczyk, J., Fabisiak, N., Storr, M. & Fichna, J. Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 23, (2017)
- [41] Potts, R. A. et al. Mast cells and histamine alter intestinal permeability during malaria parasite infection. *Immunobiology* 221, (2016)
- [42] Barcik, W. et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy* 74, (2019)
- [43] Landete, J. M., De Las Rivas, B., Marcobal, A. & Muñoz, R. Updated Molecular Knowledge about Histamine Biosynthesis by Bacteria. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, (2008)
- [44] Cremon, C. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 1290–1298 (2011)
- [45] Gershon, M. D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*

20, (2013)

- [46] Roshchina, V. V. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. in *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* 17–52 (Springer New York, 2010). doi:10.1007/978-1-4419-5576-0_2
- [47] Asano, Y. et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 303, (2012)
- [48] Özoğul, F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *Eur. Food Res. Technol.* 219, (2004)
- [49] ÖZOĞUL, F., KULEY, E., ÖZOĞUL, Y. & ÖZOĞUL, İ. The Function of Lactic Acid Bacteria on Biogenic Amines Production by Food-Borne Pathogens in Arginine Decarboxylase Broth. *Food Sci. Technol. Res.* 18, (2012)
- [50] Clarke, G. et al. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol.* 28, (2014)
- [51] Yano, J. M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264–276 (2015)
- [52] Tada, Y. et al. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low-grade inflammation in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31, (2016)
- [53] Jin, D. C. et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 22 8137–8148 (2016)
- [54] Keszthelyi, D. et al. Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of PDS patients: Relation to serotonin and psychological state. *J. Psychosom. Res.* 74, (2013)
- [55] de Leon, A. S. & Tadi, P. *Biochemistry, Gamma Aminobutyric Acid*. StatPearls (StatPearls Publishing, 2020).
- [56] Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.* 113, (2012)
- [57] Aggarwal, S., Ahuja, V. & Paul, J. Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24, 422–430 (2018)
- [58] Pokusaeva, K. et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 29, (2017)
- [59] Rooks, M. G. & Garrett, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 16, (2016)
- [60] James, S. C., Fraser, K., Young, W., McNabb, W. C. & Roy, N. C. Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel syndrome: Effects of diet and nutrition on the microbiome. *Journal of Nutrition* vol. 150 1012–1021 (2020)
- [61] Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G. & Clarke, G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* vol. 112 399–412 (2017)
- [62] Keszthelyi, D., Troost, F. J. & Masclee, A. A. M. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility* vol. 21 1239–1249 (2009)
- [63] Li, P. et al. Characterization of kynurenine pathway in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur. J. Histochem.* 64, 14–21 (2020)
- [64] Wang, J. et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.* 281, 22021–22028 (2006)
- [65] Gao, J. et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8, (2018)
- [66] Metidji, A. et al. The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity* 49, 353–362.e5 (2018)
- [67] Bock, K. W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) functions: Balancing opposing processes including inflammatory reactions. *Biochemical Pharmacology* vol. 178 (2020)
- [68] Pernomian, L., Duarte-Silva, M. & de Barros Cardoso, C. R. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) as a Potential Target for the Control of Intestinal Inflammation: Insights from an Immune and Bacteria Sensor Receptor. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 59, (2020)

- [69] Tan, J. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. in (2014). doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
- [70] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, (2019)
- [71] Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T. & Vinolo, M. A. R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical and Translational Immunology* vol. 5 e73 (2016)
- [72] Fakhoury, H. M. A. et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 200, (2020)
- [73] Clark, A. & Mach, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front. Immunol.* 7, (2016)
- [74] Bruewer, M., Samarin, S. & Nusrat, A. Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1072 242–252 (Blackwell Publishing Inc., 2006).
- [75] Hewison, M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, (2011)
- [76] El Amrousy, D., Hassan, S., El Ashry, H., Yousef, M. & Hodeib, H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 24, 109–114 (2018)
- [77] Cellini, B. et al. Pyridoxal 5' -Phosphate-Dependent Enzymes at the Crossroads of Host–Microbe Tryptophan Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020)
- [78] Rosenberg, J., Ischebeck, T. & Commichau, F. M. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. *Biotechnology Advances* vol. 35 31–40 (2017)
- [79] Huang, S.-C., Wei, J. C.-C., Wu, D. J. & Huang, Y.-C. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 64, (2010)
- [80] Ligaarden, S. C. & Farup, P. G. Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutr. Res.* 31, (2011)
- [81] Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U. & Bäckhed, F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism* vol. 24 41–50 (2016)
- [82] Ding, L., Yang, L., Wang, Z. & Huang, W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B* 5, (2015)
- [83] Walters, J. R. F. Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, (2014)
- [84] Oduyebo, I. & Camilleri, M. Bile acid disease: The emerging epidemic. *Current Opinion in Gastroenterology* vol. 33 189–195 (2017)
- [85] Peleman, C. et al. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome–Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 720–727.e1 (2017)
- [86] Cangemi, D. J. & Lacy, B. E. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 12, (2019)

Heeft u nog vragen?

Bel gerust, we staan u graag te woord!

Tel. NL: 088 - 10 10 880

vragen@biovis.nl

Illustratieverantwoording:

© Alex – stock.adobe.com

© Chinnapong – stock.adobe.com

© j-mel – stock.adobe.com

© Kateryna_Kon – stock.adobe.com

© Maksym Yemelyanov – stock.adobe.com

© Rawpixel.com – stock.adobe.com

© taa22 – stock.adobe.com

© Thomas Reimer – stock.adobe.com

© Trueffelpix – stock.adobe.com

© vchalup – stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de