

'HET SEROTONERGE SYSTEEM IS
ESSENTIEEL VOOR DE EMOTIONELE
ACTIVITEIT EN STOORNISSEN VAN DIT
SYSTEEM ZIJN STERK GEASSOCIEERD MET
DEPRESSIE EN NEURODEGENERATIE'



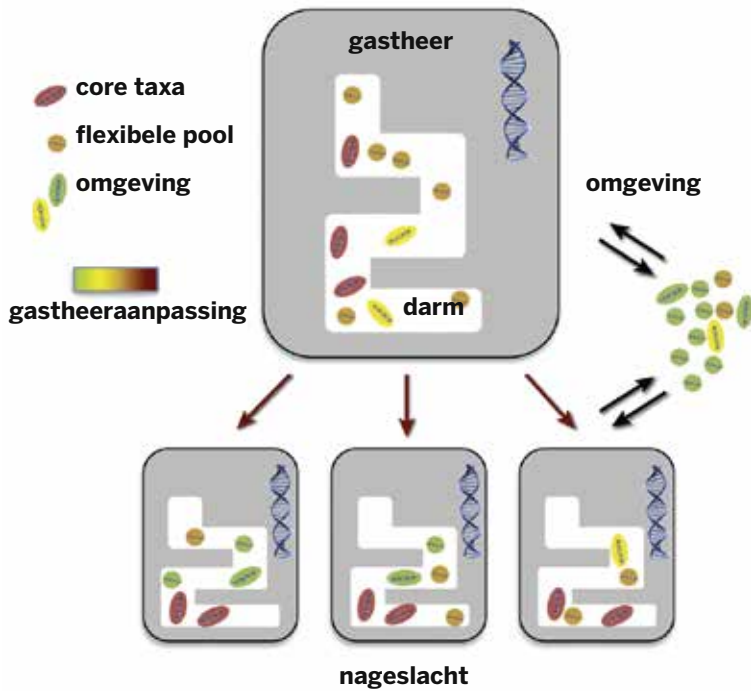
Leo Pruimboom is wetenschappelijk directeur van Natura Foundation en grondlegger van de klinische PNI. Hij is gepromoveerd op het conflict tussen het 'selfish brain' en het 'selfish immune system'.

Homo sapiens, een superorganisme

Samenvatting

De menselijke darm bevat een dynamisch en complex microbiel ecosysteem met een gewicht van ongeveer 1,5 kilo, overeenkomend met het gewicht van de hersenen (1,35 kilo) en de lever (1,6 kilo). Evolutionaire drukfactoren hebben voor vele metamorfoses gezorgd, leidend tot het ontstaan van allerlei soorten organismen waaronder homo sapiens. Opvallend is dat met het ontstaan van zoogdieren ook de darmflora van de dieren totaal veranderde. De vraag die dan gesteld kan worden is, of en in hoeverre het ontstaan van allerlei verschillende dieren, maar vooral zoogdieren en de mens, te maken kan hebben met de microben die in ons leven. Steeds meer onderzoek naar de relatie tussen de flora en het type dier laat zien dat beide onafscheidelijk met elkaar verbonden zijn en elkaar reciproque beïnvloeden en beïnvloed hebben tijdens de evolutie. Dit proces wordt ook wel parallel-evolutie genoemd en het begrip hiervan is van grote klinische waarde.

>



FIGUUR 1: De drie groepen microbiota die in de gastheer aanwezig kunnen zijn.

(i) Core taxa worden verticaal, van generatie tot generatie overgeleverd en hebben belangrijke functies binnen de ontwikkeling van de gastheer (hersenen, het immuunsysteem, het maag-darmkanaal) of zijn van belang voor speciale adaptaties.

(ii) Horizontaal (via contact met andere dieren en mensen) doorgegeven microbiota, de flexibele pool, die beter aangepast zijn aan de omgeving van de darm dan aan de buitenwereld en van belang zijn voor aanpassing aan nieuwe habitats- en omgevingsfactoren.

(iii) Vrij levende microben, environmental, die de gastheer kan helpen om zich aan te passen aan nieuwe omstandigheden maar zelf beter gedijen in de buitenwereld.^[6]

De darmflora en de ontwikkeling van zoogdieren

In 2008 publiceerde de groep van Ruth Ley twee semi-nale papers^[1,2] met overtuigend bewijs voor het feit dat het genoom en het microbiom (de pool van alle genen van onze microflora) van een dier onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Samen vormen ze het zogenaamde holo-genoom. De microflora staan daarbij garant voor meer dan acht miljoen genen terwijl bijvoorbeeld mensen maar een genoom hebben van rond de 22 duizend genen. Veel van de microben in ons lichaam blijken 'species-specifiek' te zijn, de zogenaamde core taxa. Ze zijn aanwezig bij alle mensen in wat voor situatie dan ook en worden verticaal, ofwel van generatie op generatie doorgegeven.^[1] Deze groep van microben is essentieel voor de ontwikkeling van belangrijke organen zoals de hersenen, de darm zelf, het immuunsysteem en van het metabolisme.^[3] Afwezigheid van de core taxa kan sterke gevolgen hebben voor de ontwikkeling van bovengenoemde systemen, waaronder bijvoorbeeld het serotonerge systeem in de hersenen.^[4] Het serotonerge systeem is essentieel voor de emotionele activiteit en stoornissen van dit systeem zijn sterk geassocieerd met depressie en neurodegeneratie.^[5]

Een tweede groep van microbiota komt en gaat, afhankelijk van de noodzaak tot adaptatie van de gastheer. Deze flexibele pool is beter aangepast aan de omgeving in de gastheer dan aan de buitenwereld en wil dus graag in de gastheer leven. De functie van de flexibele microbiota is ervoor te zorgen dat de gastheer in staat is zich aan te passen aan nieuwe leefomstandigheden en omgevingsveranderingen.^[6] Een derde groep microben die aanwezig kan zijn binnen het dierlijk microbiom is goed aangepast aan het buitenleven, maar kan tijdelijk binnen de gastheer van belang zijn voor taken die nodig zijn om te kunnen overleven tijdens acute omgevingsveranderingen (zie figuur 1).

De drie groepen van organismen zijn vooral aanwezig in gewervelde dieren, terwijl ongewervelde dieren meer bevolkt zijn met normaal gesproken vrij levende microben.^[2] De core taxa (bacteriestammen die horen bij een diersoort) wordt doorgegeven via uitwisseling van lichaamssappen, maar vooral door contact met ontlasting tijdens de bevalling. Core taxa voor homo sapiens zijn onder andere Ruminococcaceae, Lachnospiraceae en Bacteroidaceae^[7] en deze zijn van groot belang vanaf de geboorte tot ongeveer het zeventigste levensjaar.

Core taxa hebben, zoals boven reeds werd aangegeven, een significante invloed op de ontwikkeling van verschillende organen, op zowel anatomisch als functioneel gebied. Afwezigheid van core taxa, door bijvoorbeeld een onnatuurlijke geboorte, het gebruik van antibiotica vroeg in het leven, afwezigheid van de juiste vezels in de voeding of flesvoeding, kan dan ook grote gevolgen hebben voor het kind en daarmee de toekomstige volwassene. De integriteit van met name twee specifieke weefsels blijkt af te hangen van de microbiota in de eerste levensjaren: de botten en de darm- en bloed-hersenenbarrières.

Botontwikkeling is een complex proces dat onder invloed staat van vele hormonen en andere signaal-substanties. De juiste darmflora produceert een groot aantal van die botvormende substanties, waaronder vitamine K, korteketenvezuren (short chain fatty acids, SCFA's), serotonine en estradiol.^[8] Vooral de SCFA's zijn van belang voor de vorming van het apatiet-molecuul dat botten hun hardheid geeft. Serotonine en estradiol zijn verantwoordelijk voor de stimulatie van osteoblasten en remming van osteoclasten.^[8]

'anatomie en functie van waarschijnlijk alle organen en weefsels worden via darm-microbiota-organen-darmmassen in stand gehouden'

De tweede groep microbiota-afhankelijke weefsels zijn de darm- en de bloed-hersenbarrières. Sampson^[9] heeft aangetoond dat SCFA's, geproduceerd door microbiota via fermentatie van complexe koolhydraten (*wateroplosbare vezels uit bijvoorbeeld wortels*), de productie van tight-junctions-eiwitten, te weten claudine-5 en occludine, bevordert. Deze eiwitten geven stevigheid aan de tight-junctions, waardoor ze beter beschermen tegen indringers en allerlei metabolieten die de hersenen kunnen beschadigen en cognitieve veranderingen teweeg kunnen brengen. Afwezigheid van fermenterende bacteriën en/of complexe vezels geeft dan ook aanleiding tot verhoogde permeabiliteit van de darm en de bloed-hersenbarrière met mogelijk neurodegeneratie en laaggradige ontsteking als gevolg.^[9]

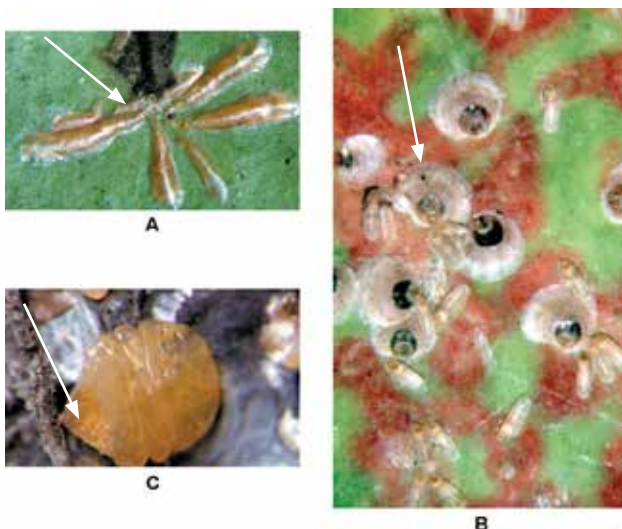
Core taxa zijn later in het leven veel minder belangrijk. Zeer recentelijk is aangetoond dat mensen die extreem oud worden, na hun zeventigste levensjaar een grote verandering ondergaan op het gebied van hun microbiota. De genoemde core taxa nemen gestaag af, terwijl horizontaal overgedragen flexibele stammen, zoals Akkermansia, Bifidobacterium en Christensenellaceae, in aantal toenemen.^[7,10]

Hoe belangrijk symbionten zijn, wordt verder bewezen door de kennis over de manier waarop schaaldieren aan hun schaal zijn gekomen. Om die te kunnen maken, zijn schaaldieren aangewezen op de bacteriën in hun bacterioom (*zie figuur 2*^[11]). De bacteriën produceren vitamine K, B12, B6, tryptofaan en fenylalanine, waarmee de calciumrijke, beschermende schaal gemaakt kan worden; ook dit is dus een voorbeeld van parallel-evolutie.

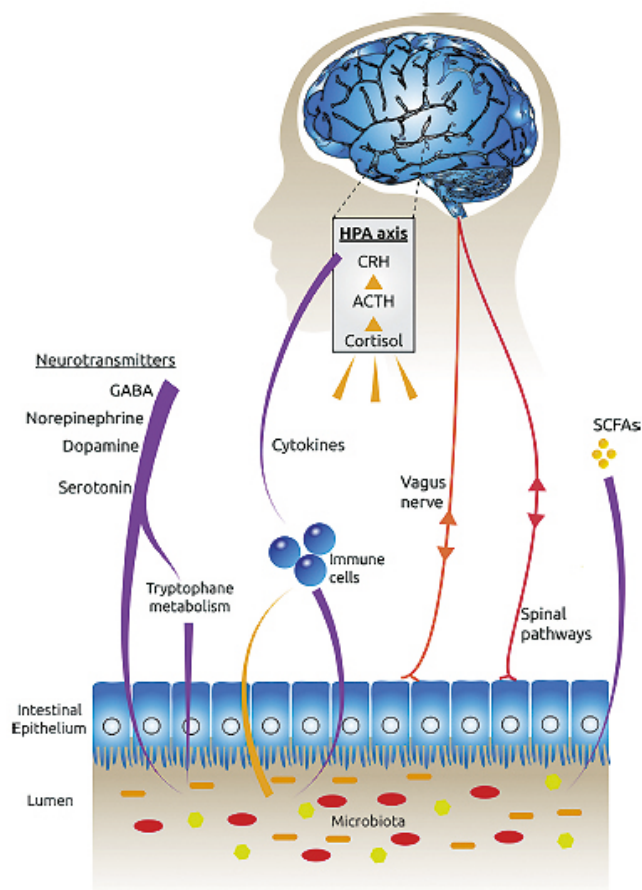
Het lijkt duidelijk dat de interactie tussen het menselijk genoom en het microbioom, samen het holobiom vormend, essentieel is om de gezondheid te handhaven. Anatomie en functie van waarschijnlijk alle organen en weefsels worden via darm-microbiota-organ-darmassen in stand gehouden. De darm-microbiota-hersen-darmassen

blijkt hier van speciaal belang te zijn. Communicatie binnen deze as verloopt via multiple kanalen (*zie figuur 3*^[4] op pagina 17). Een optimale bidirectionele werking is verantwoordelijk voor de controle over het immuunsysteem, het onderhouden van cognitieve functies en het geven van 'toestemming' voor gedrag. Besluitvorming, zowel bewust als onbewust, is dus een complex proces, uitgevoerd door deze darm-microbiota-hersen-darmassen, de zogenaamde 'health governor', of ook wel stuurman genoemd.^[12] Deze stuurman wordt continu geïnformeerd over de energetische toestand in het lichaam en de energetische belasting vanbuiten. Vanbuiten betekent hier de aanwezigheid of niet van vrienden, steun, voeding, financiën, politieke toestand en gifstoffen. Met 'vanbinnen' wordt gerefereerd aan de gezondheid van interne organen, gemeten via VO2max, CO2-waardes, pH, etc. Al deze interne en externe factoren worden vertaald naar insuline- en leptineproductie. Beide energiedragende hormonen die de hersenen en vooral de hypothalamus informeren over de energetische toestand en al dan niet toestemming geven voor gedrag; het concept van 'the permissive brain'.^[13]

De functie van de microbiota blijkt binnen dit proces van doorslaggevend belang te zijn. Een optimale flora verteert voedsel, en fermenteert complexe koolhydraten tot de reeds meerdere malen genoemde SCFA's. SCFA's communiceren via vrije vetzurenreceptoren (*free fatty acid receptors, FFAR's*) 2 en 3. FFAR2 en -3 zijn aanwezig op meerdere organen en dan vooral de hypothalamus.^[14] Activatie van FFAR2 en -3 signaleert de aanwezigheid van voldoende energie, waardoor de stuurman toestemming krijgt tot het uitvoeren van gedrag. SCFA's blijken echter een hormetische werking te hebben. Dit betekent dat de optimale hoeveelheid een gezondheidsbevorderende werking heeft en dat te weinig of teveel juist schadelijk kan zijn.^[15] Een goed voorbeeld van de negatieve werking van een teveel aan een bepaalde SCFA is aangetoond bij kinderen met autisme. Kinderen met autisme produceren te veel aan propionzuur. Dit teveel heeft een neurotoxische



FIGUUR 2: De bacteriën in het bacterioom van schaaldieren zijn essentiële symbionten. Ze zijn in staat om vitamine K, tryptofaan, fenylalanine, vitamine B12 en vitamine B6 te produceren. Het bacterioom produceert daarmee de noodzakelijke substanties voor de aanmaak van de calciumrijke schaal. De pijlen geven aan waar het bacterioom zich bevindt.^[11]



FIGUUR 3: De communicatie tussen de darm en de hersenen verloopt via verschillende routes. Belangrijke bidirectionele verbindingen zijn de nervus vagus, de HPA-as, cytokinen geproduceerd door het immuunsysteem, het tryptofaan-metabolisme en de productie van SCFA's.^[4]

werking en kan verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van de typische neuroanatomische en endocrinologische autistische veranderingen, met cognitieve, emotionele en sociale gedragsstoornissen als gevolg.^[16,17]

Samenvattend kunnen we stellen dat mensen superorganismen zijn, met een totaal genoom van meer dan acht miljoen genen, het holobioom genoemd. De meeste van deze genen worden geleverd door ons microbioom, terwijl het menselijk deel slechts bestaat uit ongeveer 22 duizend genen. De microbiota heeft bijgedragen aan de evolutionaire ontwikkeling van alle planten en dieren op aarde, en dan vooral van zoogdieren waarvan de mens er een is. De microbiota stuurt de ontwikkeling van weefsels en organen en heeft verder invloed op de functie van diezelfde organen en weefsels. Interactie wordt uitgeoefend via meerdere routes, waarvan de productie van SCFA's en hun invloed op alle weefsels en organen via FFAR2 en -3 van essentieel belang is.

De as die via de routes tussen darmen en hersenen is ontstaan, kan beschouwd worden als de 'health governor' of stuurman van de gezondheid. De stuurman neemt besluiten die altijd gebaseerd zijn op een evaluatie van kosten en

baten. Als deze evaluatie positief uitvalt dan wordt gedrag toegestaan; zo niet dan leidt dit tot zitgedrag, overeten, verlies aan cognitieve capaciteit en verschillende stoornissen. Positief betekent in deze context dat het bewuste of onbewuste besluit meer voordeel dan schade oplevert, terwijl het tegenovergestelde gerelateerd is aan negatief. Het geheel van de darmen en de flora wordt binnen dit concept beschouwd als het collectieve onbewustzijn.^[4]

'de as die via de routes tussen darmen en hersenen is ontstaan, kan beschouwd worden als de 'health governor' of stuurman van de gezondheid'

Het lijkt overduidelijk dat het in stand houden van een optimale flora essentieel is voor de menselijk gezondheid op zowel mentaal als lichamelijk vlak. Het gebruik van prebiotica en probiotica blijkt dan ook steeds meer ondersteund te worden door de medische wetenschappelijke wereld. Desalniettemin zou ik aanraden om altijd eerst te beginnen met het gebruik van een van de oudste voedingsmiddelen die homo sapiens gemaakt hebben tot wat het is: gefermenteerde voedingsmiddelen.^[18] Fermentatie van voedsel was normaal tot een paar honderd jaar geleden. Fermentatie van planten genereert de ontwikkeling van bacteriestammen die horen tot de flexibele pool van bacteriën voor homo sapiens. Deze bacteriën zijn verantwoordelijk voor de productie van de optimale hoeveelheid van verschillende SCFA's^[15] en de omzetting van flavonoiden in zogenaamde hormetische stoffen. Vooral het laatste mechanisme blijkt cruciaal te zijn voor de gezondheid van de mens via de productie van 'oude' vergeten moleculen, die alleen via een optimale flora uit plant-flavonoiden kunnen worden gevormd.^[19] Methylcatechol, vinylcatechol en ethylcatechol activeren hormetische mechanismen, waardoor meer dan één procent van het totale genoom vitale functies op verbeterde wijze gaat uitvoeren.

Het invoeren van de vergeten manier van voedselbereiding (*fermentatie*) zou heel goed kunnen betekenen dat mens en microbioom weer werkelijk symbiotisch met elkaar samen kunnen leven. Voor verdere verdieping van de kennis over de interactie tussen de darm, het microbioom en de functie van de hersenen verwijs ik naar mijn artikel in OrthoFyto 3 2017 'De darm-microbiom-hersenas'.

www.naturafoundation.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven

De volledige bronvermelding bevat hyperlinks. Reden dat u deze op de website www.orthofyto.com vindt bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.