

Verstekelingen in de onder

In de darmen onderdrukken de goede bacteriën de slechte. Maar er kan heel veel misgaan.

Door Jop de Vrieze Illustratie Willem Morsch

In het lab van Fredrick Bäckhed aan de Universiteit van Göteborg in Zweden staan vier doorzichtige jerrycans van een meter hoog en twee meter breed. Er staan rekken in, waarop hokken met zaagsel staan opgestapeld. In elk van de hokken zitten een stuk of zes muizen. Ze leven in een bubbel, al vanaf het moment dat ze geboren zijn: in een omgeving zonder bacteriën.

Op het eerste gezicht zien de muizen er niet anders uit dan hun gewone soortgenootjes. Maar dat is schijn, legt postdoc Louise Mannarås-Holm uit. Deze dieren hebben een onderontwikkelde immuunsysteem. Ze zijn meer gestrest. Ook hun stofwisseling - het onderzoeksobject van de Zweden - werkt anders. Bacterievrije muizen worden niet dik, hoewel ze ook eten, ondedke Bäckhed. Ze ontwikkelen ook geen hart- en vaatziekten en geen diabetes.

Bacteriën hebben dus heel wat invloed op de ontwikkeling en gezondheid van organismen die ze bevollen - ook op ons. Elk deel van ons lichaam wordt beïnvloed door de micro-organismen die leven in onze darmen, op onze huid en andere lichaamsoppervlakken.

En flink ook. Een hele reeks westerse ziekten hangt samen met een ontwikkeling van de darmflora: van darmontstekingen en auto-immuunziekten als reuma en astma, tot type-1-diabetes, hart- en vaatziekten en kanker en zelfs psychiatrische aandoeningen zoals autisme en depressie. Steeds meer studies wijzen naar één oorsprong: de darmbarrière.

Die barrière moet ervoor zorgen dat we wel voedingsstoffen kunnen opnemen, maar dat geen ongewenste gasten en daarvan afkomstige gifstoffen mee naar binnen glijpen. In een gezonde darm bestaat de barrière uit stevig tegen elkaar aan zittende darmcellen, bedekt door een slijmlaag. Een gezonde darmflora valt die barrière niet aan, maar versterkt die juist. De goede bacteriën onderdrukken de slechte, ze dempen ontstekingen en onthouden het slijmvlies.

Raakt de populatie uit balans, dan ontstaan er meer ontstekingen in de darmen. Die kunnen op zichzelf al darmontstekingsziekten veroorzaken zoals de ziekte van Crohn, maar ze verzwakken ook de barrière: de slijmlaag wordt dunner en de darmcellen raken los van elkaar. Daardoor lekken er bacteriën en bacteriële moleculen het lichaam in.

Dat kan op twee manieren gebeuren, legt Bäckhed uit: in de dunne darm liften de bacteriën met vetmoleculen mee die door het lichaam worden opgenomen. In de dikke darm glijpen ze tussen de darmcellen door. Waarschijnlijk gaat het om een combinatie van beide.

In oktober beschreven Bäckhed en collega's in het tijdschrift *Diabetes* het verband tussen deze 'darmlekkage' en het

ontstaan van diabetes type II - een verstoord suikerstofwisseling. Eerder dit jaar toonden ze in *Nature* aan dat mensen met dit type diabetes meer ontstekingsopwekkende bacteriën in hun darmen hebben.

Die ontstekingen blijven niet zonder gevolgen, ondedken collega's van de Universiteit van Leuven in België: mensen en muizen met diabetes type II hebben meer ontstekingsopwekkende moleculen in hun bloed afkomstig van bacteriën. Sporten de onderzoekers zulke moleculen in bij gezonde muizen, dan ontwikkelen die inderdaad milde chronische ontstekingen, overgewicht en een haperende suikerstofwisseling. 'Allerlei stofwisselingsignalen komen niet meer aan', zegt Patrice Cani, die het Leuvense onderzoek leidde. 'Daardoor raakt die volledig ontwricht.'

Dit soort verstoringen zijn wijdverbreid. In *Nature* toonde een team van Europese onderzoekers eind augustus aan dat eenderde van de westerlingen een sterk verarmde darmflora heeft. Deze mensen hebben vaker overgewicht, meer ontstekingen in hun lichaam en een verhoogde cholesterolspiegel. Ze lopen daardoor meer risico op hart- en vaatziekten.

Dat komt door de verstoorde stofwisseling, maar ook door atherosclerose - een ophoping van kalk en vet in aderen, zodat die dichtslippen. Over het algemeen wordt cholesterol hierbij als de boosdoener gezien, maar waarschijnlijk veroorzaken bacteriële moleculen schadelijke ontstekingen aan de vaatwand, waarna het cholesterol daaraan blijft plakken. Vorig jaar toonde de onderzoeksgroep van Bäckhed aan dat ook atherosclerose samen gaat met een meer ontstekingsopwekkende darmflora.

Reuma
Een ander voorbeeld van een ziekte waarbij de zwakke darmbarrière waarschijnlijk een rol speelt is reuma. Dat is een auto-immuunziekte waarbij er ontstekingen ontstaan in de gewrichten. Reuma gaat vaak samen met overgewicht en diabetes type II.

Vermoedelijk ligt de oorzaak van reuma in een combinatie van twee factoren: een overdreven immuunrespons en een ver-

Eenderde van de westerlingen heeft een sterk verarmde darmflora

zwakte darmbarrière. In november vorig jaar bleek in wetenschaps tijdschrift *elife* dat reuma samenhangt met een toename van schadelijke bacteriën in de dikke darm.

Ook bij kanker speelt de darmbarrière mogelijk een rol. In de dikke darm is dat verband rechtstreeks aangetoond: ontstekingsverhogende bacteriën kunnen door genetisch materiaal te beschadigen bijdragen aan het ontstaan van tumoren. Vervolgens stimuleren andere bacteriën de groei van deze tumoren.

Ook elders in het lichaam draagt het lekken van bacteriële gifstoffen bij aan het ontstaan van tumoren. Ook daar kunnen ze dna beschadigen. Vooral de lever, die deze gifstoffen afbreukt, is daarvoor gevoelig, bleek dit jaar uit een studie van Japanse onderzoekers in *Nature*.

Psychisch
En dan zijn er nog psychische aandoeningen. Het meest in het oog springend is het chronisch vermoeidheidssyndroom, waarbij futloosheid centraal staat maar ook vaak spijsverteringsproblemen optreden. Het heeft daarmee veel weg van het prikkelbare darm syndroom. Deze syndromen worden vaak weggezet als 'tussen de oren' - maar bij beide is er sprake van een disbalans in de darm.

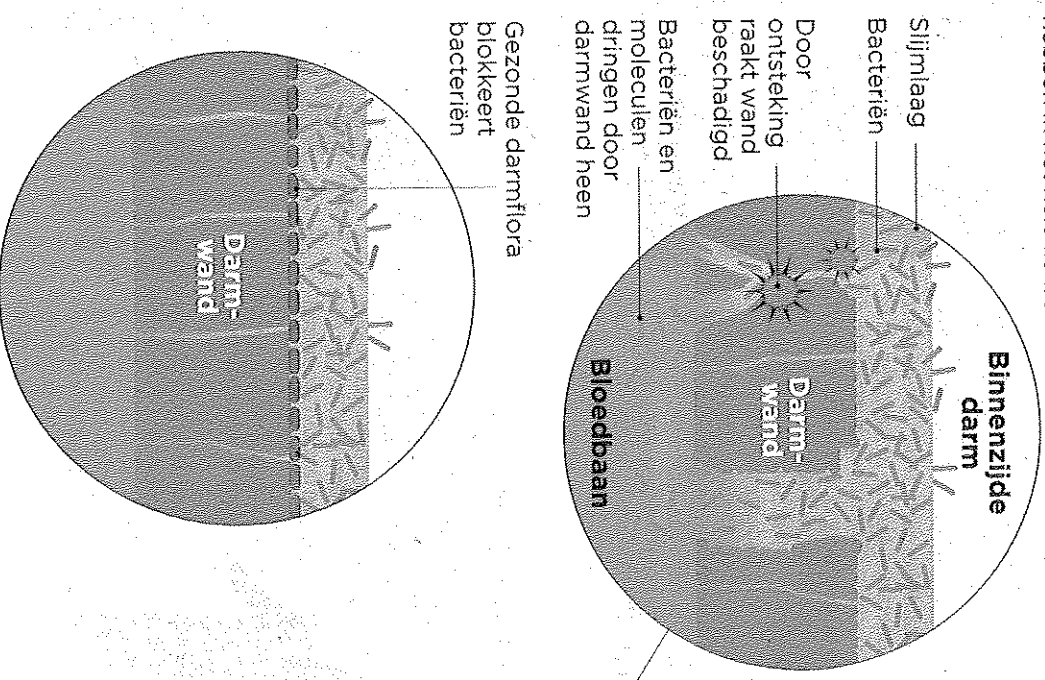
De Vlaamse arts Michael Maes toonde in 2009 aan dat mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom meer antilichamen aanmaken tegen bacteriemoleculen. Deze moleculen activeren immuuncellen in de hersenen, die daardoor de opbouw en het onderhoud van verbindingen tussen hersencellen verwarlozen. Ook bij autisme, depressies en schizofrenie spelen dit soort milde hersenontstekingen een rol.

Deze verbanden bewijzen niet dat al deze ziekten rechtstreeks worden veroorzaakt door darmbacteriën. De ontstekingen vormen een voedingsbodemp waarop kwalen kunnen ontstaan. Door onze moderne levenswijze hebben we waarschijnlijk allemaal een minder sterke darmbarrière dan onze verre voorouders. Of we daarvan ziek worden hangt af van de ernst en aard van de darmflora verstoring, van de soort molecuul die het lichaam inleken, van de locatie van de ontstekingen en daarnaast van aanleg en andere omgevingsfactoren.

De vraag is hoe die verstoringen ontstaan en hoe ze weer hersteld kunnen worden. Soms gaat het al vroeg in het leven mis. Tijdens de geboorte krijgt een baby de eerste bacteriën mee van de moeder, waarna de populatie langzaam uitgroeit tot een gebalanceerd ecosysteem. In die periode vormt zich ook het immuunsysteem, dat de rest van het leven blijft communiceren met de darmflora.

Kinderen die geboren worden met een keizerlijke kringen deze startpopulatie niet mee. Worden ze behandeld met anti-

DARMFLORA
BARRIÈRE TEGEN ALLERLEI ZIEKTES
Foute darmbacteriën kunnen invloed hebben in het hele lichaam



biotica, dan beïnvloedt dat de ontwikkeling verder omdat veel gunstige darmbacteriën daaraan overlijden. Ook op latere leeftijd kunnen antibiotica de balans verstoren. Vaak komen niet alle bacteriesoorten terug na een kuur, waardoor ontstekingsopwekkende soorten de overhand kunnen krijgen.

Voeding

Maar de allerbelangrijkste manier waarop we onze darmflora beïnvloeden is via onze voeding. Wat je eet bepaalt welke soorten florenen. Dat effect is al meetbaar binnen een paar dagen, lieten Amerikaanse onderzoekers begin december zien in *Nature*. Wie veel vetten en eiwitten eet, stimuleert ontstekingsopwekkende soorten in *Nature*. Wie veel vezelen eet stimuleert gunstige bacteriën. Zij remmen ontstekingen, geven verzadigingssignalen af, reguleren het immuunsysteem, bestrijden schadelijke bacteriën en voeden darmcellen.

Vezels hebben we gedurende onze evolutie in grote hoeveelheden - grofweg 100 gram per dag - gegeten. Nu die consumptie is teruggevallen naar gemiddeld

zo'n 25 gram per dag, worden de ontstekingen amper gedempt en storten vezeleters zich op ons slijmvlies.

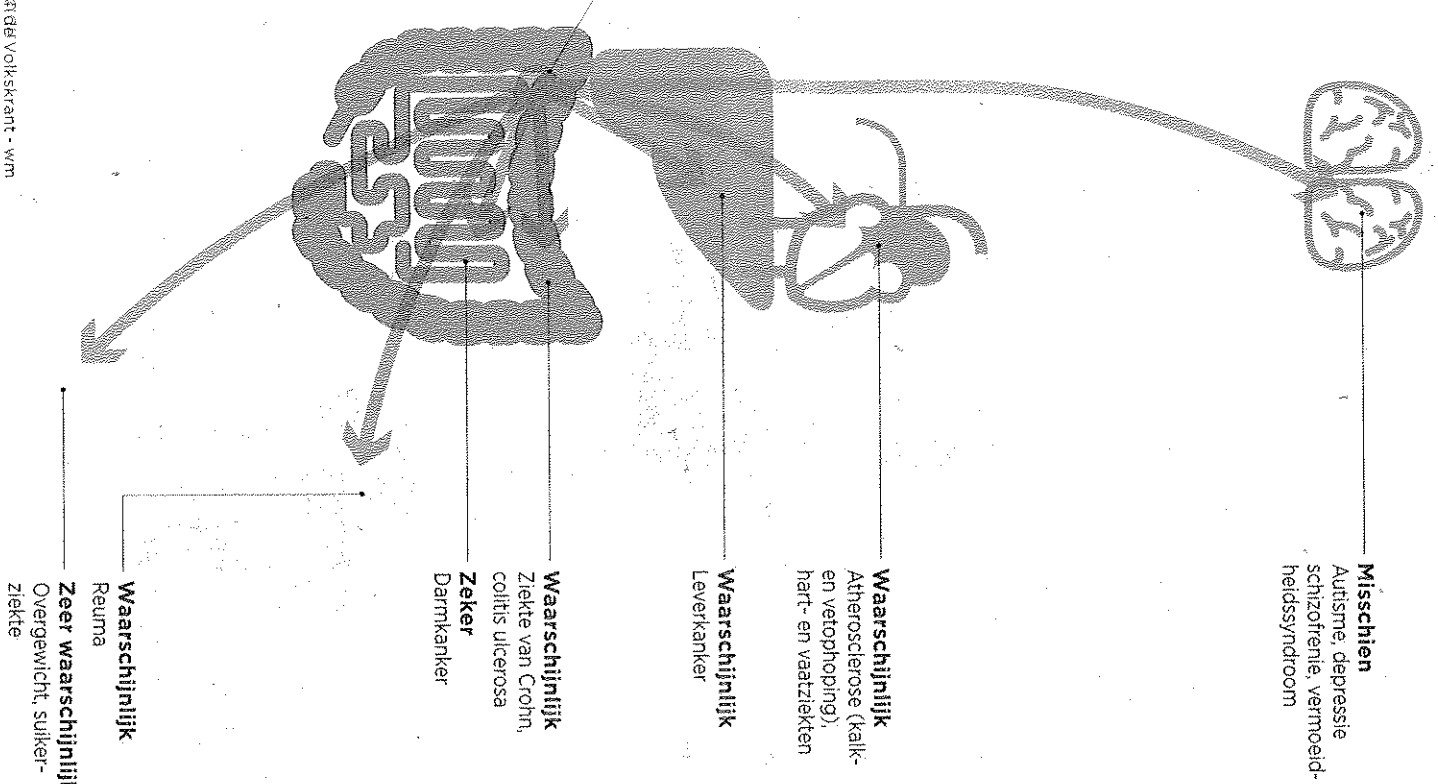
Wetenschappers werken hard aan manieren om de darmflora en darmbarrière te herstellen. De meest opzienbarende is het vervangen van de darmflora door die van een gezond persoon - poeptransplantatie dus.

Onder anderen onderzoekers aan het AMC in Amsterdam experimenteren daarmee, maar zelfs pionier Max Nieuwdorp ziet het niet als een reële mogelijkheid voor alle moderne ziekten. 'Het is als schieten met een kanonskogel, waarvan de mogelijke bij-effecten niet goed te overzien zijn. Wat je uiteindelijk wilt, is schieten met scherp.'

Dat schieten met scherp kan op verschillende manieren. Zo bestudeert de Leuvense onderzoeksgroep het effect op de darmbarrière en stofwisseling van specifieke vezels die goede bacteriën voeden - zogeheten prebiotica. Het bekendste prebioticum is inuline. Het zit vooral in uien, artisjokken, bananen en graan. Dit jaar roonden de Leuvenaren in PNAS aan dat een hoge dosis inuline bij volgevrenen

stijmvlies onderhoudt. *Bacteroides fragilis* kan het immuunsysteem reguleren en de darmbarrière verstevigen. Zijn broertje *Bacteroides thetaiotaomicron* doet dat ook. Waarschijnlijk zijn er veel meer superbacteriën, maar deze namen dufken steeds op. Het is slim om steeds met dezelfde bacterie te experimenteren – alleen al om die uiteindelijk te laten goedkeuren als medicijn.

houik



Misschien
Autisme, depressie
schizofrenie, vermoeid-
heidsyndroom

Waarschijnlijk
Atherosclerose (kalk-
en vetophoping),
hart- en vaatziekten

Waarschijnlijk
Leverkanker

Waarschijnlijk
Ziekte van Crohn,
colitis ulcerosa

Zeker
Darmkanker

Waarschijnlijk
Reuma
Zeer waarschijnlijk
Overgewicht, suiker-
ziekte

muizen de darmwand en het darmslijm-
vlies herstelt en het gewicht flink terug-
brengt.

Deze week nog publiceerden Zwitserse
onderzoekers in *Nature Medicine* een stu-
die waarin ze muizen diëten gaven met
veel en weinig vezels. De groep die veel ve-
zels kreeg, reageerde een stuk minder fel
op een flinke dosis huistoefijn, doordat
hun immuunsysteem milder reageerde.
Er lopen inmiddels studies waarin reu-
mapatiënten worden behandeld met de
koolsoort cichorei - dat veel inuline bevat.
Er zijn ook aanwijzingen dat moelijk af-

**De moderne mens eet vier
maal zo weinig vezels als zijn
verre voorouders**

breekbare vezels de kans op darmkanker
verlagen doordat ze voeding vormen voor
de bacteriën onder in de dikke darm.
Een andere manier om de darmflora
weer in balans te krijgen, kan toediening
van probiotische bacteriën zijn, zoals Yakult
of Vilt. Die hebben niet de capaciteit om
zich te nestelen in de darmen, maar kun-
nen wel tijdelijk het immuunsysteem hel-
pen reguleren en schadelijke bacteriën
doden.

Geen wonderen
Toch hoeven we van probiotica geen won-
deren te verwachten, vindt Willem de Vos,
hoogleraar microbiologie aan de Wagen-
ingse universiteit. 'Ik zet in op wat wij sleu-
telsoorten noemen,' zegt hij. 'De soorten
die een bepalende rol spelen in de dikke
darm.'

Een van die soorten kwam pas nog in
het nieuws. Het was al bekend dat deze
bacterie - toegevoegd aan bacterievrije
muizen - de ontwikkeling van het im-
muunsysteem reguleert. In de nieuwe stu-
die dienden de Amerikaanse onderzoek-
kers die dit ontdekten de bacterie toe aan
muizen met autisme. Darmwee herstel-

FLORA NIET ALLEEN IN DE DAR

Niet alleen in de darmen werken li-
chaam en micro-organismen samen
om een goede barrière tegen
kwaadaardige gasten te vormen. In
de mond is de barrière bedoeld om
verzuring en ontstekingen te voor-
komen. Een diverse flora geeft ont-
stekingsopwekkende bacteriën
geen kans en breekt zuren af die
gaaijsmakers produceren.

In de vagina produceren melk-
zuurbacteriën zuren en waterstof-
peroxide waarmee ze binnendrin-
gende bacteriën afmaken voor ze
de urinebuis en blaas kunnen berei-
ken.

Op de huid leven micro-organi-
smen die er surveilleren, ongenode
gasten doden en alarm slaan bij or-
raad. Het immuunsysteem trekt
deze hulpjes aan. Bij huidandoe-
ningen als eczeem is deze commu-
nicatie verstoord. Er komen dan an-
dere, ontstekingsopwekkende bac-
teriën op de huid voor. De
ontstekingen verlagen gunstige
bacteriën en geven schadelijke
soorten vrije spel.

Zijn we in balans met onze micro-
organismen, dan staan ze aan onze
kant en beschermen ons tegen hun
schadelijke soortgenoten. Dat is dus
wat ons te doen staat: niet zo bac-
terievrij mogelijk worden, maar een
loyale populatie onderhouden die
ons ondersteunt.

den ze de darmbarrière en begonnen de
muizen zich te gedragen als niet-autist-
sche soortgenoten.

Dat ook bij mensen de stoornis verhol-
pen kan worden met zo'n bacterie is on-
waarschijnlijk, omdat bij autisme niet al-
leen het functioneren maar heel de her-
senontwikkeling is verstoord. Mogelijk
kan de bacterie wel de symptomen ver-
lichten.

Een van de muizen in de Zweedse bub-
bel drukt zijn neus tegen het plastic. De
komende jaren zullen wetenschappers su-
perbacteriën gaan uitproberen bij veel
meer ziekten - eerst bij deze muizen, dan
bij mensen. Pioniers als De Vos en Bäckhed
hopen dat ze over een paar jaar in capsules
toegevend kunnen worden - voor elke
kwaal en elk individu op maat - eventueel
met bijbehorend dieetvoorschrift voor
een optimaal effect. Tot die tijd is het de-
ves; vezels. Veel vezels.

Dit artikel is mede tot stand geko-
men dankzij een subsidie van het
Boy Trip Fonds, onderdeel van het
Fonds Bijzondere Journalistieke
Projecten.

Geologie

NIEUWS ONDERZOEK IN UTRECHT

Het staartje aan de ijstijd kwam niet van een meteoriet

Mammoeten stierven uit door een plotselinge
koudegolf. Naar de oorzaak daarvan blijft het
nog even gissen.

Door Marlies ter Voorde

Het is een van de feiste dis-
cussies die woedt tussen
geologen: is de aarde in
de steentijd, zo'n 13 dui-
zend jaar geleden, getrof-
fen door een enorme meteoriet? Is dat
de verklaring voor de wereldwijde af-
koeling die destijds optrad, en het uit-
sterven van allerlei grote diersoorten?

Waarschijnlijk niet, schrijven aardwe-
tenschappers uit Utrecht nu in het vak-
blad *Quaternary Science Reviews*. Volgens
de laatste datering zijn er tussen de be-
wijsstukken voor een meteorietram-
pie op verschillende locaties gevonden
zijn een gat van enkele eeuwen. En als de
bewijzen voor een meteorietinslag niet
allemaal even oud zijn, kunnen ze na-
tuurlijk ook niet allemaal door dezelfde
inslag zijn veroorzaakt', zegt Annelies
van Hoesel, die het artikel schreef.

Ongeveer 12.900 jaar geleden was de
aarde na een periode van ijzige koude
juist weer aan het opwarmen, toen de ijs-
tijd plotseling nog een staartje kreeg van
zo'n 1.400 jaar: de jonge Dryas. Grote die-
ren als mammoeten, mastodonten en
reuzenluiaards legden het loodje, en ook
de Cloviscultuur van de oer-indianen uit
Noord-Amerika verdween.

Over de oorzaak van de plotselinge
kou wordt al jaren gediscussieerd. De
theorie met de meeste aanhang is dat
een groot melkwatermeer in de huidige
VS plotseling leegliep. Dat zou de ocean-
circulatiepatronen hebben verstoord,
waarna de wereldtemperatuur kel-
derde. In 2004 vormde dit scenario los-
jes de basis voor de -overigen niet erg
realistische - filmkaskraker *The Day after
Tomorrow*.

Maar in 2007 gooide een groep geolo-
gen onder leiding van de Amerikaan Ri-
chard Firestone de knuppel in het hoen-
derhok: zij meenden aanwijzingen te
hebben gevonden dat er aan het begin
van de jonge Dryas een grote meteoriet-
inslag was geweest, en schoven deze de
schuld van de afkoeling in de schoenen.
De meteoriet zou de Noord-Ameri-
kaanse ijskap geraakt hebben, en kon
daarmee de verstoorde oceaancirculatie
verklaren. Daarnaast zou de inslag bos-
branden veroorzaakt hebben, en gigan-
tische hoeveelheden stofdeeltjes de
hucht in hebben gebracht die het zon-
licht tegenhielden.

De bewijsstukken voor de inslagtheo-
rie - zoals magnetische microdeeltjes,
minuscule diamantjes en hoge concen-
traties buitenaards Iridium in de bo-
dem - stapelden zich op, maar werden
steekraast gevraagd door publicaties die of-
wel aantoonde dat de observaties niet

klopten, ofwel dat de verschijnselen oc-
op andere manieren ontstaan kunne-
ren zijn.

De Utrechtse geologen zetten alle ee-
dere bevindingen nu op een rij, en co-
cluderen dat de inslagtheorie nog alti-
niet overtuigend is aangetoond. Alle b-
wijzen kunnen ook zonder meteoriet
slag verklaard worden - al moet de aard-
destijds dan wel geteisterd zijn door z-
wel kosmische regens als vulkaanuitb-
stingen en blikseminslagen.

Dat is minder toevallig dan het lijft
zegt fysisch geograaf Wim Hoek, die aan
het onderzoek meewerkte. 'Het is niet
dat er plotseling van alles tegelijk ge-
beurde, maar dat alles water gedurende
enkele honderden jaren gebeurde
steeds op een hoop is geweest.'

Kosmische regens en blikseminsi-
gen komen regelmatig voor, vertelt Van
Hoesel, en zo'n 200 jaar voor de jon-
Dryas was er nog een grote vulkaan-
barsing bij de Laacher See in de Elft.
Zelfs als de vondsten wel door meteoor-
ten zijn veroorzaakt, dan moet het o-

**De zogenaamde bewijzen
voor een meteorietinslag
zijn niet allemaal even oud
en dat klopt natuurlijk nie**

meerdere, kleine inslagen gaan, bij
uit de oudertdommen. En die kunnen
welduidige afkoeling niet veroorzake-
n hebben, zegt Van Hoesel.

Firestone toont zich niet onder de
druk. Van Hoesel overschat in haar arg-
mentatie de precisie van de dateringge-
zegt hij. De meeste oudertdommen z-
genomen met de koolstofmethode,
daar kan volgens Firestone makkelijk
een afwijking in zitten van één tot twee
eeuwen. Niet alleen door mogelijke v-
vuiling van de monsters en ruis in
meetegevens, maar juist ook omdat
genomen oudertdommen afhankelijk
zijn van de locatie waar genomen wor-
den. Als je uitgaat van een onzekerheid
enkele eeuwen, kun je de waarnem-
gen ook niet koppelen aan het begin v-
de afkoeling, brengt Van Hoesel da-
weer tegenin. Bovendien komen
meeste gegevens uit een bodemlaag
honderden jaren aan het opperv-
heeft geleegen voordat deze bedekt w-
aan toe. 'Als ik een jaar niet opruim
stofzand, ligt er ook een laag romme
mijn huis die doet vermoeden dat er
juistiers bijzonders gebeurd is.'



Wolharige mammoet in het Natuurmuseum Brabant.

Foto Mike Roe