

Effecten van mediators en neuropeptiden op trilharen van de menselijke bovenste luchtwegen

P.J. Schuil

Het mucociliaire transport in de luchtwegen is een essentieel afweermecanisme. Bij afwijkingen in trilhaarfunctie of mucusproductie kan het transport verstoord raken. Dit kan vervolgens aanleiding geven tot luchtweginfecties. Tevens kunnen symptomen van bijvoorbeeld allergie of hyperreactiviteit versterkt worden. Van patiënten met een allergische rhinitis is bekend, dat het mucociliaire transport verminderd kan zijn. In de allergische reactie wordt een aantal mediators in het slijmvlies vrijgemaakt, die voor deze vermindering verantwoordelijk kunnen zijn. Bij patiënten met hyperreactiviteit (niet-allergische rhinitis) is de concentratie van een aantal neuropeptiden in het luchtwegepitheel verhoogd.

In het onderzoek is nagegaan of, en in hoeverre, een aantal mediators en neuropeptiden een direct effect kan uitoefenen op de activiteit van trilharen van de bovenste luchtwegen. De gebruikte mediators waren histamine, leukotrine C₄ (LTC₄), prostaglandine D₂ (PGD₂) en E₂ (PGE₂). De onderzochte neuropeptiden waren substance P (SP) en calcitonine gene-related peptide (CGRP). Met behulp van een gecomputeriseerde foto-elektrische registratiemethode werd *in vitro* de trilhaarslagfrequentie (ciliary beat frequency, CBF) bepaald, alsook de eventuele verandering van deze CBF onder invloed van genoemde mediators en neuropeptiden. De CBF kan beschouwd worden als een belangrijke parameter van de ciliaire activiteit. Er werd gebruik gemaakt van trilhaardragend epitheel van adenoid, kort na adenotomie. Dit materiaal vertoonde gedurende enige uren na adenotomie een constante fysiologische CBF.

Het bleek dat histamine, LTC₄ en PGD₂ – in toenemende concentraties – geen significant effect op de CBF teweegbrachten. Voor PGE₂ daarentegen werd een dosis-afhankelijke toename van de CBF gevonden, met een maximum van 37%. Geen van

de onderzochte mediators toonde een direct negatief effect op de CBF *in vitro*. Een verminderd mucociliair transport lijkt dan ook niet veroorzaakt te worden door een directe invloed van deze mediators op de trilhaaractiviteit. Andere mechanismen spelen hierbij mogelijk wel een rol. De gevonden stimulerende invloed van PGE₂ op de CBF kan een rol spelen bij een verbetering van het mucociliair transport *in vivo*.

SP gaf een kleine afname van de CBF te zien. Ook werd het effect van SP in combinatie met thiorphan onderzocht. Thiorphan is een stof die een enzym dat SP afbreekt (neutral endopeptidase) blokkeert. In dit experiment kon geen effect op de CBF worden aangetoond. Het lijkt dan ook niet waarschijnlijk, dat SP het mucociliaire transport in de menselijke bovenste luchtwegen verandert door een direct effect op de trilhaarslag. CGRP bleek een significante dosis-afhankelijke stimulatie te bewerkstelligen, met een maximum van 23%. Aangezien CGRP ook mucussecretie stimuleert, zou deze stof beschouwd kunnen worden als een promotor van het mucociliaire transport.

In de experimenten beschreven in dit proefschrift werd gebruik gemaakt van een *in vitro* techniek. Daarnaast komen er op dit moment methoden beschikbaar om trilhaaractiviteit *in vivo* te bepalen bij menselijke proefpersonen. Zodra ook op deze wijze farmacologische invloeden goed bestudeerd kunnen worden, is het mogelijk de resultaten van *in vitro* en *in vivo* onderzoek te combineren en aldus een beter inzicht te verkrijgen in de fysiologie van de trilhaarslag.



Academisch Ziekenhuis, afd. KNO,
Postbus 85500, 3508 GA Utrecht
Dr. P.J. Schuil, KNO-arts

Samenvatting van het proefschrift: "Effects of mediators and neuropeptides on human upper respiratory cilia"

P.J. Schuil

Verdedigd op 13 december 1994 te Utrecht.

Promotor: prof.dr.E.H. Huizing

Co-promotor: dr.K. Graamans