

Eetstoornissen

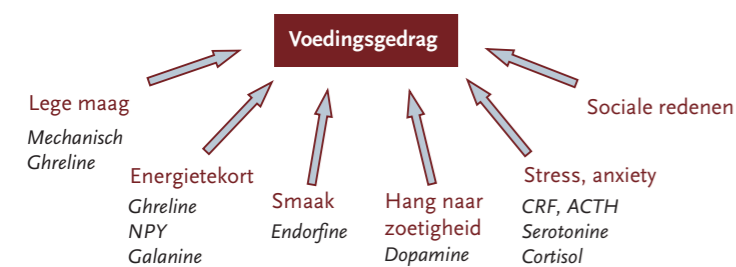
Uiting van een stoornis op het niveau van de darm-hersenverbinding

Leo Pruijboom

Eetstoornissen, zoals anorexia en obesitas, komen steeds vaker voor. In 1980 had slechts zes procent van de mannen en acht procent van de vrouwen last van overgewicht. De huidige cijfers tonen aan dat vijfenvijftig procent van de totale volwassen bevolking leidt aan overgewicht [1]. Voeding en het eten op zich, waren vroeger een noodzaak. Vandaag de dag is er zo'n overvloed aan voeding, dat eten vaak een verslaving is geworden [2]. Naast de versterking op hersenniveau (neuromatrix) is in het algemeen een versterking op het niveau van maag en darmen waarneembaar. Tal van factoren kunnen hiertoe bijdragen, zoals smaakmanipulaties van de voedingsindustrie, teveel fastfood, stress, roken en te weinig beweging. Dit artikel gaat in op de factoren (biochemisch en natuurkundig) die van invloed zijn op het menselijke voedingsgedrag.

Bij dieren wordt het eetgedrag vooral bepaald door een fysiologisch tekort aan energiebronnen (bijvoorbeeld vetopslag) of juist een overschot aan energie. Het is een regulering die via neurohormonale controlemechanismen verloopt. Als ratten bijvoorbeeld gedurende een aantal weken geforceerd teveel eten krijgen, dan neemt het lichaamsgewicht toe. Als de dieren na een aantal weken weer zelf bepalen hoeveel ze eten, dan eten ze minder totdat het lichaamsgewicht weer terug is naar normaal. Andersom gebeurt hetzelfde, als ratten worden uitgehongerd dan verliezen ze gewicht. Op het moment dat ze weer eten, eten ze meer dan normaal tot het verloren gewicht weer is teruggewonnen [3]. Voedingsgedrag bij mensen is een complex proces (afbeelding 1). Factoren die van invloed zijn op het menselijke voedingsgedrag zijn onder andere het eten om sociale redenen, het toevoegen van eetlustopwekkende smaakstoffen en het zich 'gelukkig' eten. De neurotransmitters serotonine en dopamine zorgen voor het gevoel van algeheel welbevinden en plezier.

Stoornissen binnen deze werking kunnen aanleiding zijn voor chronische triestheid, depressie en anxiety (gevoelens van onrust en angst). Serotonine is een eetlustremmende substantie die vrijgemaakt wordt door de inname van voeding [4]. Een tekort aan serotonine geeft een gevoel van anxiety dat (kortdurend) gesust kan worden door eten.



Afbeelding 1. Factoren die het voedingsgedrag bij mensen bepalen.

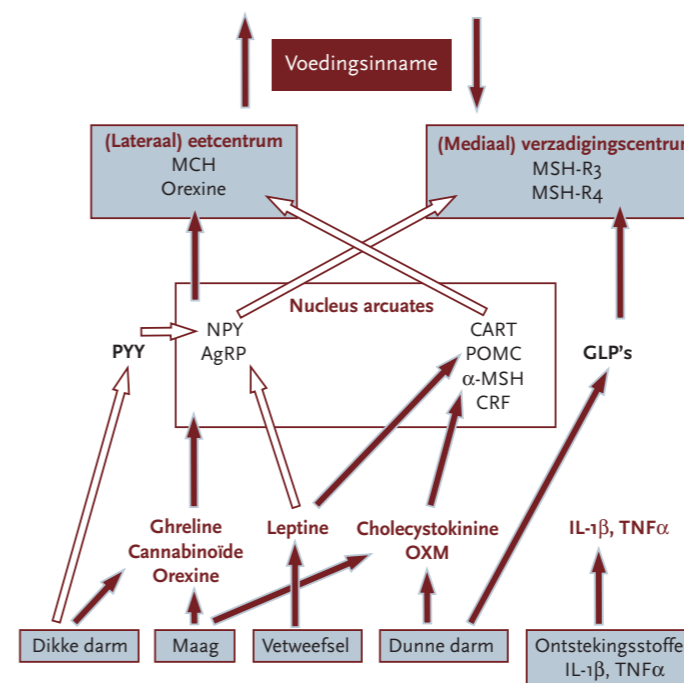
Bepaalde smaakstoffen, en dan vooral zoetigheid, verhogen de gevoeligheid voor dopamine en produceren daardoor een gelukkig gevoel. Een tekort aan dopamine kan dan ook een hang naar zoetigheid uitlokken, die kan eindigen in een syndroom van suikerverslaving [5]. Vetten, en dan vooral triglyceriden en arachidonzuur, hebben zo hun eigen invloed op voedingsgedrag in het algemeen en vetzucht (obesiteit en hang naar vet) in het bijzonder. Uit deze vetzuren worden namelijk een groot aantal (verslavende) cannabinoïden geproduceerd [6]. Deze stoffen kunnen, net als dopamine, een sensatie van 'prettig voelen' bewerkstelligen. Cannabinoïdreceptoren zijn 'low threshold' receptoren. Dit betekent dat zij snel adapteren. Door dit adaptatieproces zijn steeds meer cannabinoïden nodig om hetzelfde gelukzalige gevoel te kunnen bewerkstelligen. Hang naar vetten die endogene cannabinoïden produceren, is dan het gevolg (fastfood-syndroom).

“Hang naar vetten die endogene cannabinoïden produceren is het gevolg.”

Het zou zo moeten zijn, dat ook de mens zijn voedingsgedrag vanuit energienoodzaak reguleert. Zoals uit bovenstaande blijkt, is niets minder het geval, al zijn bij mensen dezelfde controlemechanismen nog aanwezig (vooral op hersenniveau). Bij kinderen onder de vijf jaar is het controlemechanisme nog enigszins intact, waardoor het lichaamsgewicht in het algemeen redelijk normaal blijft. Tijdens het ouder worden beginnen andere processen de overhand te nemen. Lekker eten is belangrijker dan eten, eten wordt steeds meer een sociale bezigheid, de smaakpapillen raken gewend aan zoet, gifstoffen beschadigen bepaalde neuronen in het zenuwstelsel van het maagdarmkanaal (Enteric Nervous System, ENS). Er wordt op tijd gegeten en niet op honger, het verzadigingsgevoel wordt niet meer geregistreerd en men wordt dik. Stoornissen in het voedingsgedrag, gekenmerkt door verlies van het honger- en verzadigingsgevoel, hebben een groot aantal gevolgen voor de gezondheid van de mens.

Honger en verzadiging

Hongergevoel ontstaat in de neuromatrix. Dat gebeurt via de productie van orexigene (eetlustopwekkende) stoffen in het maag-darmkanaal en via een aantal andere stoffen die het voedingscentrum in de laterale hypothalamus stimuleren [1]. Verzadiging en anorexia blijken vooral met functies van een ander deel van de hypothalamus (ventromediaal) te maken te hebben. Die functies lopen via de productie van anorexigene stoffen. Daarbij moet onderscheid gemaakt worden tussen 'meal to meal' (cholecystokinine) eetlust en voedingsgedrag op langere termijn (leptine). De orexigene en anorexigene stoffen worden geproduceerd in de maag, de darm en delen van de hypothalamus (nucleus arcuatus en paraventriculaire nucleus). Orexigene stoffen hebben effect op het voedingscentrum in de hypothalamus. Anorexigene stoffen oefenen hun werking uit op het verzadigingscentrum van de hypothalamus (afbeelding 2). Hoeveel van deze stoffen wordt geproduceerd, hangt van meerdere factoren af, zoals de omvang van de maaltijd, het type macronutriënt, de tijd tussen de maaltijden, de mate van distensie van het maag-darmkanaal, de aanwezigheid van eventuele ontstekingsstoffen, alcoholgebruik en stress.



Afbeelding 2. De interactie tussen orexigene en anorexigene stoffen en hun invloed op respectievelijk het eetcentrum en verzadigingscentrum van de hypothalamus. De rode pijl geeft een stimulerende werking aan, de witte pijl een remmende werking.

Ook de toestand van de sensorische neuronen van het Enteric Nervous System en de mate waarin zij zich aan kunnen passen, speelt een rol bij de productie van de orexigene en anorexigene stoffen. De communicatie tussen het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel, specifiek de hypothalamus, vindt plaats via low threshold sensorische (vagale) neuronen van het Enteric Nervous System [7]. De sensorische neuronen informeren de neuromatrix over de fysiologische (normale) situatie van het maag-darmkanaal.

Voedingsgedrag

Als de fysiologische informatie de hypothalamus bereikt, dan worden daar orexigene (NPY) en/of anorexigene (PYY) stoffen gevormd, die zorgen voor het bewuste honger- c.q. verzadigingsgevoel (tabel 1). Buiten het creëren van het honger- of verzadigingsgevoel hebben orexigene en anorexigene stoffen een regulerende functie op een groot aantal (vitale) processen in het menselijk lichaam:

- Bescherming van zowel het maagslijmvlies als het darmepitheelweefsel [1, 8]
- Productie van groeihormoon en nerve growth factor [9]
- Regulatie van de productie van spijsverteringsenzymen [1]
- Regulatie van de werking van de schildklier [2]
- Regulatie van de productie van voortplantingshormonen
- Regulatie van de productie van endorfinen
- Regulatie van het voedingsgedrag >>

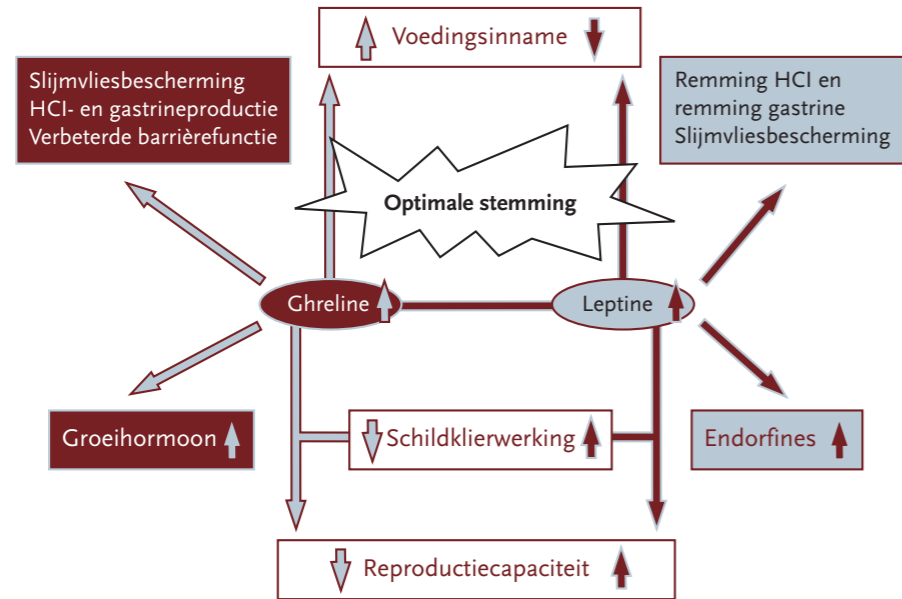
Orexigene (eetlustopwekkende) substanties en hun bronorgaan

- Ghreline (maag, dikke darm)
- Orexine (maag, darm)
- Neuropeptide Y (NPY, hypothalamische nucleus arcuatus)
- Cannabinoïde agonist (darm)
- Melanin Concentrating Hormone (MCH)
- Agouti Related Peptide (AgRP, hypothalamische nucleus arcuatus)
- Alcohol, kleine hoeveelheden

Anorexigene (verzadigingsgevoel) substanties en hun bronorgaan

- Leptine (vetweefsel)
- Cholecystokinine (maag, darm)
- Peptide YY (PYY) (maag, darm)
- Oxyntomodulin (OXM) (maag, darm)
- Glucagon-gelijkende peptiden (GLP's, darm)
- Pro-Opio-Melano-Cortine (POMC, hypothalamische nucleus arcuatus)
- Alpha Melanocyte Stimulating Hormone (a-MSH, hypothalamische nucleus arcuatus)
- Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART, hypothalamische nucleus arcuatus)
- Pro-inflammatoire cytokinen, Tumor Necrose Factor alpha (TNF α , IL-1b)
- Corticotropin Releasing Factor (CRF, hypothalamus)
- Serotonine

Tabel 1. Orexigene en anorexigene substanties en hun bronorgaan.



A

productie van groeihormoon en endorfines en de schildklierwerking.

Vooraf tussen ghreline en leptine blijkt een unieke interactie te bestaan (afbeelding 3) [5]. Deze interactie zorgt voor lange termijn-voedingsgedrag en lange termijnregulatie van de genoemde vitale processen. Obese mensen met een hoog percentage aan abdominaal vet produceren tot tien keer zoveel leptine dan niet obese mensen. Dit overschot aan leptine veroorzaakt adaptatie van leptine-receptoren in de hypothalamus, waardoor het verzadigingsgevoel niet of te laat optreedt. De stoornissen binnen de genoemde ghreline-leptine-interactie, de adaptatie voor leptine en het teveel aan leptine verklaren deels het feit dat obese mensen te veel en te vaak eten. Regulatie van de interactie zorgt ervoor dat ze minder vaak eten en dat het hongergevoel afneemt met minimaal dertig procent [10].

“Obese mensen met een hoog percentage aan abdominaal vet produceren tot en met tien keer zoveel leptine als niet obese mensen.”

Darm-hersenverbinding

De communicatie tussen het maag-darmkanaal en bepaalde delen van de hersenen (en vice versa) wordt de darm-hersenverbinding genoemd (gut-brain connection) [11, 12]. Belangrijke delen van die verbinding zijn:

- sensorische vagale neuronen binnen het Enteric Nervous System (afferenten), die de normale situatie registreren
- de uitvoerende neuronen (efferenten) van de sympaticus (nervus splanchnicus) en de parasympaticus (nervus vagus)
- de pijnneuromatrix (bladzijde 30), waarbinnen specifiek de hypothalamus

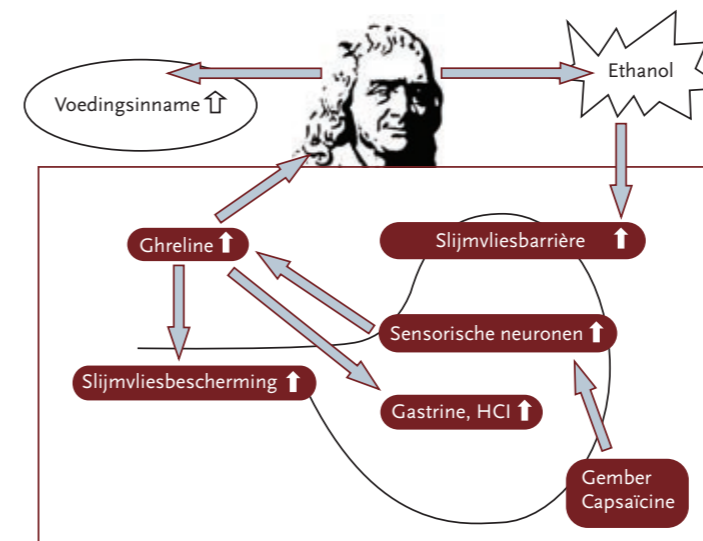
Stoornissen binnen de functie van één of meerdere delen van de darm-hersenverbinding kunnen oorzaak zijn van een groot aantal aandoeningen [2]:

- anorexia nervosa
- boulimia
- obesitas
- fibromyalgie
- chronisch vermoeidheidssyndroom
- depressie
- psychiatrische aandoeningen

Uit onderzoek blijkt dat gastro-intestinale klachten en vele psychiatrische aandoeningen het gevolg kunnen zijn van dezelfde stoornis binnen de neuromatrix [13, 14, 15]. De stoornis kan ontstaan in het verloop van het leven en door een verkeerde programmering aan het begin van het leven. Vroegtijdige scheiding van moeder en kind, tezamen met fysiek, psychisch en/of seksueel misbruik, programmeren het sterkst voor hypergevoeligheid van de neuromatrix. De nu hypergevoelige neuromatrix reageert overmatig op soms zelfs fysiologische (normale) informatie. Deze informatie wordt dan geregistreerd als bedreigend waardoor de neuromatrix pijn en pathologie kan ‘produceren’.

Alarm in de neuromatrix

Eén van de belangrijkste redenen voor overactiviteit van de neuromatrix is ‘afwezigheid van een orgaan’ (bijvoorbeeld fantoompijn na amputatie). Als de neuromatrix een inwendig (visceraal) orgaan fysiologisch ‘niet kan vinden’, krijgt pathologische informatie de overhand. Visceraal focussen is het gevolg. Dit gebeurt als de sensorische parasympatische neuronen geen informatie meer (kunnen) transporteren naar de neuromatrix. Geen informatie betekent voor de neuromatrix afwezigheid van het aangedane orgaan. Het lichaam (de neuromatrix) reageert door spontaan pijnsignalen uit te zenden [2].



Afbeelding 4. De functie van ghreline met betrekking tot de voedingsinname, bescherming van de maag en de invloed van ethanol, gember en capsaïcine op ghrelinewerking.

Een groot aantal factoren, zoals tabak, schadelijke kleurstoffen, overmatig eten, ontstekingsstoffen en stress, kunnen bijdragen aan het adapteren, atrofiëren en zelfs verdwijnen van de sensorische neuronen. Hierdoor vermindert de hoeveelheid fysiologische (normale) informatie die de neuromatrix ontvangt, terwijl pathologische (abnormale, dreiging) informatie binnen blijft komen via ‘high threshold’ neuronen van de sympaticus (nervus splanchnicus). De overmaat aan pathologische informatie brengt de neuromatrix in een alarmstatus [1]. Het gevolg is een overreactie die aanleiding kan zijn voor:

- vasoconstrictie van de bloedvaten in de maag-darmwand
- waardoor (ernstige) trofische veranderingen van die wand
- waardoor kans op hyperpermeabiliteit (leaky gut)
- en een sterke dysbiose
- en verminderde gevoeligheid voor signaalstoffen, waardoor eetstoornissen (waaronder ‘cyclic vomiting syndrome’)

“Als de neuromatrix een inwendig orgaan fysiologisch ‘niet kan vinden’, krijgt pathologische informatie de overhand.”

Samenvattend kan gesteld worden dat eetstoornissen worden veroorzaakt door het synergistisch optreden van de volgende factoren:

1. Geprogrammeerde overgevoeligheid van de neuromatrix binnen de affectieve-motivationale component. Een stoornis die vaak vroeg in het leven optreedt door vroege scheiding van de moeder of misbruik. Plastische (dus langdurige) veranderingen binnen de zich ontwikkelende neuromatrix zijn dan het gevolg.
2. Schade danwel adaptatie van de ‘low threshold’ sensorische neuronen binnen het Enteric Nervous System, waardoor de neuromatrix verminderd wordt ingelicht over de normale situatie van het maag-darmkanaal. Abnormale (dreiging) informatie krijgt daardoor te allen tijde de overhand, al is deze informatie minimaal.

3. Een luxerende (ontwrichtende) factor. Deze factor kan variëren van een grote operatie (bij operatiestress komen vele pro-inflammatoire cytokinen vrij), een ondraaglijke pijnperiode tot en met psychische traumata en zelfbeeldstoornissen.

Behandeling

Behandeling van een persoon met een eetstoornis zal te allen tijde gebaseerd moeten zijn op een multifactoriële diagnose. Protocolair te beschouwen behandeldoelen zijn reprogrammatie van de neuromatrix en herstel van de gevoeligheid van de ‘low threshold’ neuronen voor orexigene en anorexigene signaalstoffen [5].

Gevoeligheid kan (voor een deel) teruggewonnen worden door het gebruik van gember, niet-toxische hoeveelheden capsaïcine en een heel matige hoeveelheid alcohol (afbeelding 4). Gember, samen met capsaïcine, regeneert de neuronengevoeligheid, terwijl kleine hoeveelheden ethanol de ghreline-productie stimuleert. >>

Neurologisch gebied	Transmitter	Kenmerk	Specifieke substantie
Hypothalamus	Corticotrophin Releasing Factor (CRF)	Controle	Curcuma longa (curcumine)
Hypofyse	Proopio-melanocortine	Hyperasie Tevredenheid	Hydrastis canadensis (berbe-)
Bijnierschors	Cortisol	Agressiviteit	Ribes nigrum
Amandelkern (amygdala)	CRF	Negativiteit Angst	Curcumine, EPA
Hippocampus	GABA	Geheugen Angst	Valeriaan
Nuclei raphe	Serotonine	Algeheel welbevinden Slaap Peristaltiek	Hypericum perforatum
Substantia nigra	Dopamine	Plezier Besluitvaardigheid	Agnus castus
Locus coeruleus	Noradrenaline	Uitdaging Arousal	Tyrosine

Tabel 3. De verschillende gebieden van de neuromatrix, hun belangrijkste neurotransmitter in verband met pijn, het kenmerk van hun functie binnen het menselijk gedrag en de substanties waarmee het betreffende gebied beïnvloed kan worden.

Honger is dan het gevolg zonder misselijkheidsgevoel, omdat ghreline tevens zorgt voor versnelde afbraak van voedingsmiddelen in de maag. De uitrekking van de maag vermindert en de uitrekking die optreedt wordt bewust en op tijd waargenomen (verzadigingsgevoel versus overvol gevoel). De reflex tot overgeven wordt zo voorkomen. Vermindering van de overgevoeligheid van de neuromatrix voor 'dreiging' kan voor een deel worden bewerkstelligd door het gebruik van therapeutische hoeveelheden omega-3-vetzuren. Hierdoor wordt de membraan van het neuron vloeibaarder en daarmee is het neuron toleranter tegen stress.

“Gevoeligheid kan (voor een deel) teruggewonnen worden door het gebruik van gember, capsäicine en een matige hoeveelheid alcohol”

Dit is een algemene interventie voor het totale centrale zenuwstelsel. Specifieke interventies (neurologische gebieden) kunnen worden uitgevoerd met behulp van natuurlijke stoffen die specifiek effect hebben op het orgaan en/of gebied (tabel 3) [5]. De aard van de ontwrichtende factoren bepaalt de eventueel andere interventies zoals psychotherapie, bewegingstherapie en pijnbestrijding.

Conclusie

Bij mensen die lijden aan eetstoornissen zoals anorexia nervosa, obesitas en boulimia, is regelmatig sprake van een stoornis binnen de functie van de darm-hersenverbinding. In het algemeen is er sprake van een (geprogrammeerde) overgevoeligheid van de neuromatrix, fixatie op de inwendige organen en adaptatie/atrofie van de vagale sensorische neuronen binnen het Enteric Nervous System. Voeding en voedingsgedrag, samen met psychische en ontstekingsstressoren, leiden tot een stoornis binnen de darm-hersenverbinding, met eetstoornissen als mogelijk gevolg.

“Herstel lijkt mogelijk met behulp van een aantal natuurlijke stoffen zoals curcumine, omega-3-vetzuren, gember en capsäicine.”

Mensen die lijden aan eetstoornissen, worden vaak behandeld met psychotherapie en antidepressiva. De onderzoeken die geciteerd worden in dit artikel, pleiten voor een multifactoriële aanpak. Daarbij staat herstel van de functie van de darm-hersenverbinding voorop. Herstel lijkt mogelijk met behulp van een aantal natuurlijke stoffen zoals curcumine, omega-3-vetzuren, gember en capsäicine. Meer onderzoek op dit gebied is gewenst. <<

Verklaring afkortingen

ACTH:	Adrenocortico Tropic Hormone
AgRP:	Agouti Related Peptide
a-MSH:	alpha Melanocyte Stimulating Hormone
CART:	Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript
CRF:	Corticotrophin Releasing Factor
ENS:	Enteric Nervous System
GLP's:	Glucagon Like Peptiden
HCl:	Hydrochloric acid
IL-1b:	Interleukin-1 beta
MCH:	Melanin Concentrating Hormone
MSH-R3, 4:	MSH receptor 3 and 4
NPY:	Neuropeptide Y
OXM:	Oxyntomoduline
POMC:	Pro-Opio-Melano-Cortine
PYY:	Peptide YY
TNF-a:	Tumornecrose Factor alpha

Referenties

1. Konturek P.C., Brzozowski T., Burnat G., et al. Role of Brain-Gut axis in healing of gastric ulcers. *J. of Phys. And Pharm* 2004, 55, 1, 179-192
2. Oudenhove L., Demyttenaere K. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2004, Vol 18, no4, 663-680
3. Stricker E.M. Hyperphagia. *New England Journal of Medicine* 1978; 298, 1010 - 1016
4. Schwartz M.W., Woods SC, Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404, 661-671
5. Pruimboom L. De neuromatrix, nascholing Van Nature 2004, seminar hart-en vaat-ziekten, Van Nature 2005, masterclass Oncologie binnen de PNI, Van Nature 2004
6. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews* 2003, april
7. Mertz H.R. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterology Clinics of North America* 2003; 32(2), 463-476
8. Garlicki J. Cholecystokinin receptors and vagal nerves in control of food intake in rats. *Am J Physiol* 1990; 258, E40-45
9. De Ambrogi M., Volpe S., Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptide hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9, 217-224
10. Peeters T.L. Central and peripheral mechanisms bij which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54(S), 95-103
11. Kopelman P.G., Grace C. New Thoughts on Managing Obesity. *Gut* 2004; 53, 1044-1053
12. Mayer E.A. The Neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47(6), 861-869
13. Budavari A.L., Olden KW. Psychological aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology Clinics of North America* 2003; 32, 463-476
14. Stern J.M. Psychiatry, psychotherapy and gastroenterology - bringing it all together. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 17(2), 175-184
15. Mayer E.A., Naliboff B.D., Chang L. Basic pathophysiologic mechanisms in irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases* 2001; 19(3), 212-218