

SAMENVATTING

De laatste jaren hebben vele belangrijke studies ons begrip over de rol van de darm, c.q. het microbioom vergroot. Het gedrag en de gezondheid van de mens hangen af van veel meer aspecten dan alleen de menselijke weefsels. Vele andere organismen leven in en op ons, variërend van een microbioom, bestaand uit een bacterioom, een viroom en een fungoom, via cellen van onze moeder in onze hersenen tot en met neuro-parasieten die niet alleen onze gezondheid voor een groot deel bepalen, maar ook, zoals voorheen al genoemd, het menselijk gedrag. Terwijl een term zoals 'leaky gut' 10 jaar geleden nog beschouwd werd als een term gebruikt door charlatans, leveren deze woorden 202 hits op in pubmed in 2017. De darm-microbiom-hersen (DMH) communicatie is bidirectioneel en verloopt via immunologische, neuro-endocrinologische, neurale en metabole mechanismen. Een belangrijke rol wordt hierbij gespeeld door de nervus vagus die zowel verantwoordelijk is voor het signaleren van gezondheid als pathologie naar de hersenen, terwijl de hersenen hun status quo via onder andere vagale signalisatie aan de darm doorgeven. Het is daarbij langzamerhand duidelijk geworden dat stoornissen van de DMH-as geassocieerd zijn met aandoeningen zoals depressie, een spastisch colon, anxiety syndroom, overgewicht, anorexia nervosa, metabool syndroom, diabetes type II, autisme, ADHD, Parkinson en zelfs amyloïd lateraal sclerose (ALS). Niet alleen komt er steeds meer inzicht in de communicatie tussen de darm (met inbegrip van de mond) en de hersenen, maar ook in de cocktail van risicofactoren die de DMH-as negatief kunnen beïnvloeden. Belangrijke risicofactoren zijn psycho-emotionele stress, waarbij stress vroeg in het leven extra impact heeft, de dagelijkse voeding, het slaappgedrag, het gebruik van medicijnen (in het bijzonder antibiotica), het zittende leven en een tekort aan lichaamsbeweging. Een belangrijk aspect van een gestoorde functie van de DMH-as is het feit dat dit geregeld leidt tot een systemische ontsteking en een neuro-inflammatie, waarbij deze ook indirect door de systemische ontsteking kan worden veroorzaakt. Interventies die de DMH-as kunnen reguleren zijn dan ook dringend gewenst en deze interventies moeten:

- 1. Veilig zijn*
- 2. De verschillende werkingsmechanismen beïnvloeden*
- 3. Veranderingen bewerkstelligen die geconsolideerd kunnen worden.*

DMH-
COMMUNICATIE
IS
DIRECTIONEEL



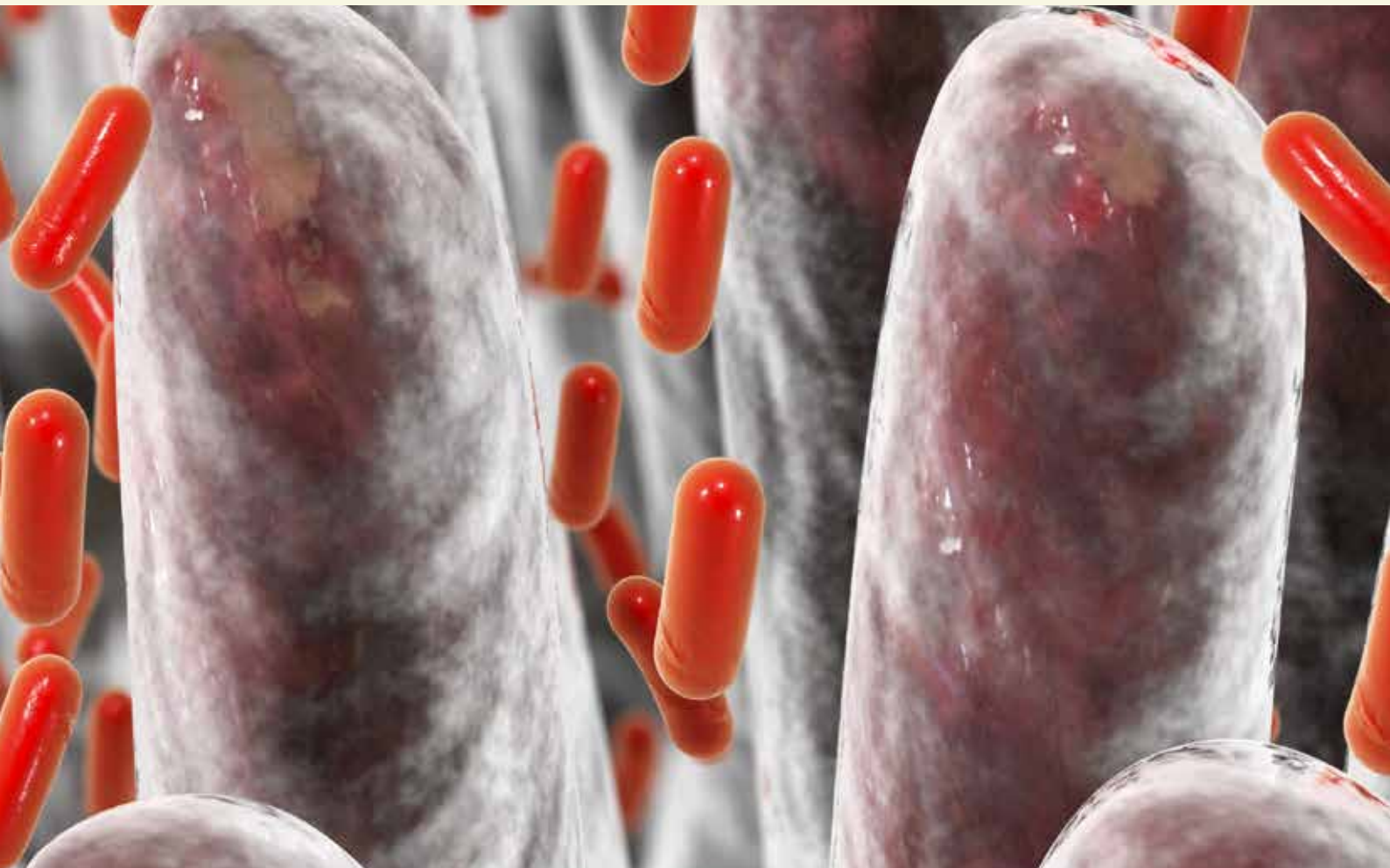
Leo Pruimboom is wetenschappelijk directeur van Natura Foundation en grondlegger van de klinische PNI. Hij is gepromoveerd op het conflict tussen het 'selfish brain' en het 'selfish immune system'.

De darm-microbioom-hersen as

'You will be assimilated. Resistance is futile'

THE BORG, STAR TREK: THE NEXT GENERATION

Analyse van het gedrag van de mens stelt de wetenschap vaak voor grote vragen. Waarom heeft die persoon een gevoeligheid voor de ontwikkeling van een depressie, terwijl in haar familie depressie iets onbekends is? Hoe komt het dat de ene helft van een eeneiige tweeling steeds overal pijn heeft en het andere lid overgewichtig is en neigt naar diabetes type 2? Vragen die niet makkelijk te beantwoorden zijn, daar de gegeven voorbeelden niet direct een genetische achtergrond doen vermoeden. Dit artikel beschrijft de huidige wetenschappelijke stand van zaken over de kennis van de mens als superorganisme.



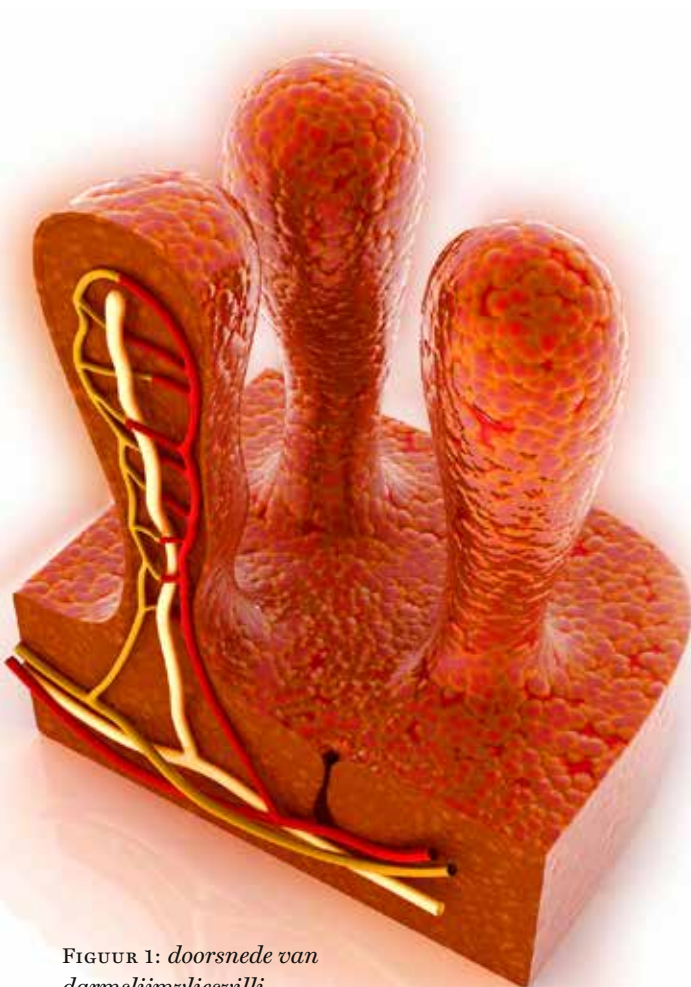
Associatie stoornissen DMH-as en o.a. depressie en autisme

Een **superorganisme** is een levend wezen dat bestaat uit verschillende entiteiten met ieder elk een eigen genoom en fenotype (*lees gedrag*) die zowel symbiotisch als conflictief samen kunnen leven (*Kramer 2015*). Minimaal zes entiteiten bepalen ons gedrag (*tabel 1, Kramer 2015*). Eén van die entiteiten is de aanwezigheid van cellen van de moeder in de hersenen van vooral haar zoon (*Bogaert 2011*). Dit zijn meestal immuuncellen die via de navelstreng van de moeder naar het kind zijn ‘verhuisd’ en een ‘plaatsje’ gevonden hebben in de hersenen van het kind. Deze cellen zijn bij 12% van alle kinderen (*vooral jongens*) met autisme gevonden en zouden een verklaring kunnen geven voor de ontwikkeling van autisme. De immuuncellen van de moeder neigen tot het aanvallen van eiwitten die door het Y-chromosoom (*dus van de vader*) gecodeerd worden. Tot nu toe zijn er vier van die eiwitten gevonden die erg gevoelig zijn voor de aanval van antilichamen die geproduceerd kunnen worden door de immuuncellen van de moeder (*Braunschweig 2013*). Een andere entiteit die het gedrag bij de mens sterk kan beïnvloeden is de aanwezigheid van zogenaamde neuromicrobiën, waarvan toxoplasmosis, veroorzaakt door toxoplasma gondii, het best

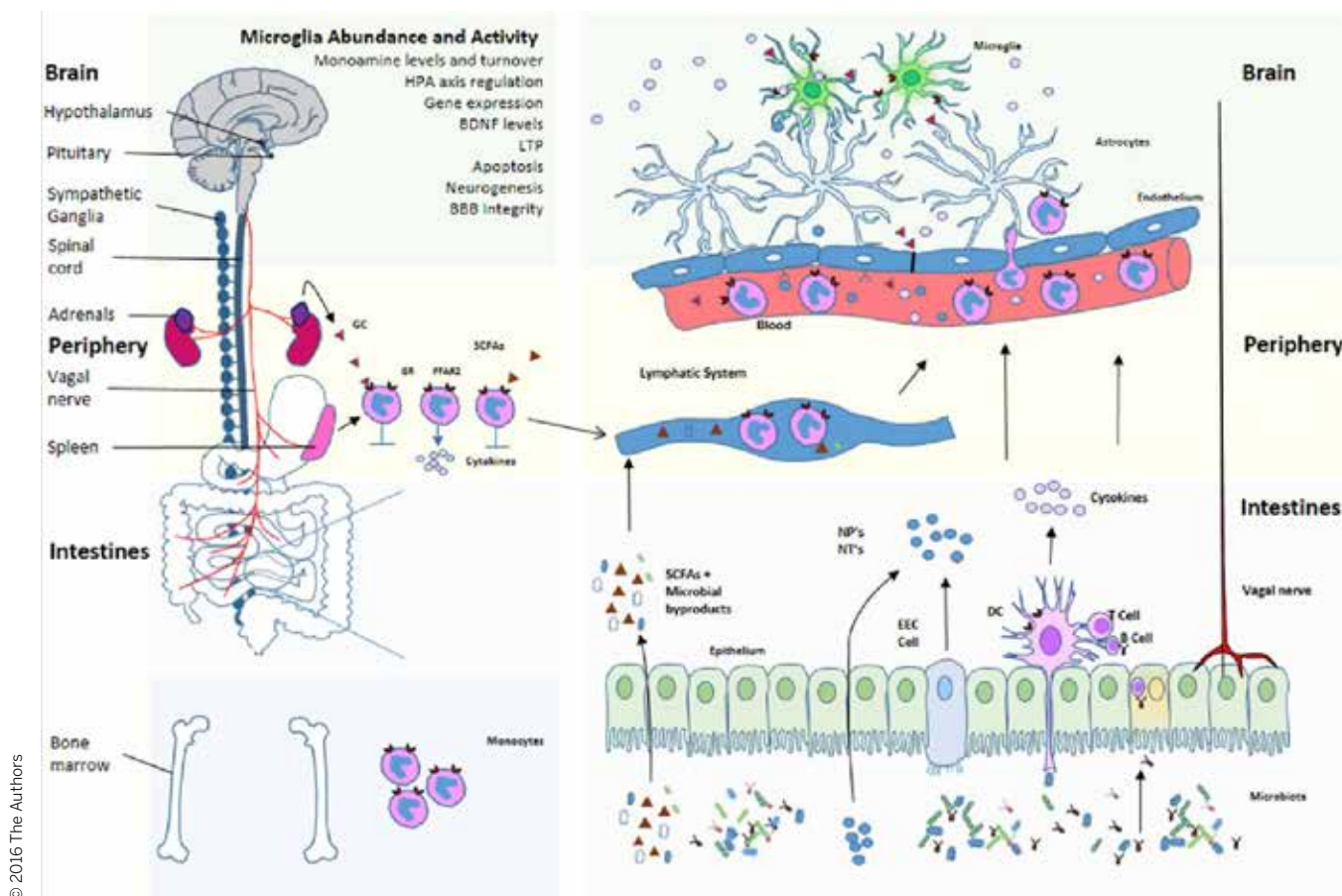
onderzocht is (*Finsterer 2013*). De manier waarop mensen met toxoplasma gondii (*TG*) worden besmet lijkt op een science fiction film. *TG* besmet als eerste de darmen van ratten, waar *TG* zichzelf niet kan voortplanten (*Flear 2013*). De besmette rat ontwikkelt vervolgens een gedrag dat het best beschreven kan worden als ‘verliefdheid’ van de rat op de geur van de urine van een kat (*Flear 2013*). De besmette rat komt op deze manier in de buurt van een katachtige en wordt vervolgens opgegeten. In de nu besmette kat kan *TG* zich probleemloos voortplanten en het gedrag van de kat beïnvloeden. Deze gaat nu ‘kopjes’ geven aan haar/zijn menselijke medebewoner/woonster die vervolgens ook besmet raakt. *TG* infiltreert daarna de hersenen van de gastheer/vrouw wat kan leiden tot anatomische en functionele veranderingen. Bij mensen heeft men laten zien dat de infectie geassocieerd is met een grotere kans op het krijgen van ongelukken op het werk en in het verkeer, depressie, zelfmoord, veranderingen van de persoonlijkheid en verschillende mentale en neurologische ziektebeelden waaronder bipolaire depressie en obsessieve-compulsieve disorders (*Hsu 2014*). Onderzoek van Prandovszky (*Prandovszky 2011*) heeft verder aangetoond dat mensen die besmet zijn met *TG* meer roekeloos gedrag vertonen, vaak schizofreen gedrag ontwikkelen en dat deze veranderingen waarschijnlijk worden veroorzaakt door een zeven keer verhoogde productie van dopamine in de besmette hersenen (*Prandovszky 2011*). Een derde entiteit met een grote invloed op het gedrag en de gezondheid van de mens is het microbioom dat zich niet alleen in de darm bevindt, maar ook op de huid, in de longen en alle andere slijmvliezen. Langzamerhand wordt het duidelijk dat dit microbioom via de DMH-as de mens ‘helpt’ en ‘zichzelf helpt’ om allerlei stress-momenten te kunnen overleven.

Een goed voorbeeld hiervan is de manier waarop dieren (*waaronder de mens*) en hun microbioom samen verantwoordelijk zijn voor het zich aanpassen aan temperatuurveranderingen. Acute en chronische koude zorgen voor een significante verandering van het microbioom en de structuur van de darm en beide veranderingen zijn verantwoordelijk voor het ‘opwarmen’ van de gastheer/vrouw (*Zietak 2016*).

Muizen die een dag en vier weken blootgesteld werden aan een temperatuur van gemiddeld 12 graden Celsius vertoonden een verschuiving van de darmflora richting een toename van Adlercreutzia, Mogibacteriaceae, Ruminococcaceae, en Desulfovibrio en vermindering van Bacilli Erysipelotrichaceae; bacteriestammen en de aanwezigheid van deze stammen zijn respectievelijk geassocieerd met slankheid en overgewicht (*Zietak 2016*). Het anti-overgewicht effect lijkt gebaseerd te zijn op een vermeerdering van de hoeveelheid bruin vet (*thermoregulatief*), verbetering van de insuline gevoeligheid en tegelijkertijd een verandering van de structuur van de darm, waardoor voedingsopname vergemakkelijkt wordt (*Chevalier 2015*). De vergrote absorptiecapaciteit van de darm is geassocieerd met vermindering van Akkermansia



FIGUUR 1: doorsnede van darm-slijmvliesvilli



© 2016 The Authors

FIGUUR 2: Schematische weergave van de verbinding tussen het brein en de darm (Rea2016)

muciniphilia in de darm (Chevalier 2015). De afname van Akkermansia muciniphilia en de vergroting van het absorptie-oppervlak is een voordeel om meer energie op te kunnen nemen uit de darm tijdens acute en semi-acute koude prikkels (begin van de winter), maar kan juist negatief werken bij langdurige koude periodes en vooral wanneer voeding chronisch aanwezig is (Hippel 2014). Onderzoek laat zien dat een hogere aanwezigheid van Akkermansia muciniphilia in de darm beschermt tegen overgewicht bij mensen met een Westerse levensstijl (hoogcalorisch en weinig beweging) via betere glucose homeostase, regulatie van het vetmetabolisme en optimalisatie van de lichaamscompositie (spier>vet, Shen 2016, Dao 2015).

De darm-microbiom-hersen-darm as (DMHD)

De darm-hersen-darm as communicatie verloopt via immunologische, metabole, neuro-endocriene en neurale wegen waarbij vooral het microbiom verantwoordelijk lijkt te zijn voor de invloed van de darmen op de hersenen (Gacias 2016). Bacteriën in de darm produceren een groot aantal vetzuren die mogelijk het gedrag en de gezondheid van de gastheer/vrouw vooral via de parasympaticus beïnvloeden. Een belangrijke factor voor de ontwikkeling van een negatieve invloed van de DMHD via een gestoorde flora is het verlies aan diversiteit (Dinan

2017). Juist dit verlies is geassocieerd met vele DMDH-as geïnduceerde aandoeningen zoals autisme, ADHD en Parkinson (Buffington 2016, Fang 2016, Fiorentino 2016, Klingelhofer 2015).

De DMDH-as speelt verder een belangrijke rol binnen het in stand houden van de stresstolerantie van de gastheer/vrouw en het gevaar voor een systemische ontsteking en neuro-inflammatie (Rea 2016). Het is aangetoond dat psychologische stressfactoren zoals afwezigheid van moeder, sociale afweer, unescapable stress, akoestische stress en overbevolking de darmflora significant beïnvloedt (Rea 2016, Sherwin 2016). Onderzoek naar het gebruik van microbiom transplantatie van gezonde dieren/mensen naar zieke dieren/mensen laat zien dat het transplantaat in staat kan zijn om de zieke status te verbeteren, in dit geval met betrekking tot behandeling en preventie van depressie (Kelly 2016). Andere mogelijkheden om te laten zien dat de DMDH-as vooral door het microbiom wordt gereguleerd is het gebruik van antibiotica en pre- en probiotica. Het gebruik van een specifiek antibioticum kan stress-geïnduceerde neuro-inflammatie voorkomen (Rea 2016), maar ook juist veroorzaken en pijnsyndromen uitlokken, al is dit laatste gemeten bij mannelijke ratten (O'Mahony 2014). Het gebruik van pre- en probiotica is geassocieerd met multiple effecten op gedrag en gezond-

TABEL 1: De verschillende entiteiten die samen met de menselijke delen het humane superorganisme vormen (Kramer 2015).

Entiteit	Assimilatie met humane componenten	Waarschijnlijkheid van aanwezigheid	Interactieperiode	Samenhangende fysiologische veranderingen	Samenhangende gedragsveranderingen
Brein (hersenen) microben	Incompleet (wederzijdse beïnvloeding maar wel scheidbaar)	Toxoplasma gondii: 10%-70% wereldwijd, afhankelijk van de leeftijd	Mogelijk levenslang	Afbraak van tryptofaan en toename van dopamine door Toxoplasma gondii:	Toxoplasma gondii roekeloos gedrag, depressie, bipolaire en obsessieve dwangneuroses, schizofrenie
Darmmicroben	Incompleet (wederzijdse beïnvloeding maar wel scheidbaar)	100% voor sommige stammen	Levenslang voor sommige stammen	Voor sommige stammen: toename van GABA en andere neuroactieve substanties, cortisol afname	Voor sommige stammen: verbetering van depressieve en neurotische klachten (angst)
Exogene virussen	Incompleet (wederzijdse beïnvloeding maar wel scheidbaar)	Cytomegalievirus (60-90% in de VS, afhankelijk van de leeftijd)	Mogelijk levenslang	Interactie met genen van de gastheer	Maternale cytomegalie: schizofrenie bij dragers van een veelvoorkomende genetische variant
Endogene virussen	Compleet voor viraal DNA ingebed in ons eigen DNA	100% voor viraal DNA ingebed in ons eigen DNA	Levenslang voor viraal DNA ingebed in ons eigen DNA	Indien gereactiveerd door veelvoorkomende pathogenen: neuroinflammatie	Indien gereactiveerd door veelvoorkomende pathogenen: bipolaire stoornis, schizofrenie
Lichaamsvreemde (niet-eigen) humane cellen	compleet	Embryonale en foetale mannelijke cellen in het brein van de moeder of de vrouwelijke tweeling (63%-100%)	Mogelijk levenslang	Maternale antilichamen verstoren de ontwikkeling van de foetale hersenen	Aandoeningen die met maternale antilichamen samenhangen zoals autisme of dyslexie
Genomische imprinting	compleet	100%	Levenslang	Dysregulatie; verschillende symptomen van overgroei of ondergroei	Dysregulatie: autisme of met psychose gepaard gaande stoornissen

heid zowel bij proefdieren als de mens. Ait-Belgnaoui (*Ait-Belgnaoui 2014*) liet zien dat het gebruik van probiotica, bestaand uit *Lactobacillus helveticus* en *Bifidobacterium longum*, muizen beschermt tegen pathologische activiteit van de hersenen veroorzaakt door chronische stress. Behandeling met *Lactobacillus reuteri* verhoogt de productie van oxytocine en pro sociaal gedrag in proefdieren met afwijkend gedrag via herstel van synaptische overgangen in meerdere delen van de hersenen (*Buffington 2016*).

Stoornissen van de DMHD-as en mogelijke interventies

De besproken data in dit artikel geven aan dat de DMHD-as een grote invloed kan hebben op de gezondheid van de mens en dat vooral de afname van de diversiteit van het microbioom verantwoordelijk lijkt te zijn voor stoornissen binnen de as, al kan het ook zijn dat de afwezigheid van bepaalde bacteriën de belangrijkste factor is. Het is opvallend dat in een onderzoek bij vissen naar het gebruik van een grote voedselvariatie de darmbacterie diversiteit afnam (*Bolnick 2014*). Dit is niet bij voorbaat negatief en misschien wel in tegendeel. De microbiën van de vissen die gevarieerd aten waren geen specialisten, maar juist generalisten die beter om kunnen gaan met veranderende omstandigheden in de darm en daarmee de gastheer/vrouw (*Bolnick 2014*).

Verschiedende studies laten zien dat voedselvariatie een gezondheid verbeterend effect heeft. Masset et al. (*Masset 2015*) liet zien dat een hoge voedselvariatie geassocieerd

is met een 39% en 26% reductie van de kans om te overlijden aan een cardiovasculaire aandoening en algemene doodsoorzaken. Verder kan een hoge voedselvariatie in een periode van zes weken de kans op overgewicht sterk doen afnemen (*Ajdani 2013*).

Het lijkt verder belangrijk om te zorgen voor de aanwezigheid van voldoende gezondheid bevorderende microbiën zoals verschillende *Lactobacillus* stammen (*Lactobacillus reuteri*), bifidus bacteriën (*Bifidus infantis*), maar ook minder bekende stammen zoals *Faecalibacterium prausnitzii*, een bacterie met anti-inflammatoire werking (*Colon 2015*).

Het gebruik van prebiotica is een andere mogelijkheid om de functie van de DMHD-as te herstellen. Eigen onderzoek toonde aan dat het gebruik van 7,5 gram inuline bij mensen die leden aan het frailty syndroom zowel de handkracht als het niveau van uitputting verbeterde, vergeleken met een placebogroep (*Buiges 2016*).

Conclusie

Samenvattend kan gesteld worden dat de DMHD-as een belangrijke rol speelt binnen de gezondheid en het gedrag van de mens. Regulatie van de as kan beschouwd worden als een belangrijk onderdeel van de behandeling van mensen die lijden aan chronische ziektebeelden zoals depressie, de ziekte van Crohn, het metabool syndroom en vele andere aandoeningen. Het juist gebruiken van pre- en probiotica, het vergroten van de voedselvariatie en de vermindering van het gebruik van antibiotica zijn basis- >



interventies om het microbioom te herstellen en daarmee een positieve invloed uit te oefenen op de functie van de DMHD-as. Andere interventies, zoals het gebruik van een hoge dosis vitamine C (*El-Mowafy 2014*) en lactoferrine bij bijvoorbeeld mensen die lijden aan een recidiverende Candida infectie (*Bandara 2017*) zijn veelbelovend door het feit dat deze stoffen invloed uitoefenen op een proces dat quorum sensing heet. Quorum sensing is de capaciteit van microben om met elkaar te kunnen communiceren via chemische stoffen (*Whitehead 2001*). Bacteriën veranderen hun fenotype (*gedrag*) alleen maar als er voldoende medestanders zijn en de frequentie van de aanwezigheid wordt bepaald door de hoeveelheid chemicaliën die geproduceerd worden (*Smith 2016*). Remming van quorum sensing stoffen voorkomt de pathologische verandering van een groot aantal 'normale' bewoners van de menselijke darm en andere slijmvliezen en vitamine C en lactoferrine lijken daartoe in staat te zijn. Onze groep is bezig met onderzoek naar het gebruik van een groep enzymen die door algen geproduceerd worden met een sterke remming op de productie van quorum sensing moleculen die verantwoordelijk kunnen zijn voor de overgroei van pathogene

microben bij ziekten zoals longontstekingen, gebaseerd op recentelijk onderzoek naar de werking van algen-enzymen op de spijsvertering, verandering van de darmflora en zelfs infecties binnen het watermilieu (*Nguyen 2017*).

www.naturafoundation.nl

BRONVERMELDING

- Kramer, P. & Bressan, P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci* 10, 464-481 (2015)
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., et al. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One* 6, e23866 (2011)
- Rea, K., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 4, 23-33 (2016).
- Sherwin, E., Sandhu, K. V., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs* 30, 1019-1041 (2016).
- Zita, M., Kovatcheva-Datchary, P., Markiewicz, L. H., Ståhlman, M., et al. Altered Microbiota Contributes to Reduced Diet-Induced Obesity upon Cold Exposure. *Cell Metab* 23, 1216-1223 (2016).

De volledige bronvermelding van dit artikel vindt u op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel.