



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Reflux Mechanisms in Gerd : Analysis of the role of transient lower esophageal sphincter relaxations

Straathof, J.W.A.

### Citation

Straathof, J. W. A. (2005, October 31). *Reflux Mechanisms in Gerd : Analysis of the role of transient lower esophageal sphincter relaxations*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/11001>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/11001>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# SUM

## SUMMARY

J.W.A. Straathof, A.A.M. Masclee

Department of Gastroenterology-Hepatology  
Leiden University Medical Center, The Netherlands

---

*REFLUX MECHANISMS IN GERD:**Analysis of the role of transient lower esophageal sphincter relaxations.*

The studies described in this thesis have dealt with the role of transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESR) in gastroesophageal reflux disease (GERD). TLESR and other mechanisms of acid reflux have been studied in healthy volunteers, in patients with GERD and patients after antireflux surgery. We have successfully triggered TLESR by meal ingestion and by gastric distension. Secondly, we have investigated the effect of the several gastrointestinal peptides and neuro, endo or paracrine transmitters on lower esophageal sphincter (LES) characteristics.

We have employed two manometry techniques: the waterperfused Dentsleeve and the solid-state sphinctrometer. The sphinctrometer has been used especially to study mechanisms of reflux under ambulatory conditions. In addition mechanisms of esophageal body clearance were studied under ambulatory conditions.

Available data on the role of TLESR in GERD have been reviewed in the introduction, *chapter 1*. The frequency of TLESR, mechanisms of triggering TLESR and mechanisms of inhibition of TLESR and the influence of neural control were discussed. Clinically relevant aspects were highlighted. The concept that reflux patients have more TLESRs per time interval is not uniformly accepted. Perhaps other factors that permit reflux during a TLESR are more relevant. The LES is regulated by both neural and hormonal mechanism but especially neural factors are relevant for TLESR triggering.

In *chapter 2* we described mechanisms of acid reflux in 114 patients with reflux disease. The results were compared with data of 30 healthy control subjects. Basal fasting frequency of TLESR was not significantly different between patients without or with esophagitis and controls (range 2.1 – 3.8 TLESR/h). However postprandially the frequency of TLESR increased significantly more in controls (2.8 to 6.1 TLESR/h) than in patients with severe esophagitis (2.1 to 3.3 TLESR/h). In the postprandial state GERD patients with low LES pressure had significantly less TLESR compared to controls and to patients with intermediate and high LES pressure. TLESR are the predominant mechanism of reflux in healthy subjects (82%). In patients with GERD the mechanism of reflux is dependent on LES pressure. In patients with GERD who have a high LES pressure the main mechanism of reflux is reflux during TLESR (72%). In patients with low LES pressure gastroesophageal reflux does occur during TLESR (34%) but the majority of reflux episodes occur during low/absent LES pressure. It is concluded that: in GERD patients, frequency of TLESR in the fasting state is not different from controls and postprandially the frequency even is significantly reduced. Secondly in GERD patients significantly more TLESR are associated with reflux. Third, in GERD patients TLESR are the major mechanism of reflux but subtypes of refluxers exist (TLESR dominant vs. LES incompetence). And fourth LES pressure and not hiatus hernia or endoscope grade of esophagitis determine the reflux mechanism.

Gastric distension is a potent trigger for TLESR. In *chapter 3* we studied the occurrence of TLESR, common cavities (indicator for gas gastroesophageal reflux) and belching after standardized acute gastric distention by air insufflation in control subjects, patients with GERD and patients after fundoplication. Gastric distension provokes TLESR



but does not differentiate patients with GERD (3.1 TLESR/20 min) from controls (3.5 TLESR/20 min). In patients after fundoplication the frequency of TLESR (1.8 TLESR/20 min) was significantly reduced. Common cavities occurred mainly during relaxations of the LES. The main mechanism permitting common cavities was a TLESR (50-60%). After antireflux surgery intragastric insufflation of air revealed impaired belching capacity in two-third of the patients while half of them have symptoms in daily life.

The barostat technique was used to study continuous gastric distensions (*chapter 4*). Distension of the proximal stomach increases the frequency of TLESRs (2.1-3.5 TLESR/15 min), but adaptation occurs already after 15 min. In the second 15 min period the frequency was comparable with the basal frequency. The frequency of TLESR during distension is related to pressure and wall tension rather than to intragastric balloon volume.

In *chapter 5* we have shown that gastrin-17 decreases LES pressure when infused at physiological postprandial plasma levels. Gastrin-17 did not influence the occurrence of TLESR. However, gastrin increased gastroesophageal reflux (20 vs. 55 reflux episodes) and increased the percentage of TLESR associated with reflux (20 vs. 61%).

In *chapter 6* we have shown that in healthy subjects under fasting condition, somatostatin does not affect LES pressure or TLESR frequency (2.1 vs. 3.3 TLESR/h). During somatostatin infusion no postprandial decrease in LES pressure occurred; on the contrary, LES pressure gradually increased. After the meal the frequency of TLESR increased (2.6 vs. 4.3 TLESR/h). Somatostatin prevented not only the postprandial reduction in LES pressure but also the postprandial increase in TLESR frequency.

Bombesin the mammalian counterpart of gastrin releasing peptide is known for the fact that it increases LES pressure in healthy subjects. In *chapter 7* we investigated the effect of bombesin not only on LES pressure but also on TLESR. In patients with GERD and patients after fundoplication bombesin also significantly increases LES pressure. An important finding was that during bombesin-elevated LES pressure complete LES relaxations (TLESR) still occurred. The frequency of TLESR was not influenced by bombesin neither under basal conditions nor after gastric distension with air.

We have studied the effect of intravenous L-arginine, a NO donor, on LES characteristics in *chapter 8*. Ingestion of a carbohydrate-high fat meal significantly increased the frequency of TLESR (2.7 to 4.5 TLESR/h). L-arginine administration resulted in increasing plasma levels of L-citrulline indicating increased nitric oxide (NO) production. Neither under fasting nor under postprandial conditions did L-arginine significantly influence LES pressure TLESR or esophageal motility.

In *chapter 9* the sphinctometer was compared with the waterperfused sleeve. LES pressure and LES relaxation measured by sleeve and sphinctometer showed identical patterns. However, output of the sphinctometer was significantly lower than output of the sleeve. In healthy subjects with normal LES pressure the sphinctometer registers TLESR with results comparable to sleeve recording. However when the LES pressure is low the true number of TLESR is underscored by the sphinctometer. Adjustment of the criteria for

sphinctometer pressure readings improved identification of TLESR. When these criteria were applied, over 90% of TLESR measured by the sleeve were also classified as TLESR. On the other hand, TLESRs were missed by sleeve recording, while clearly present on a sphinctometer recording. Therefore, the sleeve is no longer the golden standard for TLESR registration.

In *chapter 10* we studied LES characteristics in healthy subjects and patients with GERD by ambulatory sphinctometer recording. We showed circadian LES pressure profiles with elevated LES pressure during the supine or sleep period. The frequency of TLESR was increased after meal ingestion and decreased during the supine period. In healthy controls and patients with GERD, TLESR were registered as the main mechanism of reflux (71 vs. 51 %). We concluded that the sphinctometer as low weight equipment deserves more attention and should be considered in the evaluation of LES characteristics in ambulatory setting. However the sphinctometer is not the ideal instrument to determine absolute LES pressure.

In *chapter 11* mechanisms of esophageal acid clearance were studied in patients with GERD and healthy volunteers. During reflux episodes the frequency of peristaltic contractions and waves was significantly reduced in patients with severe acid reflux. But the number of contractions to clear the esophagus of acidic content was nearly identical in the four subgroups (range 3.0-3.6 contractions per reflux episode). The characteristics of esophageal contractions like amplitude and duration are not significantly different in patients with severe acid reflux compared to patients with reflux in the normal range.

In *chapter 12* we have investigated the effect of laparoscopic Nissen fundoplication on reflux mechanisms in a prospective study. Laparoscopic Nissen fundoplication significantly increases LES pressure (13 to 22 mmHg) and significantly reduces the rate of TLESR (fasting: 2.5 to 0.6 TLESR/h; postprandially: 4.0 to 1.3 TLESR/h). Laparoscopic Nissen fundoplication significantly reduced esophageal acid exposure and reduced mechanisms of reflux, however with preservation of postprandial LES characteristics.

**Table 1.** Factors that influence LES characteristics.

≡ denotes no significant effect; ↑ increase; ↓ decrease.

	TLESR frequency	LES pressure
Meal	↑	↓
Gastric distension	↑	(↓)
Fundoplication	↓	↑
Gastrin	≡	↓
Bombesin	≡	↑
Somatostatin	≡	≡
Somatostatin + meal	≡	↑
L-arginine (NO-precursor)	≡	≡
L-arginine + meal	≡	≡



## DISCUSSION

Aim of this thesis was to evaluate the role of TLESR in gastroesophageal reflux disease.

Meal ingestion increased the frequency of TLESR. Gastric distension plays an important role in this postprandial increase frequency of TLESR, since distension of the proximal stomach with air and distension with an intragastric bag both significantly increased the number of TLESR. Gastrointestinal peptides and neurotransmitters such as gastrin, somatostatin and bombesin and l-arginine did not influence TLESR frequency. However, these peptides did influence LES pressure. Gastrin decreased LES pressure at postprandial plasma levels, somatostatin inhibited the postprandial decrease of LES pressure and bombesin increased LES pressure. An intriguing finding was that during bombesin-elevated LES pressure, TLESR still occurred. These findings suggest that TLESR occur independent of LES pressure.

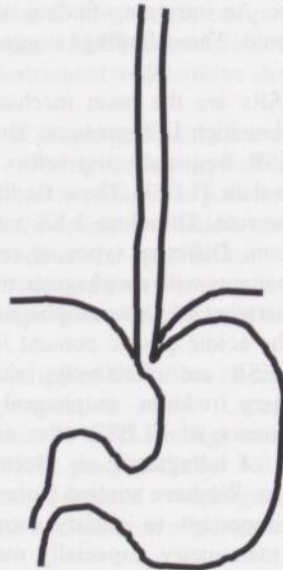
In healthy subjects TLESRs are the main mechanism of reflux as is the case in patients with GERD with normal or high LES pressure. But patients with low LES pressure have a significantly lower TLESR frequency and reflux in these patients predominantly occurs through mechanisms other than TLESR. These findings suggested that the mechanism of reflux is dependent on LES pressure. Therefore, LES pressure is an important predictor of reflux type and reflux mechanism. Different types of refluxers may exist: patients with TLESR predominant reflux and patients with esophagogastric junction incompetence.

The first choice in the treatment of gastroesophageal reflux is an anti-secretory drug like a proton pump inhibitor. The acidic gastric content is firmly affected, but esophageal motility is not influenced. TLESR are effectively inhibited by (laparoscopic Nissen) fundoplication. Antireflux surgery reduces esophageal acid exposure and decreases symptoms of GERD. The occurrence of TLESR after antireflux surgery is important to maintain the ability of belching of intragastric air. Secondly, inability of complete LES relaxation may result in dysphagia. We have studied patients with reflux disease before and after antireflux surgery. It is important to qualify esophageal motility before surgical intervention. Using esophageal manometry, especially measurement of LES pressure, the different types of refluxers can be identified. Customized care should be given to patients with GERD: medical therapy, surgical or endoscopic intervention.

Currently endoscopic antireflux procedures are performed more frequently. The first reports show mainly decrease in GERD symptoms and less dependency on proton pump inhibitor. The effect endoscopic antireflux procedures on LES characteristics, like TLESR and LES pressure has to be evaluated and compared with results of laparoscopic antireflux surgery.

Ambulatory monitoring of esophageal body motility shows only minor differences in amplitudes and duration of esophageal peristaltic contractions in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Detailed information during acid reflux episodes showed a decreased frequency of peristaltic contractions and waves in patients with severe gastroesophageal reflux to clear the esophagus of acidic content. Ambulatory registration using the sphinctometer showed circadian profiles of TLESR and LES pressure. During supine period TLESR frequency is lower compared to upright period. Measurement of esophageal and LES motility may therefore be helpful to study motility disorders and follow up of intervention like surgical or endoscopic antireflux procedures.

In conclusion: we have studied esophageal motility especially TLESR and LES pressure in healthy subjects, patients with GERD and patients after laparoscopic Nissen fundoplication. The investigations have resulted in better understanding of functions of the esophagus especially the esophagogastric junction as barrier for gastroesophageal reflux. TLESR are spontaneous relaxations of the LES, which can be triggered by gastric distention. TLESR can also be inhibited, but absence or a pronounced reduction of these complete LES relaxations may negatively affect the safety "valve function" of the LES, which is venting of excess air.



# 14

## SAMENVATTING

J.W.A. Straathof, A.A.M. Masclee

Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten  
Leids Universitair Medisch Centrum, Nederland



*REFLUX MECHANISMEN IN GASTRO-OESOFAGEALE REFLUX ZIEKTE:**Analyse van de rol van spontane onderste slokdarm sfincter relaxaties.*

Dit proefschrift beschrijft de rol van de transiente onderste slokdarm sfincter relaxaties (TLESR) in gastro-oesofageale refluxziekte. TLESR en andere mechanismen van zure reflux zijn bestudeerd in gezonde vrijwilligers en patiënten met refluxziekte en patiënten na anti-reflux chirurgie.

Wij hebben TLESRs succesvol gestimuleerd ten eerste met behulp van maaltijd innames en distensie van de proximale maag. Ten tweede hebben we het effect van enkele gastro-intestinale peptiden en neuro-, endo- of paracriene transmitters onderzocht op de onderste slokdarm sfincter karakteristieken.

Wij hebben gebruik gemaakt van twee manometrie technieken. De met water geperfundeerde Dentsleeve en de elektronische sphinctometer. De sphinctometer is speciaal gebruikt voor het bestuderen van mechanismen van reflux onder ambulante condities. Tevens hebben wij gekeken naar de peristaltische klaring van de tubulaire slokdarm onder ambulante condities.

Beschikbare data over de rol van de TLESR in refluxziekte zijn beschreven in de introductie, *hoofdstuk 1*. De frequentie van TLESR, mechanismen om TLESR te stimuleren dan wel mechanismen om TLESR te onderdrukken en de invloed van neurale controle werden bediscussieerd. Klinisch relevante aspecten zijn benadrukt. De hypothese dat refluxpatiënten meer TLESR per tijdseenheid hebben is niet universeel geaccepteerd. De onderste slokdarm sfincter wordt gereguleerd door zowel neurale als hormonale mechanismen maar vooral neurale factoren zijn belangrijk voor het stimuleren van TLESR.

In *hoofdstuk 2* beschreven we de mechanismen van zure reflux in 114 patiënten met refluxziekte. De resultaten zijn vergeleken met de data van 30 gezonde vrijwilligers. De basale, nuchtere frequentie van TLESR was niet significant verschillend tussen patiënten met of zonder reflux-oesofagitis in vergelijking met controle patiënte (range 2.1- 3.8 TLESR/h). Maar postprandiale frequentie van TLESRs nam significant toe in de controle groep (2.8 tot 6.1 TLESR/h) in vergelijking met patiënten met ernstige reflux-oesofagitis (2.1 tot 3.3 TLESR/uur). Na een maaltijd hebben patiënten met een refluxziekte met een lage sfincterdruk een significant lager aantal TLESRs in vergelijking met de controles en in vergelijking met patiënten met een gemiddelde en hoge onderste slokdarm sfincter rustdruk. TLESRs zijn de belangrijkste mechanismen van reflux in gezonde vrijwilligers (82%). In patiënte met refluxziekte is het mechanismen waarop reflux plaats vindt afhankelijk van de LES rustdruk. In patiënten met refluxziekte die een hoge onderste slokdarm sfincter rustdruk hebben is het belangrijkste mechanisme van reflux: TLESR (72%). In patiënten met een lage onderste slokdarm sfincter rustdruk treedt gastro-oesofagiale reflux ook op tijdens TLESR (34%). Maar het belangrijkste gedeelte van de reflux episodes vindt plaats tijdens een lage/afwezige rustdruk. Wij hebben daarmee geconcludeerd dat: in patiënte met refluxziekte de frequentie van transiente relaxaties onder nuchtere condities niet significant verschilt van de controle groep, en dat na de maaltijd de frequentie zelfs significant lager ligt.

Ten tweede zijn in patiënten met refluxziekte significant meer TLESR geassocieerd met reflux. Ten derde blijkt dat in patiënten met refluxziekte TLESRs de belangrijkste

mechanismen van reflux zijn waarbij twee subtypen van refluxers te onderscheiden zijn (TLESR dominant versus incompetente onderste slokdarmsfincter).

En ten vierde, de onderste slokdarm sfincterdruk en niet de hernia diafragmatica of de endoscopische graad van oesofagitis bepaald het reflux mechanisme.

Distensie van de proximale maag is een sterke stimulus voor TLESR. In *hoofdstuk 3* hebben we de aanwezigheid van TLESRs, "common cavities" (als indicator voor gastro-oesofageale reflux van gas) en het opboeren van lucht bestudeerd na een gestandaardiseerde acute rek van de proximale maag, met behulp van lucht insufflatie in een controle groep, patiënten met refluxziekte en patiënten na anti-refluxchirurgie. Distensie van de proximale maag kan TLESRs provoceren. Maar patiënte met refluxziekte (3.1 TLESR/20 min) verschillen niet van de controle groep (3.5 TLESR/20 min). In patiënten na anti-reflux chirurgie is de frequentie van TLESR (1.8 TLESR/20 min) significant lager. "Common cavities" trof men met name aan na relaties van onderste slokdarm sfincter. Het belangrijkste mechanisme waardoor common cavities ontstaan zijn TLESR (50-60%). Na anti-reflux chirurgie blijkt dat intergastische insufflatie van lucht een verstoorde capaciteit tot opboeren van lucht laat zien in twee-derde van de patiënten terwijl ongeveer de helft van hen symptomen heeft in het dagelijkse leven.

De barostat techniek is gebruikt om continue distenties van de proximale maag te bestuderen (*hoofdstuk 4*). Distensie van de proximale maag verhoogt de frequentie van transiente relaxaties (2.1-3.5 TLESR/15min). Er ontstaat echter een adaptatie na 15 minuten. In de tweede periode van 15 minuten is de frequentie te vergelijken met de basale periode. De frequentie van TLESRs gedurende de distensie van de proximale maag is gerelateerd aan de druk en de "wall tension" en niet zozeer aan het volume van de intergastrische balon.

In *hoofdstuk 5* laten we zien dat gastrine-17 de onderste slokdarm sfincter rustdruk doet verlagen wanneer het geïnfundeerd wordt in fysiologische hoeveelheden zoals gezien is bij postprandiale plasmaspiegels. Gastrine-17 had geen invloed op TLESRs alhoewel gastrine de gastro-oesofageale zure reflux deed toenemen (20 versus 55 reflux episodes). Tevens was het percentage van TLESRs geassocieerd met reflux toegenomen (20 versus 61%).

In *hoofdstuk 6* wordt beschreven dat somatostatine in de gezonde vrijwilligers, onder nuchtere omstandigheden, geen effect heeft op de onderste slokdarm sfincter rustdruk, nog op de TLESRs frequentie (2.1 versus 3.3 TLESR/uur). Gedurende een somatostatine infuus trad er geen daling van de onderste slokdarm sfincter rustdruk op zoals er normaal gesproken wel wordt gezien maar de onderste slokdarm sfincter druk nam langzaam toe. Na de maaltijd nam de frequentie TLESRs toe (2.6 versus 4.3 TLESR/uur). Somatostatine voorkwam echter niet alleen de postprandiale daling van onderste slokdarm sfincter rustdruk, maar ook de postprandiale toename van de TLESR frequentie.

Bombesine ofwel gastrine releasing peptide is bekend voor het feit dat het de onderste slokdarm sfincter rustdruk doet toenemen in gezonde vrijwilligers. In *hoofdstuk 7* hebben we het effect bestudeerd van bombesine op de onderste slokdarm sfincter rustdruk en op het effect TLESR. Bij patiënten met refluxziekte en patiënten na anti-refluxchirurgie gaf bombesine een significante toename van de onderste slokdarm sfincter rustdruk. Een



belangrijke bevinding was dat gedurende bombesine gestimuleerde condities van de onderste slokdarm sfincter complete sfincter relaxaties (TLESRs) nog steeds konden plaats vinden. De frequentie van TLESRs werd niet beïnvloed door bombesine niet onder nuchtere condities en nog na distensie van de proximale maag met lucht.

Wij hebben het effect van intraveneus L-arginine bestudeerd in een NO-donor op de karakteristieken van de onderste slokdarm sfincter in *hoofdstuk 8*. Inname van een koolhydraat-, vetrijke maaltijd doet de frequentie van TLESRs significant toenemen (2.7 tot 4.5 TLESR/uur). Intraveneuze L-arginine toediening resulteert in een toename van de plasmaspiegels van L-citrulline welke een indicator is voor een toegenomen NO- productie. L-arginine had geen significante invloed op de onderste slokdarm sfincter rustdruk, de TLESR of motiliteit van de tubulaire slokdarm zowel onder nuchtere als postprandiale condities.

In *hoofdstuk 9* is de sphinctometer vergeleken met de water-geperfundeerde sleeve. Onderste slokdarm sfincter rustdruk en sfincter relaxaties gemeten door de sleeve en sphinctometer vertoonden identieke patronen. Wel blijkt dat de sphinctometer output significant lager is dan de output van de sleeve. In gezonde vrijwilligers met een normale onderste slokdarm sfincter rustdruk registreert de sphinctometer TLESRs met vergelijkbare resultaten in vergelijking met de sleeve. Echter wanneer de onderste slokdarm sfincter rustdruk laag is blijkt dat het werkelijke aantal TLESRs wordt onderschat door de sphinctometer. Wanneer de criteria voor sphinctometer worden aangepast resulteert dit in een verbetering van de herkenning van TLESRs. Met deze nieuwe criteria blijkt dat meer dan 90% van de TLESRs die met de sleeve worden herkend ook kunnen worden geclassificeerd met de sphinctometer. Aan de andere kant werden TLESRs ook gemist door de sleeve registratie terwijl ze duidelijk zichtbaar waren op de sphinctometer-registratie. Daarom lijkt het dat de sleeve niet langer aangehouden kan worden als de gouden standaard voor TLESR registratie.

In *hoofdstuk 10* bestuderen we de karakteristieken van de onderste slokdarm sfincter in gezonde vrijwilligers en patiënten met refluxziekte gedurende ambulante registratie met de sphinctometer. We laten zien dat er een dag-, nachtritme van de onderste slokdarm sfincter rustdruk bestaat met verhoogde rustdruk gedurende de liggende ofwel slaaperperiode. De frequentie van TLESRs is toegenomen na de maaltijd en afgenomen gedurende de periode in liggende positie. In gezonde vrijwilligers en patiënten met refluxziekte werden TLESRs herkend als de belangrijkste mechanismen van de reflux (71 versus 51 %). Wij konden concluderen dat de sphinctometer als lichtgewicht manometrie registratie apparaat meer aandacht verdient en een rol kan spelen in de evaluatie van onderste slokdarm sfincter karakteristieken met name onder ambulante omstandigheden. Hoewel wel aangemerkt dient te worden dat de sphinctometer niet het ideale instrument is om absolute onderste slokdarm sfincter drukken te meten.

In *hoofdstuk 11* zijn in patiënten met refluxziekte en in gezonde vrijwilligers de mechanismen van peristaltische klaring van zure reflux door de tubulaire slokdarm bestudeerd. Tijdens een reflux episode is de frequentie van peristaltische contracties en contractiegolven significant verlaagd in patiënten met ernstige zure reflux. Het aantal contracties dat benodigd is om de tubulaire slokdarm te klaren van haar zure inhoud was bijna gelijk in alle vier subgroepen



(range 3.0-3.6 contracties per reflux episode). De karakteristieken van de tubulaire slokdarmcontracties, zoals amplitude en duur van de contracties, zijn niet significant verschillend in patiënten met ernstige zure reflux in vergelijking met patiënten met reflux in de normale hoeveelheid.

In hoofdstuk 12 hebben we effect van laparoscopische Nissen fundoplicatie bestudeerd op de reflux mechanisme in een prospectieve studie. De laparoscopische Nissen fundoplicatie verhoogt significant de onderste slokdarm sfincter rustdruk (13-22 mmHg) en reduceert significant de frequentie van TLESRs (nuchter: 2.5 tot 0.6 TLESR/uur; postprandiaal: 4.0 tot 1.3 TLESR/uur). De laparoscopische Nissen fundoplicatie vermindert significant de blootstelling van de slokdarm aan zuur en reduceert de mechanismen van reflux. Echter de belangrijkste karakteristieken van de onderste slokdarm sfincter blijven na de maaltijd bestaan.

**Tabel 1.** Factoren van invloed op de karakteristieken van de onderste slokdarm sfincter.  
 ≡ Er is geen significant effect; ↑ toename; ↓ afname

	TLESR frequentie	Onderste slokdarm sfincter rustdruk
Maaltijd	↑	↓
Distensie van de maag	↑	(↓)
Fundoplicatie	↓	↑
Gastrine	≡	↓
Bombesine	≡	↑
Somatostatine	≡	≡
Somatostatine + maaltijd	≡	↑
L-arginine (NO-precursor)	≡	≡
L-arginine + maaltijd	≡	≡

## DISCUSSIE

Het doel van dit proefschrift was om de rol van de TLESR te bestuderen in gastro-oesofageale refluxziekte.

Inname van een maaltijd doet de frequentie van TLESRs toenemen. Distensie van de proximale maag speelt een belangrijke rol in deze postprandiale toename van de frequentie van TLESR, omdat distensie van het proximale maag met lucht en distensie met een intergastrische ballon beide een significante toename geven van het aantal TLESRs.

Gastro-intestinale peptiden en neurotransmitters zoals gastrine, somatostatine, bombesine en en L-arginine hebben geen invloed op de frequentie van TLESRs. Echter deze peptiden konden wel de onderste slokdarm sfincter rustdruk beïnvloeden. Intraveneuze toediening van gastrine verlaagde de sfincterdruk bij postprandiale plasmaspiegels. Somatostatine onderdrukte de postprandiale afname van onderste slokdarm sfincter rustdruk en bombesine geeft een toename van onderste slokdarm sfincter rustdruk. Een belangrijke bevinding was dat gedurende een bombesine gestimuleerde verhoogde onderste slokdarm sfincter drukken TLESR nog steeds kunnen plaats vinden. Deze vindingen suggereren dat TLESRs onafhankelijk van onderste slokdarm sfincter rustdruk ontstaan.

In de gezonde vrijwilligers blijkt dat TLESRs de belangrijkste mechanismen van reflux zijn zoals dat ook het geval is in patiënten met refluxziekte met een normale of hoog normale onderste slokdarm sfincter rustdruk. Maar bij patiënten met een lage rustdruk is de frequentie van TLESR significant lager en zure reflux blijkt in deze patiënten met name door andere mechanismen dan TLESRs op te treden. Deze bevindingen suggereren dat de mechanismen van de reflux afhankelijk zijn van de onderste slokdarm sfincter rustdruk. Daarom is de onderste slokdarm sfincter rustdruk een belangrijke indicator voor het refluxtype en de reflux mechanismen. Verschillende typen refluxers lijken te bestaan, patiënten met reflux gedurende TLESR en patiënten met een incompetente gastro-oesofageale overgang.

Het middel van keuze in de behandeling van gastro-oesofageale reflux is een maagzuurremmend geneesmiddel zoals de protonpompremmer. De zure maaginhoud is hierbij in belangrijke mate beïnvloed. Echter de slokdarm motiliteit is niet beïnvloed. TLESRs zijn door anti-reflux chirurgie (laparoscopische Nissen fundoplicatie) effectief onderdrukt. Anti-reflux chirurgie vermindert de blootstelling van zuur aan de slokdarm en vermindert het aantal symptomen van refluxziekten. Het optreden van TLESR na anti-refluxchirurgie is belangrijk voor het behoud van de mogelijkheid tot het opboeren van intergastrische opgehoopte lucht. Ten tweede zou de onmogelijkheid tot complete relaxatie van de onderste slokdarm sfincter kunnen resulteren in dysfagie. We hebben patiënten met reflux bestudeerd voor en na anti-refluxchirurgie. Het is belangrijk om de motiliteit van de tubulaire slokdarm te meten voor een chirurgische behandeling. Met het gebruik maken van slokdarm manometrie met name door het meten van de slokdarm rustdruk is het mogelijk om verschillende types refluxers te onderscheiden. Maatwerk kan op deze manier aan patiënten met refluxziekten worden gegeven. Enerzijds voor medicamenteuze therapie, anderzijds chirurgische of endoscopische interventies. Momenteel worden endoscopische anti-reflux procedures vaker uitgevoerd. De eerste rapportages laten zien dat reflux symptomen afnemen en dat er minder afhankelijkheid is van een protonpompremmer. Het effect van de endoscopische anti-refluxprocedure op de onderste slokdarm sfincter karakteristieken zoals



TLESRs en sfincter rustdruk moet worden geëvalueerd en vergeleken worden met de resultaten van de laparoscopische anti-refluxchirurgie.

Ambulante meting van de motiliteit van de tubulaire slokdarm laat alleen maar geringe verschillen zien in amplitude en duur van de peristaltische slokdarmcontracties bij patiënten met ernstige refluxziekten zien. Gedetailleerde informatie tijdens een zure reflux episode toont een afname van de frequentie van peristaltische contracties en contractiegolven in patiënten met ernstige reflux om de slokdarm te klaren van zure inhoud. Met het gebruik maken van de sphinctometer tijdens ambulante registratie is er een dag-, nachtritme te zien van zowel de TLESR en onderste slokdarm sfincter rustdruk. Gedurende een liggende nachtelijke periode is de TLESR frequentie lager in vergelijking met de periode overdag. Het meten van de slokdarm en de onderste slokdarm sfincter motiliteit is behulpzaam in het bestuderen van motiliteitsstoornissen en de gevolgen van interventies zoals chirurgische of endoscopische antireflux procedures.

In conclusie: we hebben de motiliteit van de slokdarm bestudeerd met name TLESR en onderste slokdarm sfincter rustdruk in gezonde controles, patiënten met refluxziekte en patiënten na laparoscopische Nissen fundoplicatie. De onderzoeken hebben geresulteerd in een betere kennis over de functie van de slokdarm, de gastro-oesofageale overgang als barrière voor gastro-oesofageale reflux. TLESR zijn spontane relaxaties van de onderste slokdarm sfincter welke kunnen worden gestimuleerd door distensie van de proximale maag. TLESR kunnen worden onderdrukt, maar afwezigheid of ernstige onderdrukking van deze complete relaxaties kunnen de veiligheidsklep-functie van de onderste slokdarm sfincter negatief beïnvloeden. Dit is het opboeren van overtollige intergastrische lucht.



De afsluitende hoofdstukken van de monografie behandelen de praktische aspecten van de implementatie van de aanpak. Het eerste hoofdstuk beschrijft de rol van de organisatie en de belanghebbenden bij de implementatie. Het tweede hoofdstuk beschrijft de rol van de werkvloer en de belanghebbenden bij de implementatie. Het derde hoofdstuk beschrijft de rol van de samenleving en de belanghebbenden bij de implementatie. Het vierde hoofdstuk beschrijft de rol van de overheid en de belanghebbenden bij de implementatie. Het vijfde hoofdstuk beschrijft de rol van de media en de belanghebbenden bij de implementatie. Het zesde hoofdstuk beschrijft de rol van de wetenschap en de belanghebbenden bij de implementatie. Het zevende hoofdstuk beschrijft de rol van de kunst en de belanghebbenden bij de implementatie. Het achtste hoofdstuk beschrijft de rol van de literatuur en de belanghebbenden bij de implementatie. Het negende hoofdstuk beschrijft de rol van de muziek en de belanghebbenden bij de implementatie. Het tiende hoofdstuk beschrijft de rol van de film en de belanghebbenden bij de implementatie. Het elfde hoofdstuk beschrijft de rol van de televisie en de belanghebbenden bij de implementatie. Het twaalfde hoofdstuk beschrijft de rol van de internet en de belanghebbenden bij de implementatie. Het dertiende hoofdstuk beschrijft de rol van de sociale media en de belanghebbenden bij de implementatie. Het veertiende hoofdstuk beschrijft de rol van de kunstmatige intelligentie en de belanghebbenden bij de implementatie. Het vijftiende hoofdstuk beschrijft de rol van de big data en de belanghebbenden bij de implementatie. Het zestiende hoofdstuk beschrijft de rol van de cloud computing en de belanghebbenden bij de implementatie. Het zeventiende hoofdstuk beschrijft de rol van de cyberveiligheid en de belanghebbenden bij de implementatie. Het achttiende hoofdstuk beschrijft de rol van de digitale identiteit en de belanghebbenden bij de implementatie. Het negentiende hoofdstuk beschrijft de rol van de digitale rechten en de belanghebbenden bij de implementatie. Het twintigste hoofdstuk beschrijft de rol van de digitale economie en de belanghebbenden bij de implementatie. Het eenentwintigste hoofdstuk beschrijft de rol van de digitale samenleving en de belanghebbenden bij de implementatie. Het dertigste hoofdstuk beschrijft de rol van de digitale toekomst en de belanghebbenden bij de implementatie.

Het laatste hoofdstuk is de afsluitende conclusie van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste bevindingen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste conclusies van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste aanbevelingen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste implicaties van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste toekomstperspectieven van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste uitdagingen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste kansen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste risico's van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste succesfactoren van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste foutfactoren van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste leerlessen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste inspiratie van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste motivering van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste dankbetuigingen van de afsluitende hoofdstukken. Het beschrijft de belangrijkste afsluitende woorden van de afsluitende hoofdstukken.