



Bio-Wetenschappen
en Maatschappij



Al wat in ons groeit en broeit

Slopen, breken, en bouwen

De kunstdarm en de
darmflorachip van TNO

Het ingewikkeldste
deurbeleid ter wereld

Ziekmakers in darmen
en maag

Beter worden van bacteriën

Darmflora

samenleven met bacteriën

4/2006

Het cahier is een uitgave van de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt viermaal per jaar.

Bestuur: prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter); prof. dr. E. Schroten (vice-voorzitter), dr. J.J.E. van Everdingen (penn.); prof. dr. W.G. van Aken; prof. dr. J.P.M. Geraedts; prof. dr. J.A. Knottnerus; prof. dr. J.W.M. Osse

Redactie: prof. dr. A.H. Stouthamer, prof. dr. P.J. Heidt, prof. dr. D.W. van Bekkum en dr. R. Smits (eindredacteur)

Bureau: Willemijn Bosma-Visser, Annette Uijterlinde

Omslag en vormgeving: Drukkerij Groen bv

Druk: Drukkerij Groen bv, Leiden

© Stichting BWM

INFORMATIE, ABONNEMENTEN

EN BESTELLINGEN

Stichting BWM

postbus 93402

2509 AK Den Haag

070-34 40 781

email: bwm@nwo.nl

of via www.biomaatschappij.nl

Een abonnement kost € 20,- per jaar. Losse nummers € 6,- exclusief verzendkosten.

Voor illustraties in dit cahier is toestemming verkregen van de betreffende rechtspersonen.

Voor illustraties in dit cahier is toestemming verkregen van de betreffende rechtspersonen. Omslagfoto: Vitruvian Man, anatomical Study, Da Vinci © Brand X Pictures/Hollandse Hoogte

VAN DE REDACTIE

Ok al zijn we soms eenzaam, we zijn nooit alleen. In en op ons lichaam dragen we onnoemelijke aantallen bacteriën en andere micro-gasten met ons mee. Alleen al in onze darmen leven er naar schatting honderdduizend miljard, die met elkaar ongeveer een kilo wegen. Dat aantal ligt, als we niet op een paar miljard kijken, iets boven het totaal aantal cellen in een gemiddeld menselijk lichaam.

Al die darmbewoners leven in eerste instantie van wat wij tot ons nemen. Zo profiteren ze van ons, maar ze geven daar ook allerlei producten en diensten voor terug. Nuttige en onnutte, gewenste en minder gewenste.

Het spreekt bijna vanzelf dat de balans van geven en nemen voor ons overwegend gunstig is. Was dat niet zo, dan zouden we op zijn minst hevig lijden onder onze kostgangers, en misschien zelfs als soort allang niet meer hebben bestaan. Wij en onze micro-organismen zijn immers het resultaat van miljoenen jaren van co-evolutie, waarin zij ons mee hebben helpen vormen tot wat we nu zijn, en wij hen mede gevormd hebben. Maar hoe we elkaar beïnvloeden, wat alle leden van onze darmflora precies doen, en zelfs welke micro-organismen er allemaal toe behoren, is verre van duidelijk.

Lang leek het dat we dat ook nooit zouden weten, maar net zoals op veel andere gebieden hebben moderne moleculair biologische technieken de ramen wijd opengegooid. Inmiddels staat daardoor vast dat de gemeenschap in ons ingewand tenminste duizend verschillende leden telt, en van een steeds groeiend aantal daarvan weet men ook steeds beter wie en wat zij zijn, en wat hun bijdrage aan ons welzijn is. Een groot deel van deze bacteriesoorten kunnen niet in het laboratorium worden gekweekt, maar met de nieuwe genomics methoden kan men toch bepalen wat deze bacteriën in de darm doen.

Wanneer je je realiseert dat de ongeveer 22.000 genen in ons genoom volstaan om een compleet mens te bouwen, maar dat bij elkaar opgeteld onze microbiota wel honderd keer zoveel verschillende genen telt, wordt duidelijk hoe groot, veelvormig en diepgaand die invloed van onze darmflora kan zijn.

Onvermijdelijk beïnvloeden de leden van zo'n omvangrijke en complexe gemeenschap niet alleen leven en gezondheid van hun gastheer, maar bepalen zij ook elkaars wel en wee. Er is onderlinge concurrentie en er bestaan voedselketens binnen de darmgemeenschap, maar ook zijn er ingewikkelder en diepgaander betrekkingen, soms tot regelrechte beïnvloeding van de expressie van elkaars genen toe.

Geen wonder dat er dan ook heel wat verwacht wordt van allerlei manieren om de darmflora van buitenaf te verbeteren. Dat gaat van yoghurtjes met heilzame bacteriën tot bijzondere toevoegingen aan veevoeders. Soms zijn het nieuwe claims, soms gaan ze terug op oude tradities, maar gezien de grote belangstelling liggen er belangrijke vragen op het gebied van de gezondheidszorg. Zijn de beweerde effecten aantoonbaar? En zo ja, hoe werkt één en ander dan? Zijn er neveneffecten? Wat zouden we nog meer kunnen bereiken?

Er valt dus nog veel te ontdekken, maar er is ook al heel wat nieuwe kennis en nieuw inzicht verworven. Daarvan doen we in dit cahier verslag.

De redactie

Het honderdste cahier: *Darmflora, samenleven met bacteriën*, komt uit ter ere van het afscheid van de voorzitter van het bestuur van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, prof. dr. Dick W. van Bekkum. Wij willen hem eren voor zijn jarenlange en tomeloze inzet voor de stichting.

DARMFLORA

EN VERDER:

BACTERIËLE VINGERAFDRUKKEN	4
WALVISFLORA	7
CARNIVOREN, OMNIVOREN EN HERBIVOREN	8
INDELING VAN DE SUIKERS	11
DARMEN VOL DIKMAKERS	16
VOEDING EN DARMKANKER	21
BACTERIËN BETRAPT MET METAGENOMICS	22
GENETISCHE BESMETTING EN ANTIBIOTICUMRESISTENTIE	41
DE ERGSTE BOOSWICHTEN VAN NEDERLAND	46
BIGGEN IN BALANS	49
ONAFSCHEIDELIJKE GEZELLEN	58
BEGRIPPENLIJST	61

IN DIT NUMMER:



AL WAT IN ONS GROEIT EN BROEIT	1
SLOPEN, BREKEN, EN BOUWEN	13
DE KUNSTDARM EN DE DARMFLORACHIP VAN TNO	25
HET INGEWIKKELDSTE DEUR- BELEID TER WERELD	31
HOE ONZE DARMEN VOEDING TOELATEN EN VIJANDEN BUITENSLUITEN	39
ZIEKMAKERS IN DARMEN EN MAAG	39
BETER WORDEN VAN BACTERIËN	53
DE ZIN EN ONZIN VAN YOGHURTDRAANKJES	



AL WAT IN ONS GROEIT EN BROEIT

DE VERBORGEN LEEFGEMEENSCHAP IN ONZE DARMEN



ERWIN ZOETENDAL

Onze romp heeft in de verte wel wat weg van een donut. Het is een bol of cilinder waar van boven tot beneden een gat doorheen loopt dat we het maagdarmkanaal noemen. Maar behalve de handvol uitsteeksels die een romp kenmerken, zijn er nog twee grote verschillen met een echte donut. Ten eerste is het gat in de romp op een ingewikkelde manier opgevouwen tot een lange, kronkelige tunnel, met verscheidene, heel verschillende compartimenten. Ten tweede spelen zich in die tunnel allerlei processen af die voor ons van levensbelang zijn, en die voor een belangrijk deel plaatsvinden dankzij een drukke en actieve bevolking van allerhande bacteriën. In en om het gat van een echte donut zien we juist liever geen bacteriën, anders kunnen er dankzij hen in ons maagdarmkanaal wel eens dingen gebeuren die minder aangenaam zijn, en soms zelfs levensbedreigend.

Met de gevolgen van de activiteiten van zulke ongewenste darmbezoekers worden we allemaal wel eens geconfronteerd, meestal in de vorm van buikpijn, diarree en algehele malaise. Maar van de enorme hoeveelheid vaste bewoners – naar schatting zitten er in een mensendarm evenveel bacteriecellen als er lichaamscellen zijn – merken we gewoonlijk niets, evenmin als van hun vele nuttige werken. Toch is zonder deze bacteriemassa een normaal gezond leven haast niet mogelijk. We kennen hem traditioneel als de darmflora, maar noemen hem beter microbiota, wat letterlijk ‘microscopisch klein leven’ betekent, terwijl ‘flora’ wat misleidend op plantenleven duidt.

Ons maagdarmkanaal begint bij de mond en eindigt bij de anus. Het bestaat globaal uit vier afdelingen, achtereenvolgens de slokdarm, de maag, de dunne en de dikke darm. De bekendste taak van het geheel is om uit het voedsel dat we tot ons nemen de nuttige en noodzakelijke stoffen los te maken en in het lichaam binnen te brengen.

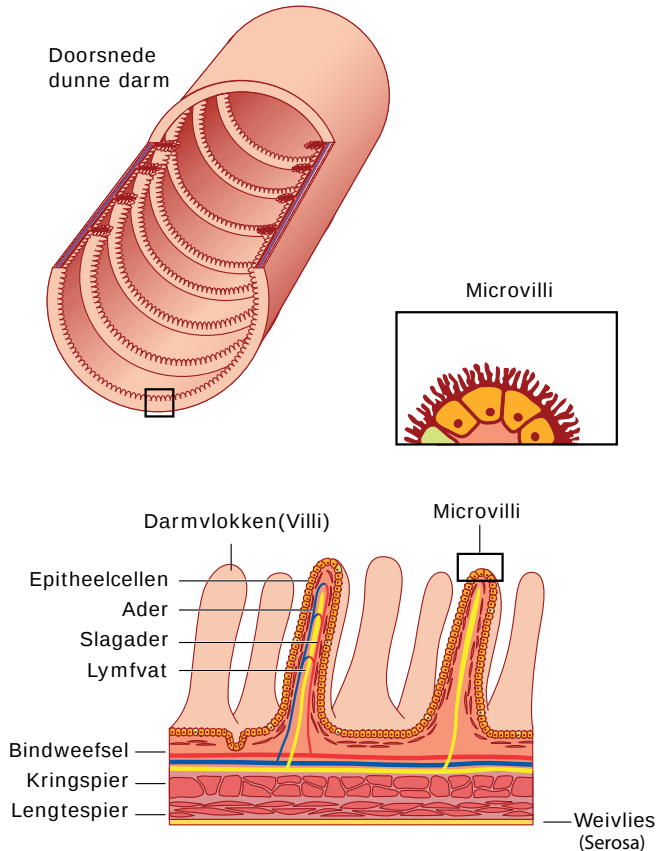
Dat losmaken gaat soms redelijk gemakkelijk, maar kost in andere gevallen grote moeite. De afbraak van alles wat we eten begint dan ook al meteen in de mond, waar we ons eten fijnkauwen zodat enzymen in het speeksel meteen en zo efficiënt mogelijk met het sloopwerk kunnen beginnen. Tegen de tijd dat een en ander de



DR. E.G. ZOETENDAL promoveerde in 2001 in Wageningen op de samenstelling van de microbiota van de mens. Thans werkt hij als postdoc bij Wageningen Centre for Food Sciences en Wageningen Universiteit, waar hij onderzoek doet naar de ecologie van het maagdarmkanaal en tevens promovendi op dit gebied begeleidt.

De wand van onze darmen zijn op een zeer efficiënte manier opgerimpeld. Als je wand van een enkel stel darmen zou gladtrekken dan zou er een superdun vel, zo groot als een tennisveld ontstaan.

slokdarm, het zure inferno van de maag en de dunne darm gepasseerd is, zijn alle gemakkelijk afbreekbare voedingsmiddelen wel afgebroken en zijn de nuttige waren eruit in het lichaam opgenomen. Behalve afval resteert alleen nog moeilijk verteerbaar materiaal zoals cellulose en andere plantaardige stoffen, de befaamde voedingsvezels. Die vallen in de dikke darm alsnog ten prooi aan de daar wachtende micro-organismen, het gros van onze darmflora. Wat



Darmwandplooien vormen vingervormige uitsteeksels: zogenaamde darmvlokken of villi. De oppervlaktecellen van de villi hebben op hun beurt weer minuscule uitstulpingen (microvilli). Samen vergroten ze het oppervlak van de darmwand tot zo'n 200 vierkante meter (ongeveer de grootte van een tennisbaan!). © Naturalis, Bas Blankevoort.

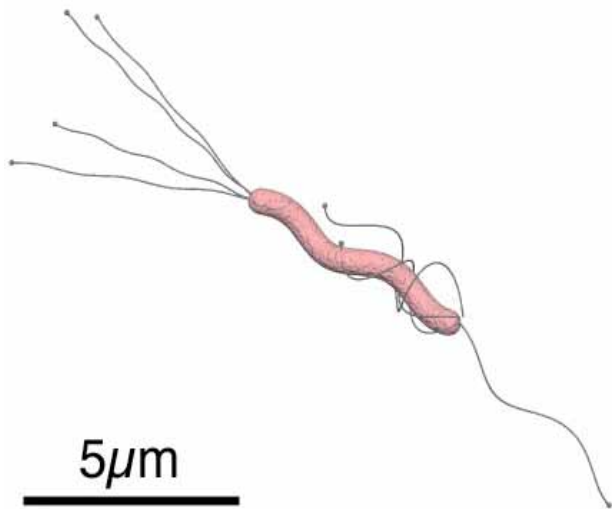
daarna nog overblijft, is niet van nut of waarlijk onverteerbaar.

Om voldoende opnamecapaciteit te hebben, zijn de darmen niet alleen lang, maar is de wand ervan ook nog op een heel efficiënte manier opgerimpeld. Zo efficiënt, dat wanneer we de wand van een enkel stel darmen zorgvuldig zouden gladtrekken, een vel zou ontstaan dat zo groot is als een tennisveld. Een superdun vel, want de darmwand bestaat uit slechts een enkele laag epitheelcellen, met daarachter een uitgebreid arsenaal van immuuncellen. Door die dunne wand kunnen voedingsstoffen gemakkelijk vanuit de darm in het lichaam worden opgenomen, terwijl het leger van immuuncellen zorgt dat het ook daarbij blijft. Zij waken ertegen dat naast voedingsstoffen ook micro-organismen in de darm de oversteek naar de binnenkant van het lichaam maken, waar ze veel schade zouden kunnen doen.

ONHERBERGZAAM

Over hoe onze darmflora precies is samengesteld en wat ze allemaal doet, is zeker nog niet alles bekend. Maar vast staat dat onze darmen overwegend, maar niet uitsluitend bevolkt worden door bacteriën. In betrekkelijk kleine aantallen wonen er ook andere micro-organismen, zoals archaea, schimmels, gisten en protozoën. Wat ook vaststaat, is dat de microbiota van de darmen een belangrijke rol speelt bij het omzetten van voedingsmiddelen tot stoffen die ons lichaam gebruiken kan als energiedrager of als bouwstof en afvalstoffen, maar ook bij de verdediging tegen ziektemakende bacteriën die vanuit de darm proberen het lichaam binnen te dringen. Ook heeft de darmflora te maken met chronische darmontstekingen zoals de ziekte van Crohn. Maar welke micro-organismen daarbij betrokken zijn en hoe dat in zijn werk gaat, is nog raadselachtig.

Verder zijn de welhaast ontelbaar vele bacteriën die deel uitmaken van onze microbiota niet evenredig over het maagdarmkanaal verdeeld. De maag is met zijn maagzuur zo hels onherbergzaam, dat men nog niet zo lang geleden dacht dat geen enkel micro-organisme het er lang kon uithouden. Inmiddels weten we beter, de beruchte bacterie *Helicobacter pylori*, die rond 1980 als eerste maagbewoner werd ontdekt en de veroorzaker bleek te zijn van veel maagzweren, weet zich er bijvoorbeeld staande te houden door zich in te graven in de maagwand. Toch is de maag met ongeveer duizend bacteriecellen per milliliter maaginhoud maar een dunbevolkt gebied.



Helicobacter pylori bacterie

Ook in de dunne darm vestigen zich maar betrekkelijk weinig bacteriën. De daarin aanwezige gal maakt het leefklimaat er guur, al is het stukken minder erg dan in de maag. Bovendien glijdt de maaginhoud naar verhouding snel door de ongeveer zes meter lange dunne darm richting dikke darm, in een à anderhalf uur is het bekeken. Aan het begin, waar de omstandigheden het ongunstigst zijn, vinden we rond de tienduizend bacteriën per milliliter darminhoud, tegen het einde loopt dat aantal op tot zo'n honderd miljoen exemplaren per milliliter.

De dikke darm is waar het lichaam water en voedingsstoffen aan de inhoud van de darm onttrekt. Daardoor verplaatst die inhoud zich er een stuk trager, over de anderhalve meter die de darm lang is doet hij wel een compleet etmaal, en soms zelfs ruimschoots meer dan twee. Het gevolg is dat we in de dikke darm niet alleen verreweg de meeste bacteriën aantreffen, wel honderd miljard per milliliter, maar ook de meeste verschillende soorten.

UITPLATEN

Zo'n heel grove schets van hoe ons binnenleven er uitziet is gemakkelijk te geven. Maar als we meer willen weten, wordt het een stuk lastiger. Goede monsters van de onderscheiden com-

partimenten van het maagdarmkanaal zijn namelijk om diverse redenen niet gemakkelijk te krijgen.

Aan de ene kant hebben we alleen op de toestand van het allerlaatste stuk van het maagdarmkanaal een min of meer vrij zicht, via de ontlasting. Dat zegt niet zo veel over hoe de zaken er voorstaan in bijvoorbeeld de dunne darm. Over de microbiota van verder van de anus gelegen gebieden konden we tot voor kort alleen iets te weten komen op grond van monsters die beschikbaar kwamen dankzij routineonderzoek in ziekenhuizen en heel soms van plotseling overleden mensen. Dat waren dan wel momentopnamen, en ook nog eens vaak van mensen die onderzoeken ondergingen omdat ze toch al ziek waren. Hoe betrouwbaar het beeld is dat daaruit oprijst, is dus maar de vraag.

Een tweede probleem huist in de traditionele methode waarmee bacteriën opgespoord en geïdentificeerd worden. Dat gaat al zo'n 150 jaar op ongeveer dezelfde manier, door het zogenaamde 'uitplaten'. In schaaltes met een vaste voedingsbodem van agar, waaraan zo veel mogelijk ingrediënten zijn toegevoegd waarvan we weten dat bacteriën er goed bij gedijen, laten we de bacteriën die in een monster zitten zich vermeerderen tot er kolonies ontstaan die groot genoeg zijn om opgemerkt te worden, waarna we kunnen bepalen om welke soorten en stammen het gaat. Op deze manier

Bacteriële groep	Percentage (%)
<i>Akkermansia</i> groep	1.3
<i>Atopobium</i> groep	3.1 – 11.9
<i>Bacteroides-Prevotella</i> groep	8.5 – 28.0
<i>Bifidobacterium</i>	4.4 – 4.8
<i>Clostridium coccoides</i> groep	22.7 – 28.0
<i>Clostridium Leptum</i> groep	21.1 – 25.2
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.1 – 0.2
<i>Eubacterium cylindroides</i> groep	1.1 – 1.4
<i>Lactobacillus-Enterococcus</i>	<0.1 – 1.8
<i>Phascolarctobacterium</i> groep	0.6
<i>Veillonella</i> groep	0.1 – 1.3

Percentage van de verschillende bacteriële groepen die in ontlasting gevonden worden. De data zijn gebaseerd op FISH tellingen van verschillende Europese laboratoria. Bron: Dr. E.G. Zoetendal.

BACTERIËLE VINGERAFDRUKKEN

Met de klassieke kweektechnieken kunnen we lang niet alle nog onbekende soorten bacteriën ontdekken, of zelfs maar de aanwezigheid van alle bekende soorten in een of ander monster aantonen. Van heel veel bacteriën weten we namelijk niet hoe we ze zouden moeten kweken, en dode bacteriën zijn uiteraard onkweekbaar. De opkomst van allerlei nieuwe, op de genetische informatiedragers DNA en RNA gebaseerde technieken, brengt daar nu voor het eerst in de geschiedenis verandering in. In een paar decennia tijd zijn letterlijk hele nieuwe werelden opengegaan. Heel wat nieuwe inzichten zijn verworven, heel wat algemeen geaccepteerde waarheden gesneuveld. Bovendien blijken allerhande bekende en onbekende bacteriesoorten hun aanwezigheid te verraden via hun RNA, zelfs nog als ze morsdood zijn.

BLAUWDRIJVEN EN UITVOERERS

Het DNA van een levend wezen bevat weliswaar de complete genetische informatie ervan, maar net zoals een blauwdruk nog geen gebouw is, moet er heel wat gebeuren om die informatie om te zetten in een stabiel functionerend organisme, of dat nu een mens is of een eenvoudige bacterie.

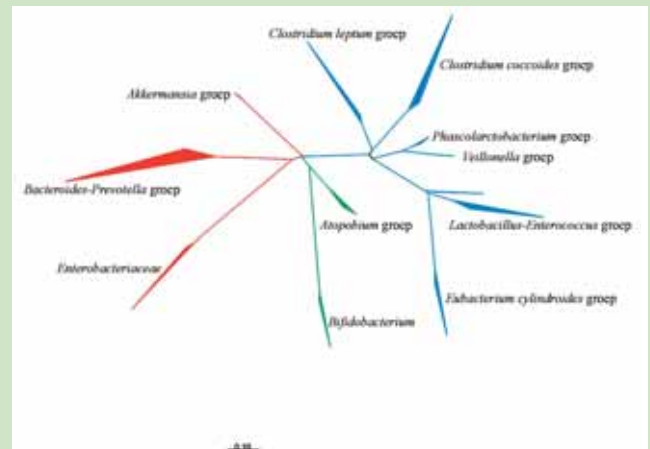
De rol van aannemer en uitvoerder wordt in cellen voor een belangrijk deel vervuld door ribosomen. Zo'n ribosoom is celorgaan of organel, een minuscule eiwitfabriekje dat in elke cel in grote aantallen en in allerlei soorten voorkomt. Alleen of in combinatie met andere ribosomen bouwen ze eiwitten, uitgaande van de genetische informatie die in het DNA ligt opgeslagen.

Die informatie bereikt de ribosomen via een vernuftig systeem. Eerst wordt een stuk informatie van het DNA overgeschreven naar een strengen boodschapper-RNA door een enzym dat we RNA polymerase noemen. Dat boodschapper-RNA (kortweg mRNA, van *messenger*-RNA) zwervt door de cel, tot het een geschikt ribosoom tegenkomt, dat het strengen begint om te zetten in het eiwit waarvoor het strengen gecodeerd werd. Het zijn die eiwitten die cellen, en dus ook bacteriën, in belangrijke mate hun specifieke eigenschappen geven, als bouw materiaal of schakel in weer een ander omzettingsproces.

VINGERAFDRUK

Ribosomen zijn voor de bouw en het onderhoud van cellen onmisbaar, we vinden ze dus in alle bacteriën terug. En in die ribosomen bevindt zich een sleutel tot de identiteit van de drager ervan die net zo verraderlijk is als onze vingerafdrukken.

Bacteriële ribosomen bevatten een type ribosomaal RNA dat bekend staat als 16S rRNA. Net als DNA bestaat RNA uit een eindeloze kralenketting van vier zogenaamde nucleotiden, alleen is die in het geval van DNA dubbel uitgevoerd, en bestaat RNA normaal uit een enkele streng. In het geval van 16S rRNA is een van de nucleotiden die we ook van DNA kennen, thymine, vervangen door een ander molecuul, uracil. Net als DNA kunnen we ook dit RNA aflezen als een kralenketting, en zo werd ontdekt dat het 16S rRNA van alle bacteriën op bepaalde plekken



Fylogenetische boom van de darmbacteriën op basis van hun 16S rRNA gen verwantschap. De Gram-negatieve staan weergegeven in rood, de Gram-positieve met een hoog G+C gehalte in hun genoom staan weergegeven in groen, de Gram-positieve met een laag G+C gehalte in hun genoom staan weergegeven in blauw. Hoe groter de afstand tussen de groepen des te minder de groepen fylogenetisch aan elkaar verwant zijn. Bron: Dr. E.G. Zoetendal.

heel sterk op elkaar lijkt. Aan zulke zogenaamde geconserveerde regionen kunnen we dus bacterieel 16S rRNA herkennen, net zoals we aan de algemene vorm van een vingerafdruk kunnen vaststellen dat hij van een mens afkomstig is, en bijvoorbeeld niet van een aap.

Behalve die altijd ongeveer gelijke stukken, zijn er ook negen delen van 16S rRNA gevonden die juist soortspecifiek zijn. Dat wil zeggen dat ze bij elke bacteriesoort net weer even anders zijn, zoals de patronen van een menselijke vingerafdruk van individu tot individu verschillen.

Door het aanwezige 16S rRNA uit een monster te halen, bijvoorbeeld uit ontlasting, kunnen we dus heel aardig vaststellen welke bacteriesoorten erin zitten of onlangs gezeten hebben, ook al zou zo'n monster niet één levende bacterie meer bevatten. We kunnen met bepaalde technieken zelfs vaststellen hoeveel bacteriën van een of andere soort erin zaten. Op deze manier krijgen we dus niet alleen een beter overzicht van de soorten die in een bepaalde omgeving aanwezig zijn en hun onderlinge verhoudingen dan met kweken mogelijk is, het beeld is ook betrouwbaarder, omdat het de toestand weergeeft van vlak voordat het monster genomen werd.

OMWENTELING

Inmiddels hebben we een database waarin meer dan 200.000 kenmerkende 16S rRNA-sequenties zitten. Maar net als niet ieders vingerafdrukken bij de politie bekend zijn, is ook die database nog verre van compleet. Regelmatig komen we soortspecifieke fragmenten tegen die nergens zijn terug te vinden, dan hebben we waarschijnlijk met een nieuw ontdekte soort van doen. Op den duur hopen we met de op 16S rRNA gebaseerde

technieken vrijwel alle bacteriesoorten die in de darmflora voorkomen te kunnen identificeren.

De ontdekking van 16S rRNA leidde al in 1977 tot een revolutionaire omwenteling in de manier waarop de het leven werd geclassificeerd. Tot dan toe bepaalde men de verwantschap tussen de soorten uitsluitend op basis van hun fysiologische kenmerken: aantallen poten, aanwezigheid van een skelet of pantser, dat soort dingen. De grofste indeling van al het op cellen gebaseerde leven was die in twee domeinen: de Eukaryoten, waartoe alle meercellige wezens behoren plus die eencelligen die net als meercelligen beschikken over een volledige celkern, en de Bacteriën of Prokaryoten, die zo'n kern ontberen.

De Amerikaanse microbioloog Carl Woese bekeek de fylogenetische stamboom opnieuw, nu door met behulp van 16S rRNA genetische kenmerken als uitgangspunt te nemen. Hij kwam tot de conclusie dat het domein van de prokaryoten in feite uit twee aparte domeinen bestond: dat der Bacteriën en het domein van de Archaea. Archaea zijn eencelligen die door het ontbreken van een kern wel wat op bacteriën lijken, maar er genetisch op allerlei punten fundamenteel van bleken te verschillen. Zo gaat de transcriptie van DNA bij hen in zijn werk op een manier die meer lijkt op die welke eukaryoten gebruiken, dan op die van bacteriën. Bestond het domein de archaea aanvankelijk vooral uit de merkwaardige eencelligen die allerlei extreme uithoeken van de aarde bewonen, zoals gloeiend hete bronnen, maar inmiddels zijn er ook elders vertegenwoordigers aangetroffen.

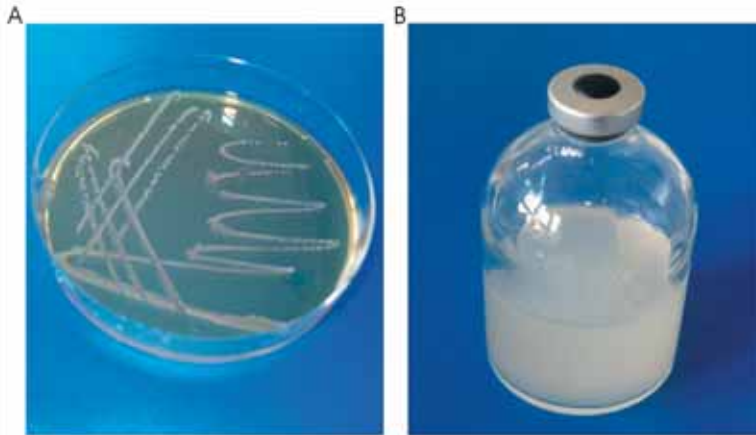
Woese's voorstellen riepen aanvankelijk felle tegenstand op, maar na een jaar of tien werd zijn indeling van het leven in drie domeinen toch algemeen geaccepteerd.

zijn heel wat bacteriesoorten ontdekt en beschreven, in ontlasting onder andere de bekende *E. coli* bacterie, voluit *Escherichia coli*, die ons soms goed ziek maakt.

Toch konden we langs deze weg maar een klein deel van de bacteriesoorten die deel uitmaken van de microbiota leren kennen. Al in 1860 had de grote Franse bacterioloog Louis Pasteur bewezen dat sommige bacteriën anaëroob zijn. Dat wil zeggen dat ze zonder zuurstof kunnen leven. Maar de moeilijkheid is, dat er ook talloze

soorten zijn die helemaal niet tegen zuurstof kunnen. Bij gewoon uitplaten van ontlastingsmonsters gingen zulke bacteriën dood zodra ze met de lucht in contact kwamen, zodat ze nooit gevonden werden.

Pas een eeuw na Pasteurs ontdekking, zo rond 1960, kwam daar verandering in, toen er toestellen werden uitgevonden waarin bacteriën onder zuurstofvrije omstandigheden gekweekt konden worden. In de decennia die daarop volgden, kwamen heel wat nieuwe



Links bacteriekolonies (wit) op een vaste voedingsplaat. De kolonies groeien op de streken waarmee het oorspronkelijke monster op de plaat gestreken werd. Rechts is een voedingsvloeistof door de erin groeiende bacteriën witgekleurd.

© Dr. E.G. Zoetendal.

soorten aan het licht. Pogingen met andere, vloeibare voedingsbodems, leverden nog weer wat meer resultaten op.

Ondanks al die inspanningen en successen kunnen we via kweken meestal maar zo'n twintig procent en waarschijnlijk nooit meer dan de helft van alle in onze darmen voorkomende bacteriesoorten leren kennen. We weten bijvoorbeeld van een heleboel soorten waarvan we het bestaan vermoeden, niet wat voor voedingsbodem en omstandigheden ze nodig hebben om zich goed te kunnen vermeerderen. Erger nog, er zijn sterke aanwijzingen dat verschillende bacteriesoorten in de darm met elkaar communiceren en samenwerken. Bij het kweken wordt die samenwerking verbroken, wat kan betekenen dat bepaalde soorten zich niet vermeerderen of veel minder, zodat we hun aandeel in de darmflora onderschatten.

TWEELINGEN

In de afgelopen decennia is er door de nieuwe genetische technieken enorm veel veranderd. We kunnen nu ook zonder kweken darmbacteriën aantonen en identificeren. Op grond van zulke metingen schatten we dat er tenminste duizend soorten darmbacteriën zijn. Anders dan we in het kweektijdperk dachten, blijken de groepen *Bacteroides*, *Clostridium coccoides* en *Clostridium leptum* de darmflora te domineren – vooral die laatste twee werden altijd onderschat omdat ze niet goed kweekbaar waren.

De voornaamste groepen bacteriën blijken bij vrijwel iedereen voor te komen, ook al zijn er wel aanzienlijke verschillen tussen mensen. Bacteriën uit de groepen *Veillonella* en *Lactobacillus*-

Enterococcus kunnen bij de een wel tien keer zo talrijk zijn als bij de ander. Je kunt gerust stellen dat elk mens een eigen, unieke darmflora heeft.

Uit onderzoeken met volwassen eenjarige tweelingen, die dezelfde genetische achtergrond hebben maar meestal niet in dezelfde omgeving verkeren, en met echtparen, die geen genetische verwantschap hebben maar juist wel hun dagelijkse omgeving delen, komt naar voren dat genetische aanleg zeker een rol speelt bij de samenstelling van de microbiota, maar de leefomgeving waarschijnlijk niet of nauwelijks. Daarbij moet gezegd dat de verschillen tussen eenjarige tweelingen toch nog zo groot waren, dat genetische aanleg niet de enige bepalende factor kan zijn.

Al die verscheidenheid maakt het lastig om de effecten te meten van diëten of van toevoegingen aan de darmflora – de gezonde-yoghurt flesjes, bijvoorbeeld. Wat bij de een duidelijke verschuiving in de samenstelling van de microbiota veroorzaakt, sorteert vaak bij een ander geen enkel merkbaar effect. Bovendien is maar helemaal de vraag of zulke verschuivingen positief of negatief werken, of zonder gevolgen blijven.

Wat wel vaststaat, is dat bij alle verschillen ieders darmflora in grote lijnen op dezelfde manier functioneert. Bij vrijwel iedereen produceert zij als het om verzuren gaat vooral acetaat, propionaat en butyraat. Daaruit blijkt maar weer hoe belangrijk de onderlinge verbanden zijn tussen de groepen van de darmbevolking. Blijkbaar zorgt dat samenspel voor steeds ongeveer hetzelfde evenwicht.

WALVISFLORA

Elke zoogdiersoort heeft zijn eigen specifieke darmflora, die vooral van moeder naar kind wordt overgedragen. Dat gaat meestal gemakkelijk. Doordat anus en vagina bij zoogdieren heel dicht naast elkaar liggen, raakt het kind al tijdens de geboorte bijna onvermijdelijk besmet met moeders fecale flora. Dit is ook belangrijk, want als de darmflora niet goed van samenstelling is, geeft dat kansen aan ongewenste, ziekteverwekkende bacteriën om zich in de darm te vestigen.

Walvissen zijn, doordat ze in het water geboren worden en leven, in dit opzicht in het nadeel. Water wast en er is maar weinig lichaamscontact. Zelfs het zogen gaat supersnel: het jong hoeft zijn tong maar om een tepel te krullen, en moeder begint in hoog tempo melk te spuiten.

Die beperkte besmettingskansen worden echter goedgemaakt doordat de vier huidplooien waarin de tepels van walvismoeders vanwege de stroomlijn liggen opgeborgen, aan weerszijden vlak naast de vagina en de anus liggen. Daardoor raakt het jong bij elke zoogbeurt opnieuw besmet met moeders darmbacteriën.



PETER HEIDT

Prof. Dr. P.J. Heidt studeerde biologie en geneeskunde. Hij deed hij o.a. onderzoek naar de rol van de microflora bij het ontstaan van graft-versus-host ziekte na beenmergtransplantatie. Hij is werkzaam bij het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk en als bijzonder hoogleraar verbonden aan de Afdeling Medische Microbiologie van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Locatie van de huidplooien met daarin de tepels bij een walvis.
© Foto: E.S. Nordoy, Dept. of Arctic Biology, University of Tromsø, Norway.

IJSBERG

Gedurende het leven is iemands darmflora redelijk stabiel, maar aan het begin ligt dat heel anders. Bij de geboorte is het maagdarmkanaal namelijk nog volkomen vrij van bacteriën. Allereerste bacteriën uit de directe omgeving komen vanaf het moment van geboren worden via de babymond in het allengs drukker en gevarieerder bevolkte darmlandschap terecht. Daar ontstaat na een periode waarin bacteriesoorten komen en gaan en nu eens de ene soort, dan weer andere de overhand hebben, uiteindelijk een evenwicht, de volwassen microbiota.

Alleen al aan de grote verschillen tussen de darmflora van verschillende mensen, en aan de samenhang met iemands genetische aanleg, zien we dat darmbacteriën geen willekeurige, het lichaam onverschillige huurders zijn. Darmbacteriën beïnvloeden niet alleen elkaar, maar er is ook druk verkeer en wederzijdse beïnvloeding op allerlei gebied tussen die bacteriën en de cellen van de darm zelf. Uit onderzoek met kiemvrije muizen, diertjes die geen darmflora hebben doordat ze vanaf de geboorte zorgvuldig in een steriele omgeving gehouden zijn, is bijvoorbeeld gebleken dat darmbacteriën van belang zijn voor een goede ontwikkeling van de darm en het immuunsysteem, en zelfs op de vetopslag. Verder kan *Bacteroides thetaiotaomicron*, een algemene darmbacterie, de toestand van het darmslijm aan zijn eigen voedingsbehoefte doen aanpassen. En van sommige bacteriën is onlangs gebleken dat ze zich afhankelijk van de plaats waar ze zitten, heel verschillend gedragen. Zo richt dezelfde *Lactobacillus plantarum* die in de dunne darm voornamelijk eenvoudige koolhydraten omzet, zich in de dikke darm juist op complexe koolhydraten

Wat we nu weten van wat er zich allemaal tussen ons lichaam en de darmbacteriën afspeelt, is waarschijnlijk nog maar het topje van de ijsberg. Als we ervan uitgaan dat er zo'n duizend verschillende soorten darmbacteriën zijn, met gemiddeld ongeveer 2.500 genen per soort, dan omvat het gezamenlijke genenarsenaal van de microbiota maar liefst 2,5 miljoen genen. Daarbij vergeleken zijn de 22.500 genen van ons eigen genoom maar een peulenschil. Bedenk daarbij dat elk van die onafzienbaar vele bacteriegenen staat voor een of andere functie, ook al worden al die functies lang niet altijd gerealiseerd, en het is duidelijk dat het aantal manieren waarop dit 'tweede genoom' in onze darmen ons lichaam en het functioneren daarvan kan beïnvloeden, gigantisch is.

CARNIVOREN, OMNIVOREN EN HERBIVOREN

Alle dieren betrekken de bouw- en brandstoffen waarvan ze groeien en bestaan uit de buitenwereld, meestal in de vorm van andere organismen en de producten daarvan: wormen eten bladresten, koeien eten gras, mensen eten koeien, melk en sla. Maar ze hebben pas profijt van hun eten als het de mond gepasseerd is en in het lichaam is opgenomen. Dat lukt niet met een koe, een grasspriet of zelfs een bladrestantje, het is allemaal veel te groot en te complex. Voedsel moet dus eerst worden verteerd, dat wil zeggen grondig voorbereid en afgebroken.

Voor dat doel beschikken de meeste dieren over een spijsverteringskanaal. In principe is dat niet meer dan een buis door het lichaam, bekleed met een speciaal soort slijmvlies dat voedingsstoffen doorlaat. Die primitieve darm is al naar gelang de leefwijze van het dier met allerlei extra voorzieningen uitgebreid om de opbrengst aan voedingsstoffen zo hoog mogelijk te maken.

De best zichtbare uitbreiding is een mond vol scheurende tanden en kauwende kiezen, die voedsel tot hapklare brokken vermaalt. Maar minstens zo belangrijk is de maag. In zijn eenvoudigste vorm is de maag een uitstulping aan het begin van het darmkanaal, een zak waarin het veroverde eten wordt bewaard en van waaruit het mondjesmaat verder het darmkanaal wordt ingestuurd. Eten doet een dier in het algemeen maar af en toe, als het iets eetbaars tegenkomt of een prooi weet te verschalken. Zonder maag zou al dat voedsel ook in één klap verwerkt moeten worden, terwijl de darm er de rest van de tijd werkeloos bijlag. Maar met een maag kan een dier de toevoer naar de darm reguleren, en de darm min of meer constant aan het werk houden zonder hem te overbelasten. Dat maakt de spijsvertering al enorm veel efficiënter.

SECREET

Een derde middel om de vertering te verbeteren is secreet. Daaronder verstaan we allerlei sappen zoals speeksel, maagsap, darmsap, pancreassap en gal, die helpen om het voedsel tijdens zijn gang door het spijsverteringskanaal te verteren. Sommige dieren, zoals slangen en spinnen, hebben zelfs giften die het verteringsproces al laten beginnen nog voordat ze hun prooi echt opeten.

Dat secreet bevat allerlei enzymen, zuren, basen of emulgerende middelen als werkzame componenten. Ze worden vooral aan het begin van het maagdarmkanaal afgescheiden, in ons geval in de mond, de maag en aan het begin van de dunne darm. Verderop in de dunne darm worden dan de vrijgemaakte voedingsstoffen via de darmwand in het lichaam opgenomen. Dat gebeurt in het geval van stoffen als water en vetzuren door diffusie, maar ook door actief dan wel passief transport, zoals bij natrium, aminozuren en glucose.

Aan het eind van de rit komt alles in de dikke darm terecht. Daar worden behalve vitaminen ook nog vluchtige vetzuren en zouten opgenomen. Verder dikt de brei van onverteerbare voedselresten en via de darmwand uitgescheiden afvalstoffen er in door onttrekking van water. Wat rest, verlaat via de anus het lichaam.

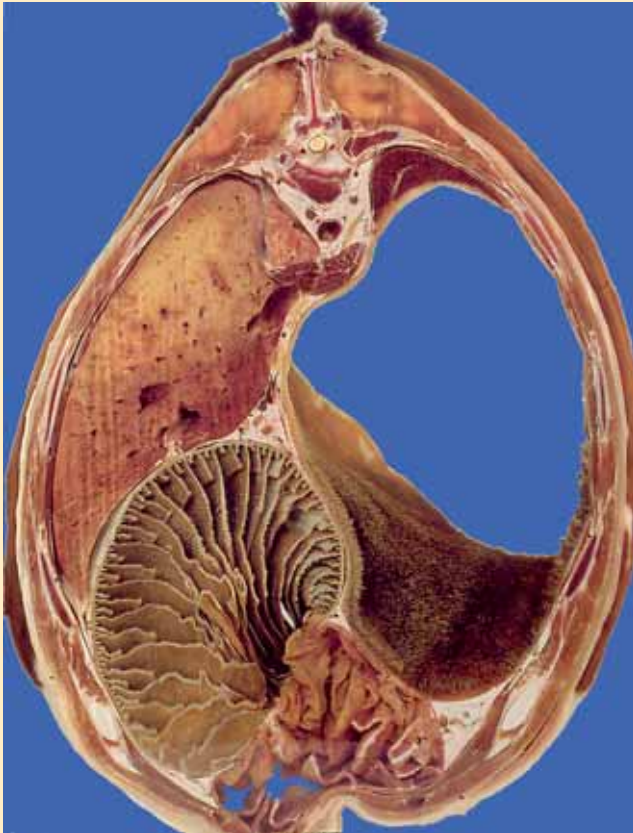
Het dieet van dieren en de uitvoering van hun spijsverteringssysteem hangen nauw met elkaar samen. Aan de ene kant van het spectrum staan de carnivoren, vleeseters met een betrekkelijk eenvoudig en kort spijsverteringskanaal. Zij kunnen daar goed mee toe omdat vlees geen lastig verteerbare celwanden bevat en goed verteerbaar is met behulp van lichaamseigen enzymen. De herbivoren vormen het andere uiteinde van het spectrum. Planteneters voedsel waarvan de meeste nuttige bestanddelen – zetmeel en eiwitten – zitten opgeborgen in cellen met een wand van cellulose en lignine, waarop de lichaamseigen enzymen geen vat hebben.

FERMENTATIE

Planteneters danken hun bestaan dan ook aan allerlei anaërobe micro-organismen, die wel in staat zijn om de weerbarstige celwanden te kraken door middel van fermentatie. Ze benutten de stoffen die ze zo vrijmaken, en produceren allerlei voor de gastheer nuttige voedingsstoffen, zoals azijnzuur, propionzuur en boterzuur. Bovendien maken sommige bacteriën ook zelf eiwitten aan door ureum, dat bij herkauwers in het speeksel zit en met het vermalen voedsel mee naar binnen gaat, om te zetten in aminozuren. Ook daar weet de gastheer wel raad mee.

Die micro-organismen, nuttige zowel als schadelijke, bereiken de ingewanden van dieren door met voedsel mee te liften. Heel wat bacteriestammen zijn in staat om in elk geval een tijdje de helse omstandigheden in de maag te overleven. Bij jonge dieren lukt ze dat nog het beste, die hebben nog niet zo'n heel zure maag.

Fermentatie door bacteriën kost veel tijd en ruimte, en vereist een omgeving met een neutrale zuurgraad, een juiste en constante temperatuur, plus de nodige voedingsstoffen voor de bac-



Een dwarsdoorsnede door het lichaam van een koe. Links bevindt zich de lever, rechts de pens, linksonder de boekmaag met de kenmerkende bladen, en onderin de lebmaag.

teriën en een voorziening om hun afvalstoffen af te voeren. Die grote ruimte blijkt op twee plaatsen in het spijsverteringskanaal te kunnen liggen. Bij sommige dieren, waaronder de herkauwers, maar ook het nijlpaard, de kangaroo en bladetende apen zoals langoeren en neusapen, ligt hij dicht bij het begin, als uitbreiding



Een dwarsdoorsnede door het lichaam van een paard. De twee grote holten zijn doorsneden door het colon (de dikke darm).

van de maag. Zulke dieren heten in jargon foregut fermenters. Andere dieren bieden plaats aan het bacteriële fermentatieproces aan het eind van hun darmgestel, in de dikke darm. Zij worden daarom hindgut fermenters genoemd.

De maag van herkauwers is enorm groot, bij runderen kan hij een inhoud van wel honderd liter bereiken. Hij is ook op een bijzondere manier ingericht, met een verdeling in vier compartimenten, die elke een eigen functie hebben. Drie daarvan, netmaag, lebmaag en boekmaag, zijn maar kleintjes vergeleken bij de grote pens, die dienst doet als gespieerd fermentatievat, waarin het opgegeten voer wordt gemengd en gesorteerd. Er wordt verder veel gas geproduceerd, bij een koe meer dan een liter methaan, koolzuur en waterstof per minuut. Dat gas raakt het dier door boeren kwijt.

Maar voor het zover is, heeft het gas een belangrijke functie. Doordat zich in de broeiende brij gasbelletjes hechten aan de grovere stukken voedsel, komen die bovendrijven, waarna ze worden teruggeduwd de slokdarm in en herkauwd. De vetzuren die door de fermentatie vrijkomen worden door de wand van de pens of verderop in het systeem door de darmwand in het lichaam opgenomen.

Uiteindelijk gaat de gefermenteerde voedselbrij, met daarin ontelbare bacteriën, door naar de boekmaag en daarna de lebmaag. Daar heerst het zure milieu dat nodig is om een begin te maken met het verteren van eiwitten.

KEUTELS

Hindgut fermenters gebruiken hun dikke en blinde darm als fermentatievat. Ook dit complex kan forse afmetingen bereiken, bij paarden is hij ongeveer net zo groot als de pens van een rund. Anders dan bij foregut fermenters bereikt het voedsel pas het gedeelte waar gefermenteerd wordt nadat alle gemakkelijk verteerbare stoffen al door de wand van de dunne darm zijn opgenomen. Dat verschaft deze dieren een efficiëntievoordeel boven foregut fermenters. Bij de laatsten worden die gemakkelijk opneembare stoffen immers door de bacteriën in de pens gebruikt voor hun eigen energievoorziening.

In het complex van dikke darm en blinde darm worden alleen nog de slecht verteerbare overblijfselen verwerkt. Ook hier levert dat vluchtige vetzuren, bacteriële eiwitten en gassen op.



Een konijn eet zijn eigen keutels op. Dit is nodig, omdat niet alle voedingsstoffen en energie bij de eerste darmpassage uit het voer gehaald kunnen worden. Grote onverteerbare delen worden gelijk uitgeoept. Dit zijn de gewone droge harde keutels. De overige kleinere deeltjes worden eerst achtergehouden en bewerkt in de blinde darm: het caecum. Deze keutels worden in groepjes uitgescheiden en rechtstreeks uit de anus opgegeten door het konijn. Bij de tweede passage door de darmen worden alle stoffen die nodig zijn uit deze keutel gehaald.
Bron: www.dierenkliniekwelhelminapark.nl

De vetzuren worden door de darmwand opgenomen, maar de eiwitten niet. Daarmee zijn de meeste hindgut fermenters hun efficiëntievoordeel tegenover foregut fermenters weer kwijt. Gas en eiwitten verlaten bij hen via de anus het lichaam.

Een uitzondering vormt het konijn, dat toch van zijn bacteriële eiwitten weet te profiteren. Bij konijnen vindt de fermentatie

plaats in de blinde darm. Door de inhoud van die darm en die van de dikke darm gescheiden uit te scheiden, en de eerste meteen weer op te eten. De bekende harde, zwarte konijnenkeutels zijn de afvalhoopjes uit de dikke darm. Konijnen produceren ze vooral 's nachts, als het dier ook eet. Overdag scheiden ze vooral de blindedarminhoud uit, in de vorm van eiwitrijke, zachte en plakkerige keutels die cecotrofen genoemd worden.

TUSSENVORM

Omnivoren zijn ook qua spijsverteringskanaal een tussenform tussen carnivoren en herbivoren. Hoewel er bij een omnivoor als het varken een beetje fermentatie plaatsvindt in het begin van de maag, waar bij dat dier geen zuur gevormd wordt, is de fermentatie in de dikke darm verreweg het belangrijkste, goed voor soms wel tientallen procenten van de behoefte van een dier. De dikke darm van omnivoren is daarom ook een stuk groter

dan die van carnivoren.

Bij mensen, ook omnivoren, vindt fermentatie eveneens in de dikke darm plaats, maar in vergelijking met de vertering door lichaamseigen enzymen stelt dat maar weinig voor. Men neemt aan dat bij mensen de opname van uit eiwitten gevormde aminozuren door de dikke darm niet van belang is. De dikke darm maakt zelf ook geen enzymen voor dat afbraakproces, al bevat ze wel transporteurs om door de darmbacteriën geproduceerde aminozuren via het epitheel naar de bloedbaan te brengen.

Erik van Engelen en Wim Kersten

Ir. Drs Erik van Engelen is bioloog, dierenarts en junior universitair docent aan de Universiteit Utrecht (afd. Anatomie en Fysiologie, Faculteit Diergeneeskunde).

Wim Kersten is conservator Diergeneeskunde (afd. Anatomie en Fysiologie) bij de Universiteit Utrecht.

INDELING VAN DE SUIKERS

Monosacchariden of enkelvoudige suikers zijn aldehyden of ketonen met verscheidene hydroxylgroepen en 3-6 koolstofatomen.

Met 3 koolstofatomen heten ze triose, voorbeelden: *glyceraldehyde* en *dihydroxyaceton*.

Met 4 koolstofatomen heten ze tetrose, voorbeelden: *erythrose* en *erythrulose*.

Met 5 koolstofatomen heten ze pentose, voorbeelden: *ribose*, *arabinose*, *ribulose*.

Met 6 koolstofatomen heten ze hexose, voorbeelden: *glucose*, *mannose*, *galactose*, *fructose*, *sorbose*.

Oligosacchariden of complexe suikers bestaan uit 2 of meer aan elkaar verbonden enkelvoudige suikers. De meest voorkomende disacchariden zijn *sucrose*, onze tafelsuiker (glucose met fructose), *lactose*, de melksuiker (galactose met glucose) en *maltose*, een afbraakproduct van zetmeel (glucose met glucose). Oligosacchariden in andere samenstellingen en in combinatie met aminen komen ook veel voor in verbindingen met eiwitten.

Polysacchariden zijn opgebouwd uit lange al of niet vertakte ketens van oligosacchariden. De bekendste zijn:

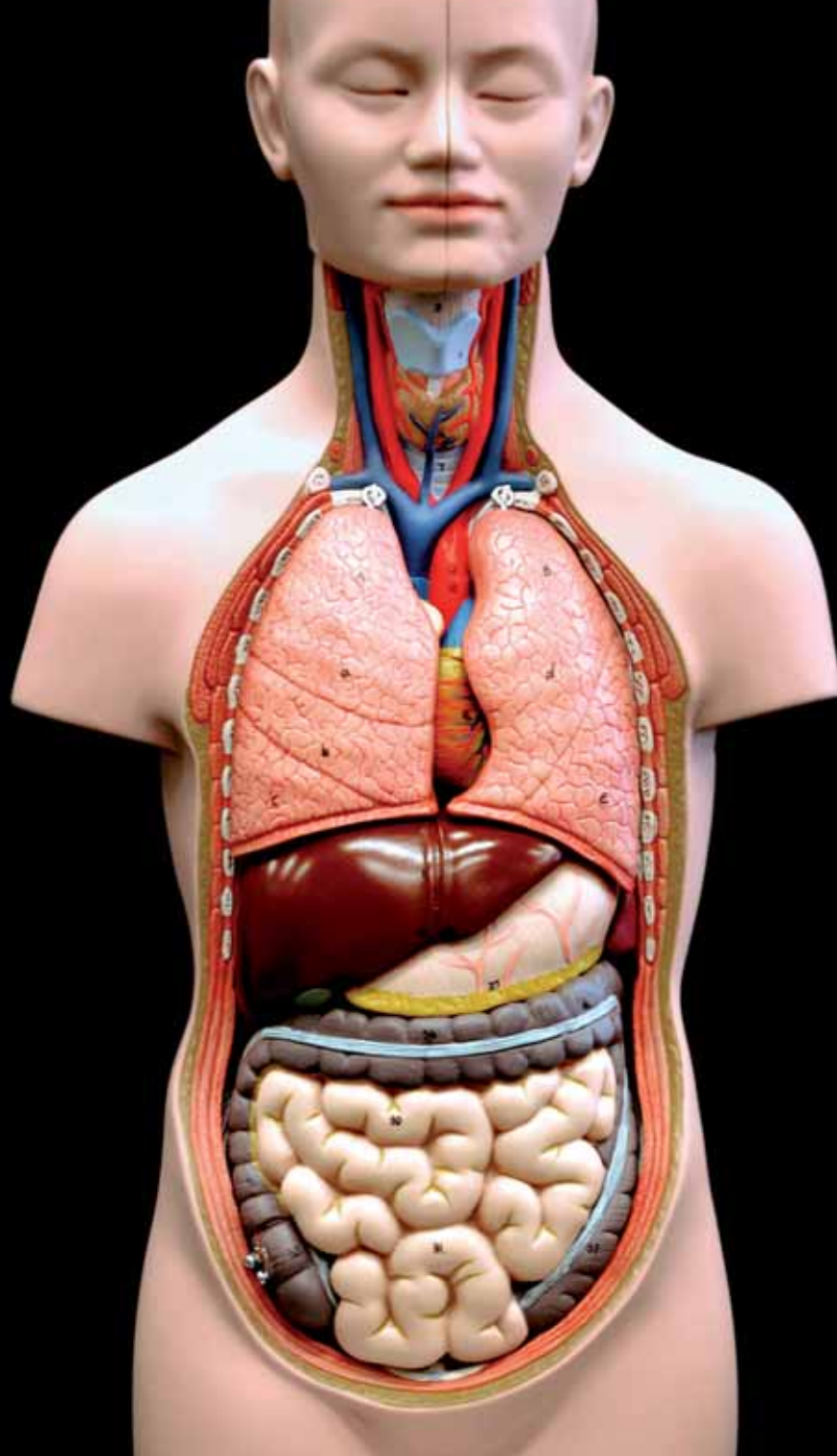
Glycogeen, de vorm waarin glucose in de weefsels wordt opgeslagen,

Zetmeel, de vorm waarin glucose in planten wordt opgeslagen en

Cellulose waaruit plantenvezels zijn opgebouwd, dat ook uit glucose moleculen bestaat.

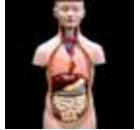
Chitine, een keten van glucosamine moleculen, is een belangrijk bestanddeel van het uitwendige skelet van insecten en krabachtigen.

Het komt ook voor in planktondiatomeën, algen en schimmels.



SLOPEN, BREKEN, EN BOUWEN

HOE DE DARMFLOORA ONS HELPT VOEDEN EN MEER



AD STOUTHAMER



PROF. DR. A. H. STOUTHAMER was tot zijn emeritaat in 1996 hoogleraar in de microbiologie aan de Vrije Universiteit. In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw verrichtte hij onderzoek naar de stofwisseling van lactobacillen, bifidobacteriën en propionaat vormende bacteriën. In deze periode was hij lid van het Subcommittee on the Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria van de International Union of Microbiological Sciences. Later werkte hij meer met aërobe bacteriën. Nitraatreductie en stikstofbinding vormden toen een belangrijk deel van het onderzoek. Zijn afscheidsrede droeg de titel “Levenslang Microbiologie”.

De darmflora die we allemaal met ons meedragen is het voorlopig eindproduct van miljoenen jaren van co-evolutie van de mens en zijn voorouders, en bacteriën. Beide varen er blijkbaar wel bij, anders was de samenwerking al lang geleden opgezegd. Wat het voordeel voor de bacteriën is, kunnen we gemakkelijk raden: onze darmen bieden ze een beschermde leefomgeving met een mooi constant klimaat, waar het voedsel met grote regelmaat wordt langsgebracht. Maar wat de mens en andere darmflorabezittende diersoorten aan die bacteriën hebben, is een minder gemakkelijk te beantwoorden vraag.

Laten we allereerst vaststellen dat onze darmflora ons belangrijke diensten verleent. Dat weten we dankzij experimenten met kiemvrije muizen. Dat zijn muizen die onder steriele omstandigheden via een keizersnee geboren zijn, en sindsdien zorgvuldig in steriele omstandigheden gehouden werden. Omdat ze nooit met enige bacterie in contact komen, ontwikkelen ze ook geen darmflora, maar voor het overige zijn het gewone muizen.

Het blijkt dat de darmen van zulke kiemvrije muizen qua structuur en functioneren op sommige punten afwijken van normale muizendarmen, wat aangeeft dat de darmflora dus invloed heeft op de ontwikkeling van het darmstelsel. Maar vooral zien we dat darmfloraloze muizen eten als bootwerkers, maar desondanks veel trager groeien dan normale soortgenoten en een lager vetpercentage hebben. Dat bewijst dat de darmflora zorgt voor een veel efficiënter gebruik van het voedsel dat we tot ons nemen. De bacteriën verschaffen hun gastheer daarmee een evolutionair voordeel van onschatbare waarde, want wie met minder voedsel toekan, heeft nu eenmaal in de grimmige natuur veel betere overlevingskansen.

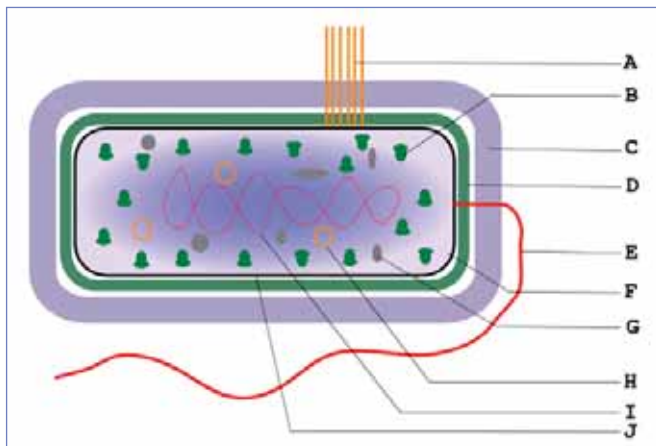
Voordat het lichaam iets met de voedingsstoffen in ons voedsel kan beginnen, moeten ze uit dat voedsel worden vrijgemaakt en in het lichaam opgenomen. Dat begint, heel grof, bij het kauwen. Dat maakt het oppervlak van een hap eten veel groter, zodat enzymen in het speeksel snel en daadkrachtig met de afbraak kunnen beginnen. Dat proces, waarbij de grote, complexe moleculen in het eten worden omgezet in moleculen die klein genoeg zijn om de darmwand te kunnen passeren en zo in het lichaam te komen, wordt voorbij

het strottenhoofd in de slokdarm, de maag en de dunne darm met alle mogelijke middelen voortgezet. Eerst is er verzegend maagzuur, in de dunne darm bijtende gal, en overal almaar weer andere knabbelende, rafelende, splijtende enzymen die worden aangevoerd vanuit de speekselklieren, de alveesklier of rechtstreeks uit de cellen van de darmwand zelf.

Ondanks al dat geweld komen aan het eind van de dunne darm nog heel wat grote moleculen vol kostbare onderdelen min of meer ongeschonden uit de strijd. Maar dan komen de darmbacteriën, die in overgrote meerderheid in de dikke darm huizen, in actie. Zij slopen voornamelijk suikers, eiwitten en aminozuren.

LEVEN ZONDER ZUURSTOF

Meer dan 99,8 procent van de darmbacteriën is strikt anaëroob. Dat wil zeggen dat ze niet bestand zijn tegen contact met zuurstof – ‘aer’ betekent lucht in zowel Latijn als Grieks. Dat komt – en dat is uiteraard geen toeval – goed uit, omdat onze darmen ook een zuurstofvrije omgeving vormen. Natuurlijk komt er wel eens een spoortje zuurstof in de darm terecht, maar dat wordt dan snel opgeruimd, of beter gezegd verbruikt, door de kleine fractie facultatief anaërobe bacteriën, waaronder de bekende *E. coli*. Ze heten facultatief anaëroob omdat ze zowel met als zonder zuurstof kunnen leven en gedijen. Door die eigenschap kunnen ze het zuurstofvrije darmklimaat handhaven, en zo helpen ze het voortbestaan van de darmflora veiligstellen.



Een leven zonder zuurstof houdt in dat de in ons lichaam meest gebruikelijke methode om stoffen om te zetten en af te breken, verbranding met behulp van zuurstof, voor de darmflora niet is weggelegd. In plaats daarvan houden ze zichzelf in stand door middel van fermentatie. Waar verbranding inhoudt dat aan stoffen zuurstof wordt gebonden, zodat er dus toevoer van zuurstof nodig is, werkt fermentatie door het ‘verhangen’ van waterstofatomen binnen de in de onmiddellijke omgeving beschikbare stoffen: elk waterstofatoom dat ergens afgebroken wordt, moet later aan een ander molecuul worden aangeplakt. Het proces levert net als verbranding energie op, maar volledige afbraak is met fermentatie niet haalbaar.

Dat fermentatie toch een effectief middel is, zien we aan de afbraak van allerlei suikers en op basis daarvan gevormde polysacchariden. Deze stoffen komen vooral veel voor in de lastig afbreekbare celwanden van plantaardig voedsel. Het zijn de voor de gezondheid veelgeprezen voedingsvezels, die in een normaal Westers dieet goed zijn voor ongeveer tien procent van onze energiebehoefte, maar waarop de enzymen van onze spijsvertering geen vat hebben. De darmbacteriën, en dan vooral die uit de Bacteroides-groep, maken er echter korte metten mee. Ze breken suikers en andere koolwaterstoffen af tot nuttige zaken als azijnzuur, propionzuur en boterzuur. In het algemeen maken deze drie vluchtige vezuren het darmmilieu zuurder, waardoor het voor ziektekiemen

Schema van de opbouw van een bacterie.

A: pili = sexharen, die worden gebruikt voor de conjugatie, het contact tussen twee bacteriën bij de seksuele voortplanting.

B: ribosomen, celorgaanjes waarin de eiwitsynthese met hulp van de RNA code plaats vindt (translatie).

C: kapsel

D: celwand

E: zweepdraad

F: cytoplasma = cel sap

G: vacuole

H: plasmide = stukje extrachromosomaal DNA meestal cirkelvormig

I: chromosomenmassa, bacteriën hebben geen kernmembraan

J: plasma membraan, onder de kapsel

lastiger wordt om er zich te vestigen, maar dat is maar een van hun positieve eigenschappen.

De eerste twee, azijnzuur en propionzuur, dienen, nadat ze via de darmwand in het lichaam zijn opgenomen, in verschillende organen als verbrandingsmateriaal, en dragen zo bij aan onze energievoorziening. Groter en veelzijdiger nog is echter de bijdrage van boterzuur of butyraat. Epitheelcellen van de darm gebruiken het als brandstof, en daarbij worden onder meer voorlopers gevormd van vetachtige stoffen die onontbeerlijk zijn in slijmvliezen. Verder bevordert het de groei van nieuwe colonocyten, darmwandcellen, en het gemak waarmee die hun plaats in de darmwand vinden. Ook heeft boterzuur effecten op het immuunsysteem. Ten slotte werd onlangs ontdekt dat butyraat bovendien aanzet tot de productie van een natuurlijk antibioticum dat infecties met de Shigella-bacterie, een beruchte veroorzaker van dysenterie en bloederige diarree, helpt voorkomen en genezen.

Behalve koolwaterstoffen breekt de darmflora ook eiwitten af tot veel kleinere peptiden, en die soms weer tot vrije aminozuren. Die laatste lenen zich voor een deel weer voor fermentatie, in hoofdzaak door bacteriën van de groep *Clostridia*. Die bacteriën winnen uit dat proces, dat opnieuw azijnzuur, boterzuur en propionzuur oplevert, wat energie voor zichzelf, maar het is voor hen een heel gedoe. Veel bacteriën kunnen met veel minder moeite veel meer energie winnen uit de afbraak van suikers, en ze hebben daar dan ook een voorkeur voor. Bevat het aanbod zowel aminozuren als suikers, dan worden de enzymen die nodig zijn voor de moeilijke afbraak van de eerste eenvoudig niet aangemaakt. Het is een verschijnsel dat algemeen is in het bacterierijk en bekend staat als kataboliet repressie.

VOEDSELKETEN

Natuurlijk worden bij al die afbraakactiviteiten veel meer stoffen gevormd dan de drie genoemde vluchtige vetzuren. Lactobacillen en bifidobacteriën produceren bijvoorbeeld uiteindelijk melkzuur, en algemeen levert fermentatie ook waterstof en koolzuur op. Met melkzuur kan ons lichaam niet veel beginnen, en de waterstof moet worden weggevangen, omdat de energieleverende reacties bij bacteriën als er te veel waterstof in de omgeving is niet goed kunnen verlopen.

Maar gelukkig is onze microbiota meer dan een als los zand aan elkaar hangende verzameling micro-organismen. In plaats daarvan



Isolator voor verpleging van patiënten met een aangeboren onvermogen tot afweer. Een dergelijke isolator vormt een absolute barrière tussen de patiënt en de buitenwereld. Alle voeding en materialen die naar binnen gaan worden gesteriliseerd. Dergelijke isolators worden ook gebruikt voor studies met kiemvrije dieren.

is het een heuse gemeenschap, waarin sommige leden voortbouwen op het werk van andere of juist voorwaarden scheppen waar andere mee uit de voeten kunnen. De melkzuurproducerende bacteriën maken deel uit van een bacteriële voedselketen waarbij andere bacteriën het eindproduct melkzuur als grondstof gebruiken om de voor de gastheer wel nuttige vetzuren propionzuur en azijnzuur te maken, alsmede koolzuur.

Maar liefst drie verschillende groepen micro-organismen maken deel uit van nog een andere voedselketen binnen de darmflora. Het zijn afvalverwerkers die leven van het opruimen van koolzuur en het neutraliseren van waterstof. Eén groep doet dat door koolzuur met waterstof te reduceren tot het nuttige azijnzuur. De tweede groep bestaat uit maar een lid, *Methanobrevibacter smithii*. Deze eencellige is geen echte bacterie maar de enige vertegenwoordiger van het domein der Archaea, en komt niet bij iedereen voor. Zoals zijn naam al zegt, maakt hij uit waterstof en koolzuur het gas methaan. Daarmee zet *smithii* voor ons mensen een biochemisch probleem om in een sociale moeilijkheid. Het verder onbruikbare methaan moet immers de darm weer uit, en dat gebeurt in de vorm van winden.

Vetzucht is hard op weg om de volksziekte van de eenentwintigste eeuw te worden. Nu al hebben wereldwijd 250 miljoen mensen een Body Mass Index (BMI) van meer dan 35, en dat aantal lijkt alleen maar te groeien. Bij die 35 ligt de formele grens van ernstig overgewicht. De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lichaamslengte in meters, waarbij de uitkomst tussen 20 en 25 behoort te liggen. Iemand van 1,80 meter zit dus goed bij een gewicht tussen 65 en 81 kilo. Ernstig overgewicht begint bij diezelfde persoon pas bij ruim 113 kilo.

Vetzucht is een serieus maatschappelijk en gezondheidsprobleem. Veel te dikke mensen lopen bijvoorbeeld onevenredig veel kans om ziekten op te lopen als ouderdomsdiabetes, hoge bloeddruk en darmkanker. Verder gaan ze, zo blijkt uit grootschalig onderzoek, gemiddeld eerder dood dan normaal, een effect dat bij vrouwen nog sterker optreedt dan bij mannen.

Meestal wordt de schuld van de vetzucht-epidemie geschoven op de patiënt zelf. Die eet te vaak te veel, te zoet en te vet, en beweegt te weinig. Behandeling bestaat, voor zover je daarvan kan spreken, voornamelijk uit voorlichting, in de hoop dat mensen hun eet- en bewegingsgedrag zullen veranderen. Zoals vaak zijn

Index (kg.m ⁻²)	Interpretatie
minder dan 18	ondergewicht
18 tot 25	normaal gewicht
25 tot 27	licht overgewicht
27 tot 30	matig overgewicht
30 tot 40	ernstig overgewicht
meer dan 40	ziekelijk overgewicht

Interpretatie van de BMI voor volwassenen
In het algemeen is een index van minder dan 18,5 ondergewicht. Dit kan aanduiden dat er sprake is van ondervoeding, een eetstoornis of een ander gezondheidsprobleem. Vanaf een index van 25 wordt gesproken van (licht) overgewicht. Boven een waarde van 30 is er sprake van ernstig overgewicht of obesitas.

de resultaten van zulke aansporingen tot braaf gedrag maar margtjes. De vraag rijst zelfs of ze wel terecht zijn, en of de oorzaak van de tamelijk plotselinge explosie van vetzucht niet heel ergens anders gezocht moet worden: in de darmflora.

OB-MUIZEN
De Amerikaanse gastro-enteroloog Jeffrey Gordon, directeur van de afdeling moleculaire biologie en farmacologie van de Washington Universiteit in St. Louis, vermoedt dat het optreden van vetzucht op zijn minst gedeeltelijk een gevolg zou kunnen zijn van een darmflora die bovengemiddeld efficiënt werkt. Het teveel van het goede staat dan niet in de ijskast, maar zit nog voordat er een hap gegeten wordt al in het lichaam.

Gordon deed onderzoek bij muizen waarbij het ob-gen (ob staat voor 'obese', wat dik betekent) door gericht ingrijpen was uitgeschakeld. Dat gen codeert voor het eiwithormoon leptine, dat de eetlust en het metabolisme reguleert.

De knock-out muizen met het defecte ob-gen werden uiteindelijk zo zwaar, dat ze niet meer konden lopen. En wat bleek? Door het ob-gen uit te schakelen veranderde de microbiota in de darmen van de muizen aanzienlijk van samenstelling. De volvette muizen beschikken maar over half zoveel bacteriën uit de Bacteroides-groep, terwijl vooral de boterzuurvormende clostridia veel en veel talrijker waren dan normaal. In de nieuwe samenstelling peurde de darmflora veel efficiënter energie uit de aangeboden voeding.

Dat klinkt interessant, maar er is nog geen reden tot juichen. Want we zitten nog met de vraag wat hier oorzaak is, en wat het gevolg. Het lijkt alsof de efficiëntere darmflora de vetzucht veroorzaakt, maar het kan ook zijn dat de door het uitschakelen van het ob-gen opgeroepen vetzucht juist de veranderingen in de darmflora teweegbrengt. Hoopgevend is dat kiemvrije muizen, die niet over een darmflora beschikken en daardoor ondanks grote eetlust moeizaam groeien en weinig vetreserves opbouwen, zich al snel heel wat normaler gaan gedragen zodra ze alsnog een darmflora krijgen toegediend. Ze worden zwaarder en hun vetpercentage stijgt, terwijl ze toch minder gaan eten. De opname

van glucose in de darm stijgt snel, net als bijvoorbeeld het gehalte glucose in het bloedserum en het insulinepeil. Dat veroorzaakt de aanmaak van triglyceriden in de lever, die via het bloed in vetcellen worden opgeslagen en die groter maken. Dat alles wijst in elk geval in de richting dat de samenstelling van de darmflora bepaalt hoe efficiënt voedsel wordt afgebroken, en ook de opslag van vetreserves.

Blijkt dat inderdaad allemaal te kloppen, dan zijn we nog niet helemaal binnen. Dan moet immers nog blijken of de vetzucht die we bij mensen aantreffen net zo'n bacteriële achtergrond heeft als bij de ob-muizen het geval is.

PONDJE MEER

Enigszins op de antwoorden op die vragen vooruitlopend zou Gordon graag een behandeling van vetzucht zien die gericht is op het normaliseren van de darmflora, in de hoop dat daarmee ook de energie-efficiëntie weer normale waarden zal aannemen. In dat kader loopt in Amerika een groot onderzoek waarbij mensen met vetzucht op een calorie-arm, een koolhydraat-arm of een vet-arm dieet gezet worden, en gemeten wordt wat dat voor effecten heeft op zowel hun gewicht als op de samenstelling van hun darmflora. Het is voor het eerst dat zo'n onderzoek plaatsvindt met relatief grote aantallen proefpersonen, omdat de technieken die nodig zijn voor een betrouwbare analyse van de microbiota van de hele darm nog maar kort bestaan. Met de kennis die nu wordt opgedaan komen beter onderbouwde en ef-

fectievere dieetadviezen in zicht, en zelfs mogelijkheden om de darmflora actief zo aan te passen, dat hij minder efficiënt, dat wil zeggen normaler, gaat presteren.

We weten al dat de darmflora van de ene mens aanzienlijk kan afwijken van die van de ander. Dat maakt het waarschijnlijk dat de ene darmflora voedsel ook efficiënter verwerkt dan de andere, en dat heeft praktische consequenties. Op de etiketten van veel levensmiddelen staat tegenwoordig naast de samenstelling ook de energetische waarde vermeld. Een bepaald volkoren graanontbijt levert bijvoorbeeld 336 kcal per honderd gram. Dat lijkt heel precies, maar is dat eigenlijk niet. Zo'n vezelrijk product wordt in hoofdzaak afgebroken door bacteriën in de dikke darm, die daarvoor een deel van de in het product opgesloten energie gebruiken. Die energie zal de gastheer dus nooit bereiken. Erger is dat de hoeveelheid energie die in het werk van de darmflora

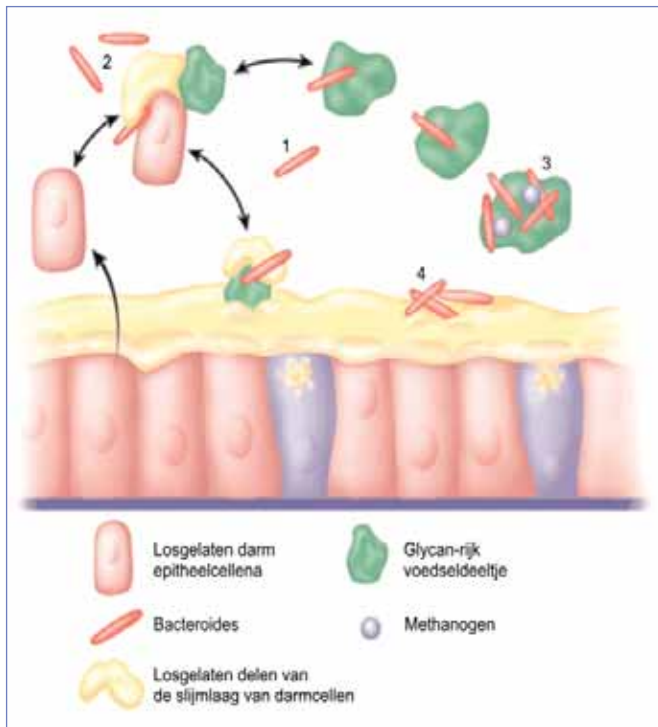
gaat zitten, van persoon tot persoon kan verschillen. Voor de een bevat hetzelfde product daardoor netto meer calorieën dan voor de ander.

Zulke verschillen tikken al gauw aan. Gordon rekende uit dat een verschil van maar twaalf kilocalorieën per dag – de energie in een dun plakje gekookte ham, of wat het kost om anderhalve minuut flink te fietsen – na

een jaar een pond opgeslagen vet meer of minder betekent. Mensen die zeggen dat ze al dik worden als ze alleen maar naar eten kijken, hebben dus misschien niet helemaal ongelijk. Ze worden echt van hetzelfde eten dikker dan een ander.



Er zijn aanwijzingen dat een verkeerde darmflora vetzucht bevordert. © Hollandse Hoogte / Herman Wouters.



De afbraak van een voedseldeeltje. Uit de darmwand losgeraakte epi-
theelcellen (roze en paars) en losgeraakte stukjes van de slijmlaag (geel)
klonteren aan een onvolledig verteerde voedselrest (groen). Dan hechten
zich daar naaldvormige *B. thetaiotaomicrom*-bacteriën aan (1, 2), en
begint de afbraak. Na verloop van tijd ontwikkelen zich in het geheel
ook *M. smithii* cellen (3). Na gedane zaken keren de *B. thetaiotaom*-
micron-bacteriën terug naar de slijmlaag, om zich zolang daarmee te
voeden (4). © “Bäckhed et al., SCIENCE 307: 1915 – 1920 (2005)
Reprinted with permission of AAAS”

De laatste groep bestaat uit bacteriën die waterstof aan sulfaat
binden, met sulfide als resultaat. Merkwaardigerwijs is dit, als er
tenminste voldoende van deze sulfaatreducerende bacteriën in ie-
mands darmflora zitten, de voornaamste manier waarop waterstof
wordt weggevangen, ondanks dat het geproduceerde sulfide nade-
lig is voor de slijmlaag van de darmwand.

Soms blijken er nog ingewikkelder afhankelijkheden in de mi-
crobiota te bestaan dan we ooit verwachtten, doordat de nieuwe
genomics-technieken maken dat we dingen kunnen zien die eerder
altijd verborgen bleven. Wel heel verrassend was de ontdekking van
de wonderbaarlijke onderlinge afhankelijkheid die blijkt te bestaan
tussen twee leden van de microbiota, *Bacteriodes thetaiotaomicron*
en de net al genoemde *M. smithii*, een afhankelijkheid die heel an-
ders is dan een voedselketen.

Als kiemvrije muizen een darmflora kregen toegediend die alleen
bestond uit *B. thetaiotaomicron*, brak de bacterie volgens verwach-
ting suikers af en produceerde hij mierenzuur. Maar bij muizen
die een mengsel kregen toegediend van beide micro-organismen,
veranderde de stofwisseling van *B. thetaiotaomicron* dramatisch.
Talloze genen werden veel sterker afgelezen, veel andere juist min-
der sterk. Bijgevolg werden bepaalde enzymen sterk gestimuleerd,
zodat meer componenten van voedingsvezels konden worden af-
gebroken en de energetische efficiëntie van het afbraakproces flink
toenam.

Wat *M. smithii* in het mengsel deed, was het mierenzuur dat
door de bacterie gemaakt werd, omzetten in methaan. Dat wegne-
men van mierenzuur uit de omgeving van *B. thetaiotaomicron* heeft
blijkbaar een diepgaand, spectaculair effect op de keuze van genen
die in het genoom van de bacterie tot expressie worden gebracht.

VITAMINEN

Van de vele stoffen die de microbiota produceert, zijn sommige,
zoals boterzuur, van nut voor de gastheer, en dienen andere
als voedsel voor andere leden van de darmflora. Daar is melkzuur
een voorbeeld van. Maar er zijn ook producten waar zowel de gast-
heer als de floranoten baat bij hebben. Dan hebben we het bij-
voorbeeld over essentiële aminozuren en vitaminen.

Essentiële aminozuren noemen we het tiental van de in totaal
21 aminozuren waaraan het lichaam wel behoefte heeft, maar die
het niet zelf kan aanmaken. Darmbewonende bacteriesoorten als
lactobacillen en bifidobacteriën zitten wat dat betreft in hetzelfde
schuitje, en profiteren dus net als de gastheer mee van het feit dat
andere bacteriën het kunstje van de biosynthese van die zuren wel
beheersen. Bij mensen is de bacteriële productie van essentiële
aminozuren desalniettemin niet groot genoeg om onze behoefte
te dekken. Bij herkauwers is dat wel zo. Hun dieet is betrekkelijk
arm aan voedingsstoffen en zit vol moeilijk afbreekbare plantaar-

dige voedingsvezels. Daarom spelen darmbacteriën bij hen een nog belangrijker rol dan bij ons, en moeten ze ook heel zuinig zijn op elk nuttig spootje in hun darminhoud. Dat is de reden waarom bij herkauwers de bacteriemassa zelf aan het eind van de darm ook verteerd wordt, zodat de kostbare voedingsmiddelen die zich in de brokstukken ervan bevinden, niet verloren gaan maar ook nog door de gastheer opgenomen en benut kunnen worden. Mensen zijn niet ingericht op het verteren van de eigen darmflora, zodat veel essentiële aminozuren met de bacteriemassa in de uitwerpselen voor ons lichaam verloren gaan.

Hetzelfde verhaal geldt voor de vitamines B en K. Ook daaraan hebben zowel sommige darmbacteriën als hun gastheer behoefte, terwijl ze niet zelf in die behoefte kunnen voorzien. Vitamine B12, een essentiële groeifactor voor onder meer bloedvormend en zenuwweefsel, is een product dat uitsluitend door bepaalde bacteriën vervaardigd wordt. Carnivoren en omnivoren zoals wijzelf betrekken de benodigde vitamine B12 zowel uit onze darmflora als uit vlees, vis en zuivel. Herkauwers zijn compleet afhankelijk van de B12-producerende flora van hun pens.

Vitamine K is nodig bij de vorming in de lever van protrombine, een bloedstollingsfactor. De stof wordt geproduceerd door darmbacteriën, maar komt ook voor in groene planten, bij uitstek moeilijk verteerbaar materiaal waar alleen onze darmbacteriën raad mee weten. Omdat pasgeboren kinderen nog geen functionerende darmflora hebben, kunnen zij een eventueel tekort niet zelf aanvullen, met nare bloedingsstoornissen als gevolg. Daarom krijgen pasgeborenen vitamine K-druppeltjes.

Tekorten aan de vitamines B en K kunnen ook ontstaan wanneer de darmflora ontregeld raakt, bijvoorbeeld door een langdurige behandeling met antibiotica. Daarom worden daarbij soms vitaminepillen voorgeschreven.

Ook een onafzienbare reeks lichaamsvreemde stoffen valt in onze darmen ten prooi aan het bacteriële slopersbedrijf. Een opmerkelijke prestatie is de snelle afbraak van benzoëzuur door verschillende soorten bacteriën. Opmerkelijk, omdat dit in levensmiddelen veel toegepaste conserveringsmiddel behoort tot de groep van aromatische verbindingen, die onder zuurstofloze omstandigheden normaal nauwelijks af te breken zijn.

Flavonoiden zijn ook een vermelding waard, stoffen die in vruchten voorkomen en er kleur aan geven. Het afbreken ervan levert stoffen op als quercetine en resveratrol, sterke antioxidanten



Onze darmbacteriën zetten plantenkleurstoffen om in antioxidanta die goed zouden zijn voor de gezondheid.

die het ontstaan van kanker zouden tegengaan. Resveratrol is ook de reden dat sommigen een dagelijks glaasje rode wijn als gezond aanprijzen.

Gunstige, tegen kanker beschermende eigenschappen worden ook toegeschreven aan genisteïne, een glycoside dat onder meer veel in soja voorkomt, en dat door darmbacteriën wordt afgebroken tot een suiker en een niet-suiker restant. We weten dat een dieet met veel soja hypermethylering van DNA teweegbrengt, een proces dat de kans op het ontstaan van kanker bij proefdieren verkleint, en



Genisteine is een glucoside dat veel in soja voorkomt en dat mogelijk bescherming tegen darmkanker geeft.

ook dat borst- en prostaatkanker beide minder voorkomen in landen met een hoog sojaverbruik, zoals Japan.

ZENUWGIF

Het zou te mooi zijn om waar te zijn als onze darmbacteriën alleen maar positieve dingen deden, en dat is dan ook niet zo. Hetzelfde soort afbraak van een glycoside, maar nu uit leden van de cycaden, een wel wat op palmen gelijkende plantenfamilie, heeft tot gevolg dat methylazomethanol vrijkomt, een zenuwgif.

Een minder dramatisch maar veel algemener probleem zijn stoffen als ammonia, die vrijkomen bij de afbraak van eiwitten. Ammonia is, net als andere afbraakproducten zoals fenolen en cresolen een zogenaamd co-carcinogeen. Dat zijn stoffen die zelf niet kankerverwekkend zijn, maar die wel de kwalijke werking versterken van echte kankerverwekkers. In het algemeen geldt, hoe eiwitrijker de voeding, hoe meer eiwitafbraakproducten. Minder eiwit, voor-

namelijk vlees, gaan eten en meer vezels betekent dat er in de darm meer suikers gevormd worden, wat de omzetting van eiwitten van aminozuren hindert. Bovendien maakt de omzetting van die suikers op zijn beurt het darmmilieu weer zuurder, wat ook weer de eiwitafbraak bemoeilijkt.

Van weer een andere orde zijn de eiwitafbraakproducten indol en skatol, die de karakteristieke poeplucht veroorzaken. Bij mannelijke varkens vindt skatol zelfs zijn weg naar het vetweefsel, waardoor de in onze streken beruchte berengeur ontstaat, een nare lucht die bij bakken en braden ontstaat.

SPINAZIE

Nitraat, een stof die in een aantal groenten voorkomt, verergert de ongunstige effecten van de afbraakproducten van eiwitten en aminozuren. Het bekendste voorbeeld van nitraathoudende groente is spinazie, maar in andere groenten zit het ook, in hoeveelheden die afhangen van de soort groente, de hoeveelheid licht en de hoeveelheid kunstmest die eraan gespenseerd is. Op zich doet nitraat geen kwaad, maar het kan door bacteriën omgevormd worden tot nitriet, dat minder onschuldig is. Aan de ene kant kan een overmaat aan nitriet in het bloed bij zuigelingen het zuurstoftransport verstoren, waardoor cyanose ofwel blauwzucht ontstaat. Aan de andere kant brengt nitriet in reactie met eiwitten, aminozuren en aminen nitrosamines voort. En die laatste kunnen kankerverwekkend zijn.

Een echt bewijs dat er een verband is tussen het eten van nitraathoudende groente en kanker van de maag of darm, is er niet. Zo'n verband is nauwelijks aan te tonen, omdat mensen de schadelijke nitrosaminen ook rechtstreeks binnenkrijgen, bijvoorbeeld in sigarettenrook of in cosmetica. Bovendien wordt het grootste deel van het nitraat dat met groenten binnenkomt, ook weer uitgescheiden. Slechts een bescheiden deel ervan wordt in de darmen omgezet in nitriet.

Toch wordt aangeraden om niet vaker dan een paar keer per week spinazie en andere nitraatrijke groenten te eten, en ze zeker niet te bewaren en op te warmen, in het bijzonder voor kleine kinderen. De reden is dat het langzame afkoelen en weer opwarmen ideale omstandigheden scheppen voor in de groente aanwezige bacteriën om zich te vermenigvuldigen en op hun gemak veel meer van het aanwezige nitraat om te zetten in nitriet dan in de darmen ooit zou gebeuren.



Nitraat komt onder andere in spinazie voor. Nitraat doet geen kwaad, maar het kan door bacteriën omgevormd worden tot nitriet, dat minder onschuldig is. Nadat spinazie is gekookt, wordt aangeraden het niet meer op te warmen.

Aan vitamine C en andere anti-oxidanten wordt een heilzame werking toegeschreven, omdat ze de vorming van nitriet en de weer daaruit gevormde nitrosaminen belemmeren. De combinatie van spinazie met citroensap is dus niet alleen om culinaire redenen een klassieker.

VOEDING EN DARMKANKER

Nog maar kort geleden werd door grootschalig en langlopend onderzoek onder auspiciën van de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ontdekt dat bij mensen die dagelijks minstens ruim anderhalf ons rood vlees aten, dertig procent meer darmkanker voorkwam dan bij anderen. Daar stond tegenover dat een vezelrijk dieet, met 35 gram vezel per dag, de kans op darmkanker met veertig procent verminderde. In het onderzoek waren een half miljoen mensen in tien Europese landen gedurende tien jaar gevolgd, en dat had 1329 gevallen van darmkanker opgeleverd. Veel rood vlees eten deed de kans op darmkanker dus oplopen van grofweg een op 375 naar een op 290, veel vezel deed de kans dalen tot een op 625. De vraag is, hoe dat komt. Aan het hoge eiwitgehalte van de vleesrijke voeding ligt het in elk geval niet, want bij vergelijkbaar fervente viseters kwam juist eenderde minder darmkanker voor, terwijl zware kipconsumenten niet van het gemiddelde afweken. Ook het bak- en braadproces treft geen blaam, want dat is biochemisch gesproken voor rood vlees, vis en kip identiek.

Er is wel een ander opzicht waarin rood vlees van de andere eiwitbronnen verschilt: hemine. Rood vlees dankt zijn kleur aan de eiwitten hemoglobine, dat in het bloed zorgt voor het transport van zuurstof naar alle hoeken van het lichaam, en myoglobine, dat een rol speelt bij de ademhaling van spierweefsel. Hemine komt vrij bij de afbraak van deze twee eiwitten in de darmen. Anaërobe bacteriën gebruiken het hemine naast nitraat voor hun ademhaling, met als resultaat dat er kanker-verwekkende nitrosamines gevormd worden. Hoe meer hemine, hoe meer nitraat via nitriet wordt omgezet in nitrosamines. Men vermoedt dat hierin de verklaring ligt voor het verband tussen rood vlees en darmkanker, maar bewezen is het niet.

De verklaring voor de betere kansen van vezeleeters zoekt men in de suikers die vrijkomen bij de afbraak van vezels door de darmbacteriën. Die suikers belemmeren de vorming van enzymen die eiwitten en aminozuren afbreken. Bovendien maakt de omzetting van de suikers zelf het darmmilieu zuurder, wat de nog aanwezige afbraakenzymen ook weer afremt. Het resultaat is dat er minder kankerwekkend nitrosamine wordt gemaakt.

Of ze nu leven in grond, in het water van de oceanen of in onze darmen, de meeste bacteriesoorten zijn niet kweekbaar, zodat we met de klassieke middelen weinig over ze te weten kunnen komen. Een hele verbetering betekende de techniek waarmee we de basenvolgorde kunnen achterhalen in 16S ribosomaal DNA in monsters die bacteriemateriaal bevatten. Die volgorde is bij elke bacteriesoort weer anders, hij kan dus dienen als identificatiemiddel zonder dat we hoeven kweken. Aan de hand daarvan kunnen we zowel van soorten bepalen waar ze thuishoren in de taxonomie, de verwantschapsboom van alle bacteriën, als ook een goed beeld krijgen van de diversiteit aan bacteriën die in een bepaald milieu voorkomt.

Maar daarmee weten we nog niets over wat al die bacteriën daar uitvoeren. Pas heel recent is een nieuwe techniek ontwikkeld die dat wel mogelijk maakt, metagenomics. Die term, die pas in 1998 voor het eerst opdook, staat voor de toepassing van moderne genomics-technieken voor het bestuderen van de microbiota van ecosystemen, bijvoorbeeld onze darmen, zonder de micro-organismen eerst te isoleren en te kweken.

Aan het begin van een onderzoek met behulp van metagenomics isoleert men DNA-materiaal uit een monster grond, uitwerpselen of wat dan ook, waarna men dat DNA cloneert en op de gebruikelijke manier vermeerdert. Met de nieuwe technieken kunnen we daarbij tamelijk lange stukken DNA isoleren ter bestudering, waarvan we de basenvolgorde bepalen. Met behulp van nieuwe software kunnen we zoeken naar overlappingen op de gevonden stukken DNA, zodat we verschillende stukken aan elkaar kunnen koppelen en zo een precieze beschrijving krijgen van nog langere aaneengesloten stukken DNA. Contigs heten die beschrijvingen, naar het Engelse contiguous: aaneengesloten.

Met behulp van grote databanken kunnen onderzoekers vervolgens nagaan voor hoeveel en welke eiwitmoleculen de informatie aanwezig is in de gevonden contigs, en ook welke reacties die eiwitten allemaal verzorgen. Ook kan men nagaan in hoeveel van de contigs voor een bepaalde metabole activiteit wordt gecodeerd. En omdat zich op de contigs ook 16S ribosomale DNA-

genen bevinden, is ook nog te achterhalen bij welke bacterie de gevonden zaken behoren.

JONG

Metagenomics, dat voortspoot uit bepaalde nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire biologie en de informatica, tezamen met de steeds grotere rekenkracht van computers, is jong. Zo jong nog, dat er op dit moment nog maar één onderzoek van de darmflora met metagenomics is gepubliceerd. Dit onderzoek, dat overigens wel heel uitvoering is, staat op het conto van de groep onder leiding van de man die ook vooraan staat in het onderzoek naar het verband tussen darmflora en vetzucht, de gastro-enteroloog Jeffrey Gordon uit het Amerikaanse St. Louis.

Hoewel de techniek tamelijk eenvoudig lijkt, is dat maar schijn. Het gaat om reusachtige hoeveelheden werk. Voor het analyseren van de darmflora van twee proefpersonen moest men zich door ongeveer 15.000 contigs met daarin bijna 34 miljoen basenparen worstelen. Maar men vond wel opmerkelijke dingen.

Een metabool systeem is een omzettingsproces waarbij meerdere eiwitten betrokken zijn. Sommige van zulke systemen werden bij heel veel bacteriën gevonden, andere slechts bij een of twee soorten. Die laatste soorten zijn blijkbaar vanwege dat specialisme, het verzorgen van één specifieke reactie, aanwezig – *Methanobrevibacter smithii* is in er in onze darmflora zo een.

Om te controleren hoe precies de techniek werkt, ging men na in hoeverre de genomen van *M. smithii* en *Bifidobacter longum*, twee bacteriesoorten waarvan het complete genoom bekend is, correct in de gevonden contigs werden teruggevonden. Bij de eerste was dat vrijwel volledig het geval, maar van *B. longum* werd slecht ongeveer zeventig procent van het genoom teruggevonden, bij tamelijk veel heterogeniteit in de gevonden sequenties. Dat wijst erop dat er in de darmen meerdere stammen van *B. longum* voorkomen die allemaal een beetje van elkaar verschillen.

Van 237 stukken DNA werd in detail nagegaan tot welke

bacteriesoorten ze behoorden. Zestig bleken van niet-kweekbare soorten afkomstig, en zestien van tot dan toe onbekende soorten. Het zijn mooie aantallen, maar toch zijn ze nog maar het begin. We weten dat in de darmflora ongeveer duizend bacteriesoorten voorkomen, en die zijn nog op geen stukken na gevonden en geïdentificeerd.

Dat zal met de nu gebruikte methoden van analyse zelfs nooit helemaal lukken. Die leveren wel lange stukken DNA op, maar tegelijk is duidelijk geworden dat uit niet alle bacteriën DNA wordt vrijgemaakt. Zo vond men bijvoorbeeld geen spoor van het DNA van de frequent voorkomende *Bacteroides thetaiotaomicron*. Blijkbaar wordt die bacterie niet 'opgelost', zodat zijn DNA niet vrijkomt. Daar zullen nog te ontwikkelen isolatietechnieken verbetering in moeten brengen.

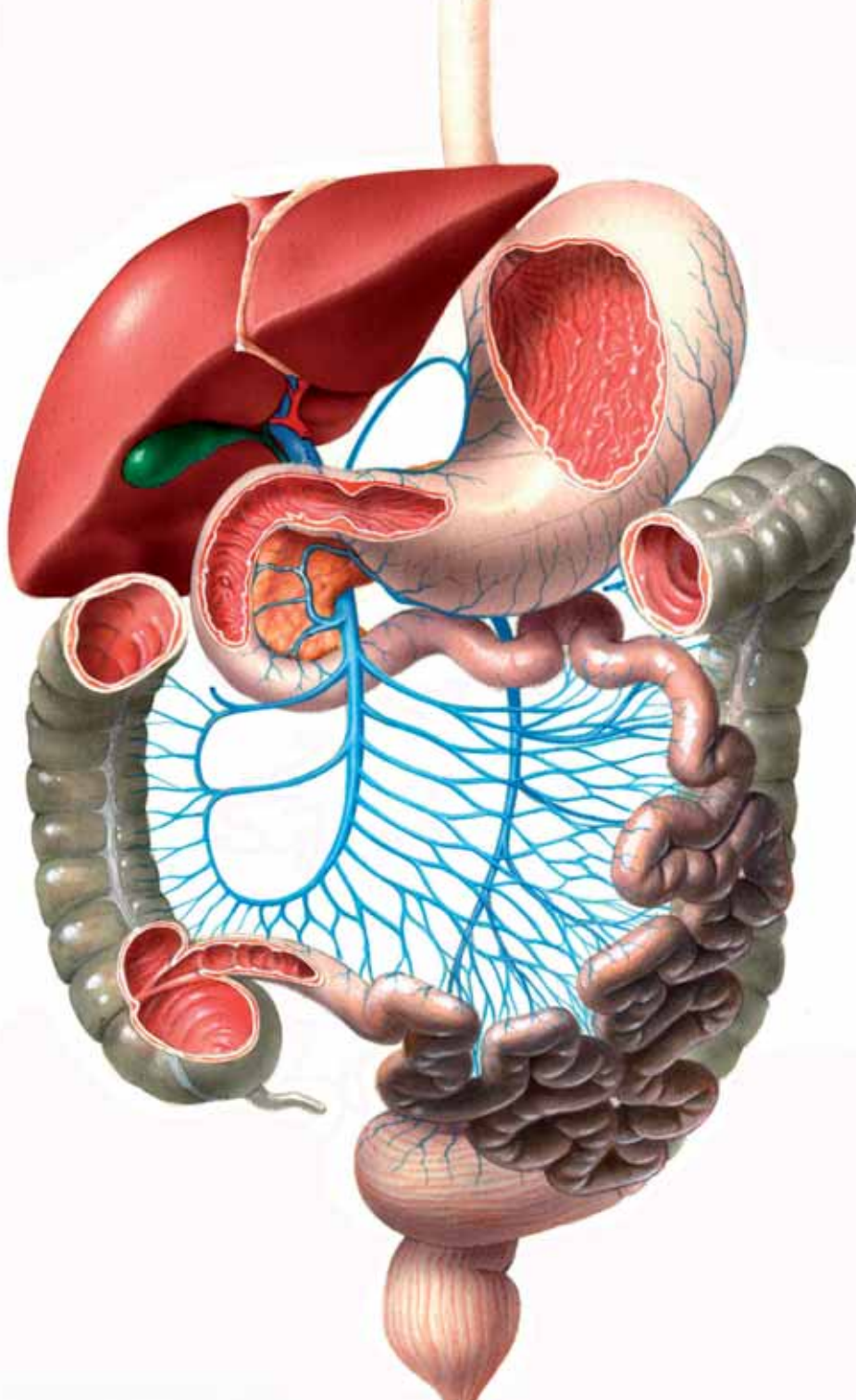
BIJWERKINGEN

Uit het onderzoek vloeide ten slotte al meteen een belangrijke aanbeveling voort ten aanzien van het ontwikkelen

van nieuwe antibiotica. Dat is een belangrijk terrein, vanwege de toenemende resistentie van ziekmakende bacteriën tegen thans beschikbare middelen.

Nu weten we dat pathogene bacteriën sommige van hun essentiële componenten, zoals sterolen, carotenoïden, chlorophyl en verbindingen met isoprenoïde zijketens, langs andere syntheseroutes vormen dan cellen van de gastheer doen. Dat voedde de hoop dat een antibioticum dat de syntheseroute van ziekmakende bacteriën goed zou afremmen, maar niet die welke gastheercellen gebruiken, weinig bijwerkingen zou vertonen. Jammer genoeg blijkt echter dat de te blokkeren syntheseroute niet alleen door pathogene bacteriën, maar ook algemeen door darmbacteriën gebruikt wordt. De kans is dus groot dat zo'n antibioticum hard zal ingrijpen in de darmflora, en daardoor ook fikse effecten zal hebben op de patiënt. Niet meer doorgaan op deze weg, want hij loopt dood, luidt de boodschap dan ook.

Ad Stouthamer



DE KUNSTDARM EN DE DARMFLORACHIP VAN TNO



MARLEEN VAN NUENEN EN JOS VAN DER VOSSEN



DR. IR. H.M.C. VAN NUENEN studeerde Voeding & Gezondheid in Wageningen en promoveerde aan de Erasmus Universiteit op onderzoek naar de rol van darmflora in het ontstaan en/of verergeren van chronische darmziekten (IBD). In 2006 stapte zij over van

TNO Kwaliteit van Leven naar Numico Research, als Scientist binnen de sectie Gut Biology & Microbiology.



DR. J.M.B.M. VAN DER VOSSEN promoveerde aan de Rijksuniversiteit Groningen in 1988. Hij werkt sinds 1989 als projectleider bij TNO Kwaliteit van Leven aan allerlei projecten die de ontwikkeling behelzen van genomics-tools in de microbiële ecologie.

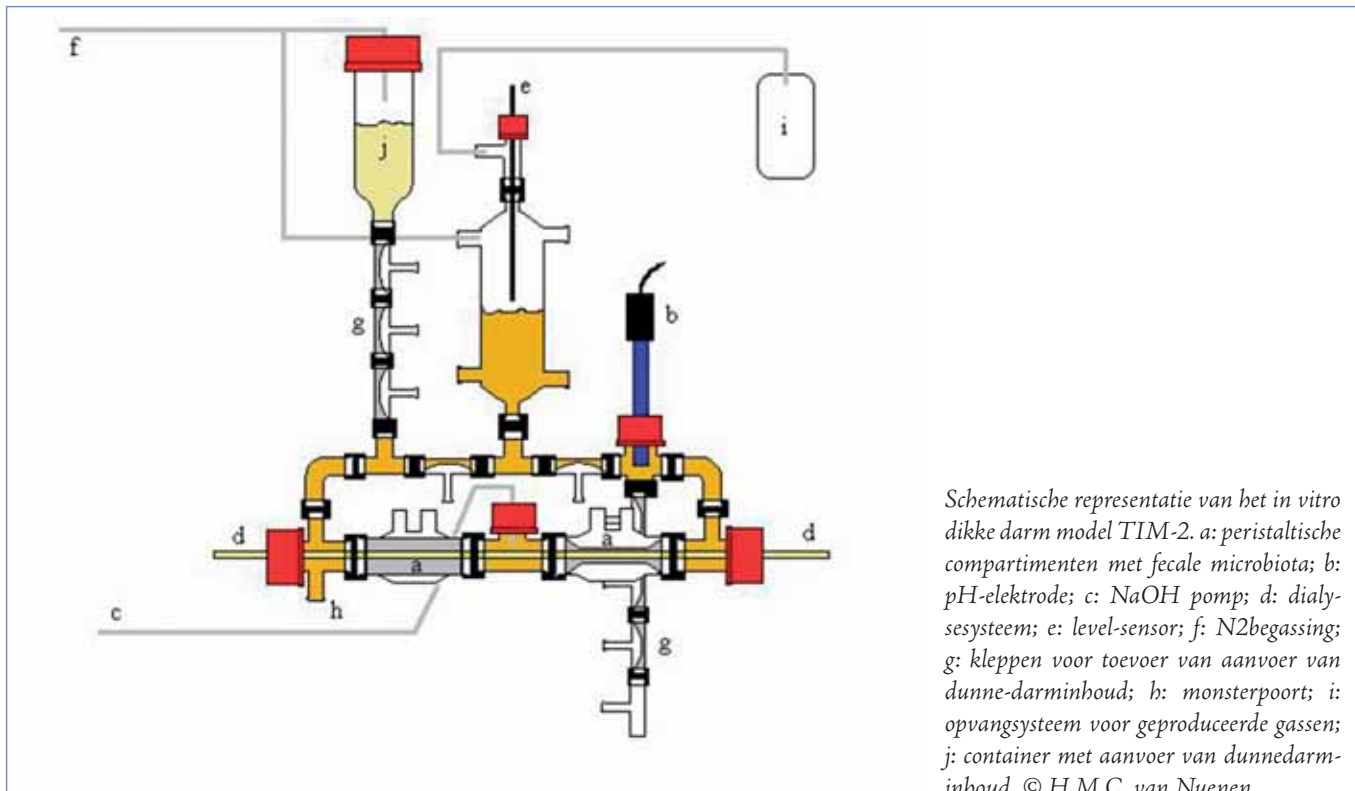
In een dikke darm leven meer micro-organismen dan er op deze planeet aan mensen wonen; het totale gewicht aan micro-organismen aldaar bedraagt gemiddeld een kilo. Naast het hoge aantal micro-organismen dat in de dikke darm leeft, is er ook sprake van een hoge diversiteit; schattingen lopen uiteen van honderden tot duizenden verschillende soorten. We spreken dan ook terecht van een complexe flora. Deze complexe flora, aanwezig in de dikke darm, lijkt erg persoonsspecifiek te zijn. De variatie die voor persoon A wordt gevonden in de tijd is verwaarloosbaar ten opzichte van de variatie die wordt gevonden wanneer de darmflora van persoon A wordt vergeleken met de darmflora van persoon B. De darmflora zou in dat opzicht dus, net als een vingerafdruk, kunnen werken als een identificatiemiddel.

De complexe interacties die de micro-organismen in de dikke darm met elkaar, met de gastheer, en met voedingscomponenten hebben, zijn bepalend voor de gezondheidsstatus van de dikke darm. Er wordt dan ook veel onderzoek gedaan naar de rol van dikke-darmflora in ziekte en gezondheid. Het is echter erg lastig om te achterhalen waartoe een complexe flora in staat is. Onderzoek naar de rol van complexe flora in ziekte en gezondheid kan worden opgedeeld in twee aandachtsgebieden: metabole activiteit van de dikke-darmflora en samenstelling van de dikke-darmflora.

METABOLE ACTIVITEIT

Micro-organismen die voedsel, energie, tot hun beschikking hebben zijn metabool actief. Dit betekent dat ze in staat zijn om het voedsel om te zetten in metabolieten. Deze omzettingen producten, zoals lactaat en boterzuur, worden vaak weer door andere micro-organismen gebruikt als energiebron. Ook kunnen de geproduceerde metabolieten opgenomen worden in het lichaam.

Vooraf in het eerste gedeelte van de dikke darm hebben de micro-organismen voeding tot hun beschikking. Het is dan ook aanmerkelijk dat in dit gedeelte de meeste metabolieten worden geproduceerd. Veel onderzoekers die meer willen begrijpen over de rol van de metabole activiteit van de dikke-darmflora, gebruiken feces om tot antwoorden te komen. Er bestaat echter veel twijfel over



wat feces ons nog kunnen vertellen van wat er aan het begin van de dikke darm heeft afgespeeld. Zowel door omzettingen van geproduceerde metabolieten als door absorptie kunnen de concentraties aan metabolieten zoals meetbaar in feces ons niet de informatie verschaffen waar we naar op zoek zijn. Om te achterhalen welke metabolieten nu precies op welke plaats in de dikke darm worden geproduceerd, is door TNO een dikke-darmmodel ontwikkeld (TNO's *in vitro* Intestinal Model; TIM-2) dat uitermate geschikt is om de productie van microbiële metabolieten onder diverse omstandigheden te bestuderen.

Dit *in vitro* dikke-darmmodel bestaat uit glazen compartimenten met binnenin een flexibele wand. Water van 37°C wordt in de ruimte tussen de glazen- en de flexibele wand gepompt, waardoor peristaltische bewegingen ontstaan. Hierdoor wordt een intensief

contact tussen de micro-organismen en de voedingscomponenten bewerkstelligd, dat overeenkomt met wat er in de dikke darm gebeurt. Door gebruik te maken van een uniek dialysesysteem worden fysiologische electrolyt- en metabolietconcentraties gehandhaafd, wat nodig is om de samenstelling van de darmflora niet te verstoren. Er wordt gebruik gemaakt van een voedingssysteem om de voedselbrij van de dunne darm naar de dikke darm geleidelijk in het model te brengen. Tevens is het model volledige computer-gestuurd, de pH wordt gecontroleerd en door stikstof in te blazen wordt een anaërobe omgeving gecreëerd. Dit laatste is nodig omdat een groot gedeelte van de micro-organismen aanwezig in de dikke darm niet of nauwelijks kunnen overleven in aanwezigheid van zuurstof.

METABOLE ACTIVITEIT VAN EEN GEZONDE DARMSFLORA?

De metaboliëten die door de microbiota worden gevormd door fermentatie in de darmen, kunnen min of meer worden ingedeeld naar de eigenschappen die ze voor de gastheer hebben (gunstig of ongunstig). Metaboliëten die worden gevormd tijdens de omzetting van koolhydraten hebben over het algemeen gunstige eigenschappen voor de gastheer (lactaat, boterzuur). Van metaboliëten die tijdens eiwitfermentatie worden geproduceerd, wordt gedacht dat ze voornamelijk toxisch zijn. Voorbeelden hiervan zijn ammonium, fenolische verbindingen en vertakte korte-ketenvetzuren. Het is onbekend of bij gezonde personen de balans tussen gunstige en ongunstige metaboliëten optimaal is, of dat de productie van metaboliëten met ongunstige eigenschappen minimaal is.

Met behulp van het dikke-darmmodel hebben we getracht te achterhalen wat een gezonde, normale microbiële activiteit inhoudt. Een gestandaardiseerde microbiota, afkomstig van gezonde vrijwilligers, is in dit onderzoek vergeleken met een uit balans gebrachte microbiota om het verschil in productie van toxische metaboliëten te onderzoeken. Een eenmalige dosis *Clostridium difficile* (een bacterie die vaak verantwoordelijk is voor ernstige diarree in ziekenhuispatiënten met een verzwakte afweer) is gebruikt om van de gestandaardiseerde microbiota een uit balans gebrachte microbiota te maken. De toevoeging van slechts een procent aan *Clostridium difficile* bacteriën aan een gezonde microbiota veroorzaakt een duidelijke verschuiving van het fermentatiepatroon richting eiwitfermentatie; er worden twee keer zoveel (mogelijk) toxische verbindingen gevormd dan door een gestandaardiseerde microbiota, afkomstig van gezonde vrijwilligers. De toename in productie van fenolische verbindingen, twee andere producten van eiwitfermentatie, ligt na toevoeging van *Clostridium difficile* aan een gezonde, gestandaardiseerde microbiota in lijn met de toename in ammoniumpductie.

Dit ongunstige effect van *C. difficile* kan nagenoeg volledig teniet gedaan worden door het toedienen van inuline. Inuline is een zogenaamd prebioticum. Prebiotica zijn in staat om een toename in aantal en/of activiteit van juist die micro-organismen in de dikke darm te bewerkstelligen waarvan wordt aangenomen dat zij de gezondheid bevorderen.

In geen van de experimenten is een toe- of afname van het aantal *Clostridium difficile* bacteriën gezien. De verklaring hiervoor ligt naar alle waarschijnlijkheid in het feit dat in dit kunstmatige dikke-

darmmodel de pH constant op 5,8 wordt gehouden. Juist een verlaging van de pH is nodig om de groei van *Clostridium difficile*-cellen af te remmen. Het positieve effect van inuline met betrekking tot de metabole activiteit van een uit balans gebrachte microbiota wordt waarschijnlijk bewerkstelligd doordat de *Clostridium difficile* cellen inuline als voorkeurssubstraat kiezen. Inuline is een polysaccharide, en met inuline als voedingsbron produceren de *Clostridium difficile* cellen metaboliëten die een gunstig effect hebben op de gastheer. Dus prebiotica lijken ook een positief effect te kunnen hebben op bacteriën die als ongezond worden beschouwd!

Met dit soort onderzoek is inzichtelijk gemaakt dat sturing van de microbiële activiteit in de dikke darm mogelijk is. Dit zou betekenis kunnen hebben voor personen met een afwijkende microbiële activiteit zoals bij inflammatoire darmaandoeningen (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa).

SAMENSTELLING

Wanneer men voornamelijk geïnteresseerd is in de micro-organismen zelf, dus in aantallen en soorten, dan is het makkelijker om aan representatieve monsters te komen. Een gastro-enteroloog kan met een endoscoop stukjes darm verwijderen en vervolgens kan onderzocht worden welke micro-organismen aanwezig zijn in deze darmbiopten. Nog veel makkelijker is het om feces van mensen te bestuderen. Velen denken dat de samenstelling van micro-organismen in feces nog hetzelfde is als in het eerste gedeelte van de dikke darm. De micro-organismen zouden alleen veel minder metabool actief zijn. Daar is nog veel discussie over.

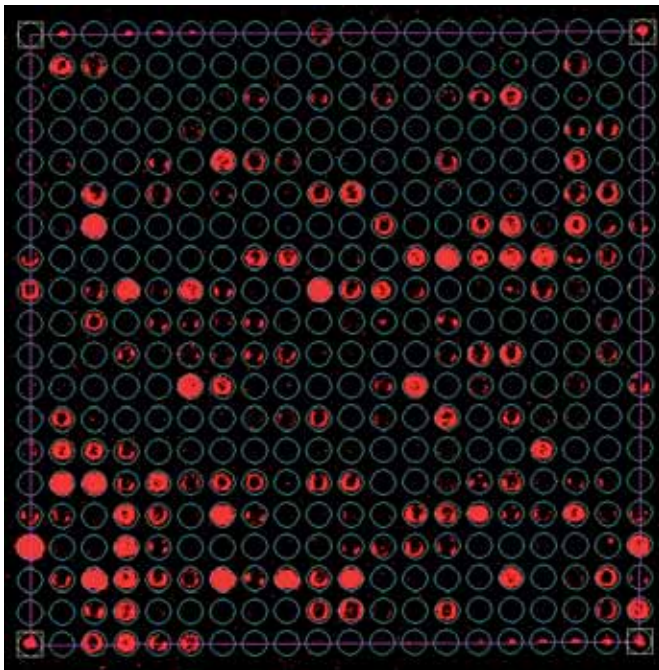
DNA-CHIPS

Een geheel nieuwe manier om de microbiota in kaart te brengen is gebaseerd op de DNA-chiptechnologie. Deze technologie heeft de laatste jaren een enorme vlucht doorgemaakt. Het aardige van deze DNA-chips is dat ze op verschillende niveaus toegepast kunnen worden.

Deze chips zijn te gebruiken om in korte tijd veel informatie over genen van organismen te verkrijgen met name over de mate waarin individuen of stammen van organismen zijn te onderscheiden. Dit noemen we genomotyping. Daarnaast kan inzichtelijk worden gemaakt hoe organismen reageren op verschillende omstandigheden door te kijken naar genexpressie. Dit noemen we transcriptomics. Een verandering van prikkel op een organisme

geeft aanleiding tot een verandering in de genexpressie hetgeen gevolgd wordt door verandering in celfysiologie.

Zoals gezegd, de genomics-technologie heeft de potentie om toegepast te worden voor het inzichtelijk maken van de samenstelling van complexe bacteriële populaties zoals de microbiota van de dikke darm. Daarvoor is het nodig dat er een groot aantal representatieve probes, die specifiek zijn voor verschillende soorten en geslachten van de microbiota, aanwezig zijn op de DNA-chip. Door toepassing van een bepalingstechniek van de DNA-volgorde kunnen probes worden gedefinieerd. De samenstelling van de microbiota wordt blootgelegd met de DNA-chip door het bacterie-DNA dat geïsoleerd wordt uit de microbiota te labelen en vervolgens te koppelen met de DNA-probes op de chip.



Resultaat van een darmflora-chip analyse. Door de toepassing van een fluorescente groep ontstaat bij de uitlezing van de chip een kleur afhankelijk van de binding aan de specifieke probes op de chip. Zo kan iets gezegd worden over de samenstelling van de darmflora.

Hierbij zal gelabeld DNA zich specifiek binden aan de corresponderende probe die complementair is aan het DNA van de bacteriën. Soorten die numeriek in de meerderheid zijn zullen meer signaal geven dan minder frequente soorten. Aldus ontstaat een patroon van meer en minder oplichtende spots. Door toepassing van deze techniek kan in korte tijd een groot aantal darmfloramonsters worden geanalyseerd. De analyse is vooral bedoeld om te zien hoe antibiotica, pre- en probiotica evenals andere voedingscomponenten hun invloed uitoefenen op de samenstelling van de microbiota.

TOEPASSING VAN DE DARMFLOCHIP

De invloed die de voeding heeft op de microbiota en daarmee op onze gezondheid, heeft in belangrijke mate gezorgd voor een toenemend aantal producten dat poogt de samenstelling van de microbiota te veranderen. Op het terrein van diervoeding maken we een vergelijkbare beweging mee. Vooral voor onze landbouwhuisdieren is de ontwikkeling gericht op dierenwelzijn, groeibevordering en ook voedselveiligheidsaspecten verderop in de keten van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. In het bijzonder het verbod op antibiotica in veevoer als groeibevorderaar heeft de genoemde ontwikkeling een geweldige prikkel gegeven. Ondanks de kennis die er de laatste tijd op het gebied van darmgezondheid opgebouwd is, blijven er nog veel onopgeloste vragen

De darmflorachip is een sprong voorwaarts. Het omzeilt de eerder genoemde nadelen van het analyseren van de microbiota via het kweken van de individuele bacteriën en klassieke moleculaire analysetechnieken. Het belangrijkste voordeel van de toepassing van de darmflorachip is de mogelijkheid om in korte tijd een inzicht te krijgen in de populatiebrede veranderingen en verschillen in de microbiota van grote aantallen monsters bij vergelijking van voedingssituaties (inclusief formulering, additieven zoals prebiotica, ziekte versus gezond, leeftijd, gastheersoort enz.). Hiermee wordt het mogelijk antwoord te geven op de vragen vanuit de voedingsmiddelen- en veevoederindustrie evenals gezondheidszorg, die zich inzetten voor de verbetering van onze kwaliteit van leven.

Het aardigste voorbeeld om de kracht van het systeem te schetsen is aan de hand van een parallelstudie waarbij de resultaten verkregen met de DGGE-fingerprint methode zijn vergeleken met de resultaten van de darmflorachip. In 2003 zijn wij de effecten nagegaan van lactulose, een disaccharide dat niet door onze lichaamseigen enzymen wordt afgebroken, maar wel door de microbiota kan

worden gehydrolyseerd. Hierbij werd gekeken naar de productie van korte-ketenvezuren (azijnzuur, propionzuur en boterzuur) en de samenstelling van de microbiota in menselijke vrijwilligers en in de kunst darm TIM-2. Hierbij zagen wij dat er op fecaal niveau geen verschillen waren bij toepassing van lactulose, maar bij nadere bestudering van het effect van lactulose op de metabole activiteit van de microbiota in TIM-2 werden duidelijke verschillen gevonden in korte-ketenvezuren. Bovendien veranderde de samenstelling van de microbiota. De productie van boterzuur verminderde aanzienlijk. Vooral het aantal *Lactobacillus*- en *Enterococcus*-soorten nam in de microbiota toe. Met de darmflorachip werd met veel minder tijdsinspanning hetzelfde beeld gezien. De uiteindelijke

conclusie van ons onderzoek was dat het effect van lactulose vooral gezocht moet worden in het eerste deel van de dikke darm.

De darmflorachip wordt op het moment vooral ingezet voor de optimalisering van huisdiervoeding en babyvoeding, en voor het begrijpen van pathologische situaties in de dikke darm via de analyse van darmbiopten bij patiënten. De keuze voor de darmflorachip is gemaakt omdat hij een goed beeld van de samenstelling van de microbiota geeft. Verbeterde inzichten hierin kunnen in de toekomst leiden tot een beter begrip van de interactie tussen de microbiota en de gastheer. Met de nieuwe manier van analyse verwachten we bacteriële markers te vinden die ons meer kunnen vertellen over positieve en negatieve effecten van voeding op onze gezondheid.



HET INGEWIKKELDSTE DEURBELEID TER WERELD



HOE ONZE DARMEN VOEDING TOELATEN EN VIJANDEN BUITENSLUITEN

ERIC CLAASSEN



PROF. DR. ERIC CLAASSEN is immunoloog en sinds 1994 als hoogleraar verbonden aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam. Sinds 2001 is hij ook werkzaam als hoogleraar Ondernemerschap aan de Vrije Universiteit Amsterdam en sinds 1992 aan de immunologie opleidingen van Institut Pasteur & Université de Paris.

Een van de belangrijkste basistaken van elk organisme is om zichzelf af te schermen van alle gevaren die het van buitenaf bedreigen. Vanuit dat oogpunt bekeken, is het maagdarmkanaal een enorm risicogebied. Voor de opname van bouw- en brandstoffen moet het lichaam zich daar immers wel voor de buitenwereld openstellen, en dat brengt kansen met zich mee voor allerlei giften, parasieten, ziekmakers en elk denkbaar ander gespuis. Dat we dat allemaal overleven, danken we aan een heel scala van vernuftige beschermende maatregelen en systemen.

Aan het begin van het leven biedt het moederlichaam de nodige bescherming, en ook na de geboorte blijft dat nog een tijd zo. Pasgeborenen beschikken namelijk nog niet over een compleet functioneel afweersysteem, evenmin als over een eigen darmflora, die ook bijdraagt aan de bescherming.

Aan de ene kant heeft moedermelk een direct remmend effect op de groei van ziekteverwekkende bacteriën en virussen. Moedermelk, en in het bijzonder biest, de melk die aan het begin van de zoogtijd wordt afgegeven, bevat allerlei antistoffen, lactoferrine, cytokinen en andere eiwitten. Bovendien zit in menselijke moedermelk een complete apotheek aan celbeschermende stoffen en ontstekingsremmers, zoals epitheliale groeifactoren, anti-oxidanten en degradatie-enzymen. Ten slotte zitten er ook nog oligosacchariden in, vrij lastig afbreekbare moleculen waarvan verschillende suikers deel uitmaken. Melkzuurbacteriën in de darm zijn er gek op, en maken op hun beurt met hun product, melkzuur, het darmmilieu zuurder, wat ongunstig is voor de ontwikkeling van ziekmakende bacteriën. Ziekmakers houden bovendien meer van eenvoudige suikers dan van oligosacchariden, zodat toevoeging van de laatste de concurrentiepositie van melkzuurbacteriën nog eens extra verbetert.

Behalve al die beschermende stoffen krijgen pasgeborenen ook van hun directe omgeving het materiaal aangereikt waarmee ze in



hun aanvankelijk nog steriele darmen een goede flora kunnen opbouwen: bacteriën. Ze komen van de huid van de moederborst, van de handen die de baby vasthouden en van alles waar de baby verder mee in aanraking komt. Maar sinds kort weten we dat in gezonde moedermelk ook forse aantallen levende melkzuurbacteriën meekomen, die zich dus in de melkklieren van de moeder vermenigvuldigen.

Het opbouwen van een beginnende darmflora gaat snel bij pasgeborenen, maar aanvankelijk vestigt zich een heel andere bevolking

in de darmen dan we er uiteindelijk aantreffen. De eerste kolonisten zijn naast melkzuurbacteriën vooral gezonde en ongezonde zogenaamde facultatief anaërobe bacteriën. Soorten als *Streptococcus* en coliformen die zowel in omgevingen met zuurstof kunnen leven als zonder. Pas na het spenen, dat wil zeggen het stoppen van de borstvoeding, beginnen echte anaëroben, bacteriën die geen zuurstof verdragen als *Bacteroides*, *Bifidobacterium* en de ongewenste *Clostridium*, de darmflora te domineren.

Flessenkinderen komen net zo goed met besmettingsbronnen als handen en moederhuid in aanraking als borstkinderen, maar moeten wel sommige van de bijzondere voordelen van moedermelk ontberen. De melkzuurbacteriën in moedermelk lijken zo sterk op commercieel verkrijgbare probiotica in opzichten als overlevingskans in maag en darmen, productie van antimicrobiële stoffen en biogene aminen, aanhechting aan de darmwand en bestendigheid tegen antibiotica, dat ze erdoor vervangen kunnen worden. Ook kan het gunstige effect van oligosacchariden uit moedermelk prima worden behouden door oligosacchariden uit melk en vruchten aan flessenmelk toe te voegen. Desalniettemin blijft gelden: de borst is het best.

SCHOOLBUS

Zulke grote verschuivingen in de samenstelling van onze microbiota als bij pasgeborenen plaatsvinden, zijn later niet meer mogelijk. Dat komt door de immunoreactie van de darm op bacteriën die zich na verloop van tijd ontwikkelt. De samenstelling van de volgroeide darmflora is heel stabiel en uniek voor elk individu.

Wat we wel door ons dieet kunnen veranderen zijn de absolute aantallen waarin bacteriegroepen in onze darmen voorkomen. Aan de ene kant bevorderen koolhydraten als inuline en galacto- en fructo-oligosacchariden bij volwassenen evengoed als bij zuigelingen de uitgroei van voor ons nuttige darmbacteriën als *Bifidobacterium*. Anderzijds stimuleren simpele suikers als fructose in de voeding de uitgroei van ongewenste coliformen en aërobe organismen. Het moderne Westerse dieet met zijn overmaat aan simpele suikers en vetten kan dus een getalsmatige verschuiving naar meer slechte darmbacteriën teweegbrengen. Bij de fastfood-generatie in landen als Japan en voormalige Oostbloklanden als Estland lijkt zo'n verschuiving inderdaad plaats te hebben. Een en ander gaat gepaard met meer obesitas en diabetes, en met een dalende levens-

verwachting. Het is verleidelijk om een oorzakelijk verband te leggen tussen deze veranderingen en verschuivingen in de microbiota, maar bewijs daarvoor ontbreekt.

De eerste verdedigingslinie tegen aanslagen van buiten in het maagdarmkanaal, bestaat dus uit een gezond dieet dat zorgt voor gunstige getalsverhoudingen tussen gewenste en minder gewenste reguliere bewoners van onze darmen.

De tweede bestaat uit de microbiota zelf, volgens wat Amerikanen tegenwoordig het volle-schoolbusprincipe noemen, maar in feite een verschijnsel is dat rond 1970 onder de naam kolonisatieresistentie voor het eerst beschreven werd door de bacterioloog D. van der Waay in het Radiobiologisch Instituut TNO. Zolang onze darm gevuld is met voedingsstoffen en een hoog percentage goede bacteriën, is het voor opstappers lastig om een plekje te vinden en zich te vermenigvuldigen. Weliswaar geldt dat voor nuttige opstappers evenzeer als voor ongewenste indringers, maar voor de gastheer is het belangrijkste dat met name ziekteverwekkers onder de nieuwkomers de kans niet krijgen om tot een probleem uit te groeien.

Behalve door de beschikbare ruimte te bezetten en beslag te leggen op de aanwezige voedingsstoffen, werkt de darmflora ongewenste concurrenten ook zeer actief tegen. Zo produceren de melkzuurbacteriën behalve het melkzuur waaraan ze hun naam ontleen ook nog meer dan twintig andere stoffen die microben of virussen bestrijden. Hoe effectief ze zijn, hangt weer af van de concentratie waarin ze op een bepaalde plek voorkomen, en dus van de aantallen melkzuurbacteriën en de voeding.

Hoeveel goede diensten een gezonde darmflora bewijst bij het onder de duim houden van ongewenste bewoners blijkt ook duidelijk uit het wedervaren van mensen bij wie de dikke darm moest worden weggehaald, bijvoorbeeld vanwege kanker of de ziekte van Crohn. Steeds vaker probeert men dan om het gemis een beetje op te vangen door een kunstmatige zak te maken in de dunne darm, een *pouch* in doktersjargon. De bedoeling is dat die de taken van de dikke darm zo goed mogelijk overneemt, zoals water onttrekken aan de darminhoud en het deactiveren van enzymen. Dat werkt wel, zij het dat die pouches nogal de neiging hebben om te gaan ontsteken.

Gelukkig bleek een paar jaar geleden uit grondig Italiaans onderzoek dat het aantal gevallen van ontsteking tot bijna eentiende terugliep als de patiënt een mengsel van melkzuurbacteriën kreeg,

dat de naam VSL3 droeg. Een fantastisch resultaat dat gepaard ging met een vermindering van het aantal ontstekingsverwekkers in de pouch. Onlangs lieten Rotterdamse onderzoekers zien dat dergelijke resultaten ook mogelijk zijn met veel goedkopere, slechts twee bacteriestammen bevattende probiotica die gewoon als 'versterkte' yoghurt in de winkel te koop zijn.

PEYERSE PLATEN

Stoffen geproduceerd door bepaalde darmbacteriën hebben ook een positieve werking op de ontwikkeling en de instandhouding van de derde verdedigingslinie van het spijsverteringssysteem, de barrière die voedingsstoffen doorlaat naar het lichaam, maar ongewenste elementen de toegang ontzegt.

De barrière bestaat zelf in grote trekken eveneens uit drie lagen, waarvan de eerste de volle schoolbus is waarover we het al hadden. Goede commensalen binden zich aan specifieke suikers en eiwitten op de epitheelcellen van de darm, en vormen zo een zichzelf onderhoudende bescherm laag, die de ruimte voor ongewenste indringers bezet houdt.

Hoe belangrijk dit laagje is, bewijzen kiemvrije muizen. Zulke onder steriele omstandigheden geboren en gehouden muizen bezitten geen darmflora. Wanneer die zomaar alsnog aan de gewone buitenwereld worden blootgesteld, gaan ze binnen een paar dagen onherroepelijk dood aan sepsis, hun darmen hebben eenvoudig geen enkel verweer tegen alles wat er op ze afkomt. Wanneer ze echter eerst een tijdje gevoerd worden met de bacteriën die het bescherm laagje vormen, zijn ze daarna wel tegen de buitenlucht bestand.

De tweede laag is een slijmlaag, die wordt gevormd door beker-vormige slijmbekercellen in de darmwand. Het slijm biedt bescherming tegen ziekteverwekkers, maar helpt uiteraard ook mechanische en chemische beschadigingen van de darm voorkomen. Is de slijmproductie niet in orde, dan gaat de weerstand meteen achteruit en neemt de kans op infecties en darmkanker toe.

In de slijmlaag houden zich grote hoeveelheden afweerstoffen van de IgA-klasse op. Deze afweerstoffen, die zich kunnen binden aan allerlei verschillende ziekteverwekkers, worden onafgebroken aangemaakt door B-lymfocyten in de darmvlokken, de vingervormige uitstulpingen van de darmwand die de darm aan zijn enorme oppervlak helpen. Ze worden in de darm uitgescheiden als dime-ren, molecuulcombinaties die ongewenste indringers met elkaar

kunnen verbinden. De klontjes die zo ontstaan kunnen zich niet meer hechten aan de cellen van het darmepitheel, en het hele complex van antistoffen en bacteriën wordt als onderdeel van de feces afgevoerd. Je kunt je deze antistoffen voorstellen als eenmalig inzetbare uitsmijters, die met elke hand een ongewenste gast in de kraag grijpen en het gespuis gevankelijk afvoeren naar buiten.

Behalve het algemeen inzetbare, vanaf de geboorte altijd aanwezige arsenaal van antistoffen, rekruteert ons lichaam gedurende het leven ook nog een heel leger van antistoffen die specifiek zijn voor een bepaalde ziekmaker. In het maagdarmgebied zijn ook die voornamelijk van de IgA-klasse. Anders dan de algemene antistoffen worden ze pas gevormd en op sterkte gebracht in reactie op een eerste daadwerkelijke ontmoeting met een ziekteverwekker. Deze specifieke afweerstoffen hebben twee voordelen: ze hebben een veel groter bindingsvermogen, en ze maken het mogelijk om ook tegen nieuwe, nog onbekende bedreigingen snel weerstand op te bouwen. Het nadeel is dat ze er bij een eerste aanval nog niet zijn. Het zijn deze antistoffen waarvan we de productie soms op gang kunnen brengen met vaccinatie. Een nep-besmetting die zorgt dat er al immuniteit verworven wordt voordat de echte ziekteverwekker een aanval komt doen.

In de darmen begint de aanmaak van specifieke afweerstoffen in speciale koepelvormige orgaantjes in de darmwand. Deze Peyserse platen, zo genoemd naar de Zwitserse arts Johan Peyer die ze al rond 1700 voor het eerst beschreef, zijn koepelvormige opeenhopingen van lymfocyten. Ze beslaan alles bijeen maar enige tientallen vierkante centimeters van het totale darmoppervlak, dat ongeveer gelijk is aan dat van een tennisbaan, maar zijn toch razend efficiënt in het herkennen en verwerken van ongewenste elementen in de darminhoud. Een ziekteverwekker die een keer de Peyserse platen in actie gebracht heeft, heeft voortaan ook elders in het lichaam minder kansen. Geactiveerde lymfocyten migreren van de platen naar de lymfeklieren van de darmen en van daar naar andere aan de buitenwereld grenzende weefsels, zoals long en huid. Die zijn en blijven dan voortaan ook gewaarschuwd en op een aanval voorbereid.

De derde blokkerende laag is het epitheel van de darm, dat bestaat uit zeer hecht verbonden cellen. Alleen als er cellen uitvallen, bijvoorbeeld doordat ze bij een aanval beschadigd raken of doodgaan, maken ziekteverwekkers een kans. Eventjes, althans, want eventuele bressen worden snel gevuld doordat epitheelcellen con-

tinu in hoog tempo worden vervangen door verse exemplaren. Ze ontstaan in de crypte tussen de darmvlokken en schuiven van daar in een dag of zes naar de top van hun vlok, om dan los te laten en in de feces het lichaam te verlaten. Per dag is daarmee de aanmaak van wel 200 gram nieuwe epitheelcellen gemoeid.

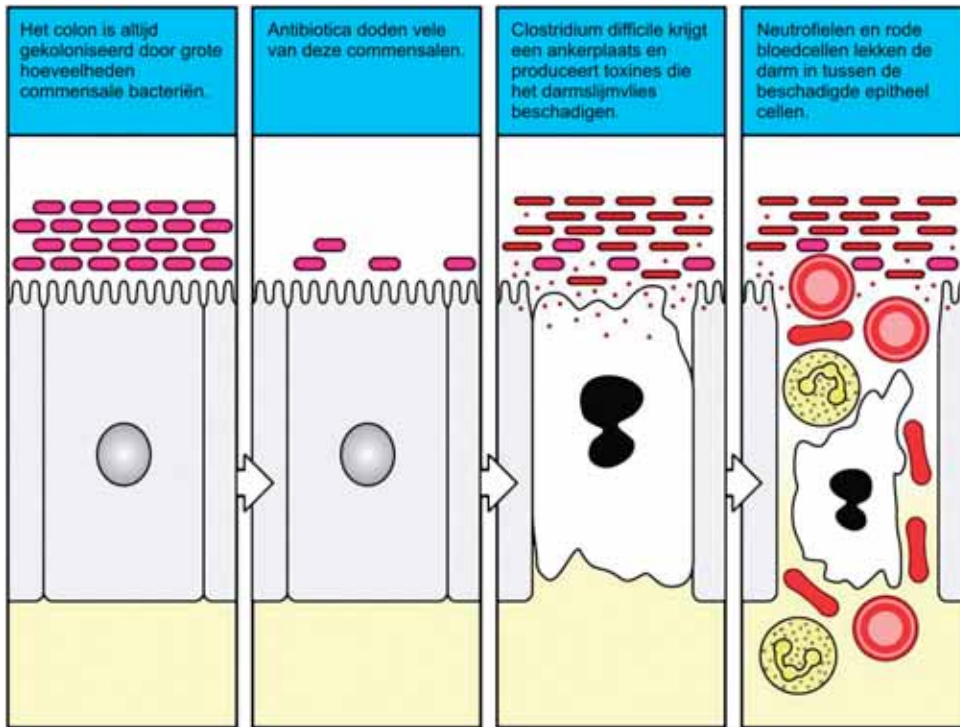
ANTIBIOTICA

Het slijmvlies van normale darmen is altijd licht ontstoken. Ook dat is een gevolg van de microbiota, bij muizen met steriele darmen valt geen ontsteking te bekennen. Wanneer de druk van de fractie schadelijke bacteriën in de darmflora stijgt, kan ook de graad van ontsteking toenemen. In heel erge gevallen kan dat uitlopen op weefselverval en het ontstaan van ulcera, maag- en darmzweren. Maar meestal is het gevolg slechts diarree, waardoor voedsel en water minder goed aan de darminhoud worden onttrokken zodat uitdroging en gewichtsverlies dreigen.

Bij productiedieren zoals varkens en kweekzalm is het vermijden van diarree lang aanleiding geweest om antibiotica door het voer te mengen. Op de korte economische termijn bezien leek dat slim, maar er kleven enorme nadelen aan. Niet alleen kunnen antibiotica cumresten via vlees en vis ongewenst in ons lichaam terechtkomen, en geven we door zulk algemeen gebruik van antibiotica aan ziekteverwekkers optimale kansen om resistentie tegen de gebruikte middelen te ontwikkelen, ook is een behandeling met breed spectrum antibiotica iets waar de darmbarrière niet goed tegen bestand is.

Antibiotica ruimen behalve ziekmakende organismen ook veel van de nuttige bacteriën in de microbiota op, waardoor ongevoeg als met name *Clostridium difficile* de kans krijgt om zich in de opengevallen ruimte te vestigen en vermenigvuldigen. De gifstoffen die de krakers produceren, beschadigen de onderliggende cellen, meestal met waterige diarree als direct merkbaar resultaat. In ernstige gevallen treedt extravasatie van bloedcellen op, dat wil zeggen dat bloedcellen doordringen op plekken buiten de bloedbaan, waar ze niet thuishoren. Omgekeerd kunnen dan zowel bacteriën als hun gifstoffen in de bloedbaan terechtkomen, met alle mogelijke gevolgen van dien.

De toestand van de slijmlaag van de darmen is van heel veel factoren afhankelijk. De slijmproductie wordt door sommige leden van de microbiota bevorderd. Boterzuur bijvoorbeeld, een van de vluchtige vetzuren die de darmflora aanmaakt, kan het gen dat slijmvormende cellen tot slijmproductie aanzet, actiever maken.



Beschadiging van de wand van het colon na een antibioticakuur. Uit: Immunobiology 6/e Garland Science 2005 (ISBN 0-8153-4101-6).

Daar tegenover neemt de slijmproductie met de leeftijd in het algemeen wat af. Echte beschadigingen van het darmslijmvlies ontstaan behalve bijvoorbeeld voor bij slechte voeding, door uitdroging, bij bestraling en als gevolg van het soort extreme inspanningen die duursporters verrichten. Behandeling met melkzuurbacteriën, bijvoorbeeld na een antibioticakuur, helpt om overmatige groei van nadelige bacteriën te remmen, de toestand van het darmslijmvlies weer te normaliseren en verschijnselen als diarree te verminderen.

SLAPENDE HONDEN

Het immuunsysteem van de darmen, kortweg GALT genoemd naar zijn Engelse benaming *Gut Associated Lymphoid Tissue*, staat voor een ongelooflijk ingewikkelde taak. Het moet uiteraard elk ziekteverwekkend micro-organisme dat de kop opsteekt te vuur en te zwaard bestrijden, maar tegelijkertijd moet het de meer dan duizend leden van de microbiota met verblijfsvergunning negeren, en ook niet schrikken van een baaierd van de meest uiteenlopende

voedingsstoffen. Gaat er op dit gebied iets verkeerd, dan zijn de gevolgen niet misselijk. Onbedoelde uit de hand lopende afweerreacties tegen stoffen en organismen die juist nuttig zijn, veroorzaken weefschade die tot uiting komt als voedselovergevoeligheid, eczeem of astma.

Er is dus veel aan gelegen dat de slapende honden van het immuunsysteem niet onnodig worden gewekt. Dat lukt het best als voedingsstoffen langs de juiste weg het lichaam binnenkomen. Die juiste weg is onmiddellijke opname in de bloedbaan via de darmvlokken. Zo wordt opname voorkomen door cellen van de Peyserse platen en de blinde darm, die het immuunsysteem in actie brengen. Om die weg te bewandelen, moeten voedingsmoleculen vooral klein genoeg zijn en oplosbaar. Als ze bovendien nog beetje bij beetje binnendruppelen, vergroot dat opnieuw de kans dat ze onopgemerkt blijven.

Een derde punt is de aanwezigheid van adjuvanten. Adjuvanten zijn stoffen of organismen die een stimulerende werking hebben

op de productie van antistoffen, en daarmee het immuunsysteem agressiever maken. Een stof die normaal geen aanleiding geeft tot ingrijpen door het immuunsysteem, kan dat in aanwezigheid van zo'n adjuvant wel doen. We weten dat sommige componenten van de darmflora als adjuvant kunnen optreden.

Omgekeerd zouden we de adjuvantwerking van leden van de microbiota natuurlijk ook tot ons voordeel kunnen inzetten. Bij muizen en ratten is daar dan ook wel op gestudeerd. Het bleek dat bepaalde, oorspronkelijk uit hun microbiota afkomstige bacteriën zorgden dat in hun onmiddellijke omgeving T-cellen en andere witte bloedcellen in de darmvlokken overgingen tot de aanmaak van cytokinen.

Cytokinen, letterlijk 'dingen die cellen (cyto) in beweging zetten (kine), zijn kleine, hormoonachtige eiwitten die als signaalmoleculen met het bloed meereizen naar alle uithoeken van het lichaam, waar ze de productie van antistoffen stimuleren of juist remmen.' Zo heeft de microbiota dus invloed van kruin tot teen. Het bleek dat de adjuvantfunctie van de darmflora bij de bestudeerde ratten en muizen vooral een gevolg was van de expressie van cytokinen als Interleukine-1 en 2, en TNF. Het precieze effect hing af steeds af van het betrokken type melkzuurbacterie en het soort gastheer: muis of rat. Voor elke eventuele toepassing zouden we dus in elk geval opnieuw een werkzame combinatie moeten opsporen.

HYPERNERVEUS

Een goede afweer is een zaak van gepast geweld. Al te ongeremd toeslaan kost nodeloos energie en heeft veel bijkomende schade tot gevolg, maar te weinig respons betekent dat de indringer wint. Dat evenwicht is niet alleen van belang als de strijd in volle gang is, maar ook in de begin en eindfase. Te snel afbouwen kan een ziekteverwekker alsnog kansen geven, te langzaam betekent verspilling en onnodige bijkomende schade.

Voor het regelen van het geweldsniveau houden we voornamelijk zogenaamde T-reg's verantwoordelijk, een type T-cellen dat vroeger wel bekendstond als suppressorcellen. Nu lijkt er tegenwoordig in de Westerse wereld met de regulering van het immuunsysteem iets mis te zijn. Veel sterker dan vroeger steken allerlei allergieën en auto-immuunziekten de kop op, wat betekent dat het immuunsysteem te hard, te snel of in het geval van auto-immuunziekten zelfs geheel ten onrechte in het geweer komt.

Het immuunsysteem gedraagt zich hypernervus, lijkt het, en



Een beetje vies is gezond.

een al vele jaren populaire verklaring daarvoor is de hygiënehypothese. Die behelst dat de oorzaak van het overreageren van het immuunsysteem ligt in de verbeterde hygiëne in en om het huis, waardoor we tegenwoordig veel minder worden blootgesteld aan allerlei infectieuze ziekmakers. Het immuunsysteem zou als het ware bij gebrek aan werk en aan duidelijke tegenstanders elk wissel aanpakken dat ook maar een beetje op een ziekteverwekker zou kunnen lijken. Nu is uit epidemiologisch onderzoek inderdaad gebleken dat kinderen die leven op de boerderij, met huisdieren omgaan of een crèche bezoeken minder last van allergieën hebben dan kinderen die niet met zulke ziektekiemrijke omgevingen in aanraking komen. Maar dat is maar een kant van het verhaal.

Andere onderzoeken laten namelijk zien dat contact met sommige ziekteverwekkers juist meer kans op allergieën oplevert. Bovendien zit er een tientallen jaren lang gat tussen de verlaging van de infectiedruk door betere hygiëne, die vooral zijn beslag kreeg in de jaren tot 1960, en de opbloei van allergische aandoening vanaf ongeveer 1985. Bovendien lijkt er geen verband te zijn tussen de toegenomen huishoudelijke hygiëne in de vorm van baden en zeepgebruik en de toepassing van nieuwe poets- en ontsmettingsmiddelen aan de ene kant, en immuunziekten aan de andere.

OUDE VRIENDEN

Een betere verklaring biedt wellicht de zogenaamde oude-vriendenhypothese. Met die oude vrienden worden betrekkelijk onschuldige micro-organismen uit onze oude, vertrouwde darmflora bedoeld, inclusief sommige darmwormen, schimmels en melkzuurbacteriën. Vroeger, toen ons voedsel nog niet zo strak gecontroleerd en schoongehouden werd, kwamen die ook uitbundig voor in de dagelijkse maaltijd. Ook uit onze superschone woon- en werkomgevingen zijn ze met veel industrieel geweld verdreven, samen met de ziekteverwekkers die vroeger enorme aantallen kinderen het leven kostten. Zelfs binnen in ons zijn veel van deze oude vrienden op hun retour geraakt door anti-wormenmiddelen en antibiotica-gebruik. Daar komt nog eens bij dat het Westerse standaarddieet, vol vetten en simpele suikers en relatief arm aan vezels, niet alleen opnieuw oude vrienden benadeelt, maar ook juist prettige omstandigheden biedt aan ziekmakende darmbewoners.

Nu veronderstelt de oude-vriendenhypothese dat van die oude vrienden een kalmerende invloed uitgaat op de T-reg's die de immuunrespons reguleren. Ze verkleinen daarmee de kans dat ze zelf worden aangevallen en opgeruimd. Het marginaliseren van oude vrienden geeft dus niet alleen allerlei gespuis de kans dat anders nooit aan de bak zou komen, maar doet ook de kalmerende werking van de microbiota op het immuunsysteem kleiner worden.

Het is dus volgens de oude-vriendenhypothese niet ontregeling van het immuunsysteem, maar ontregeling van de microbiota die achter de toename aan allergieën en immuunziekten zit. De T-reg's doen hun werk wel correct, maar op basis van verkeerde signalen, met onaangename resultaten.

Het ervaringsfeit dat boerderijen, huisdieren en crèches in dit opzicht gunstig zijn, past keurig binnen de oude-vriendenhypothese. Stallen, dieren en morsige leeftijdgenootjes zijn immers plek-

ken waar oude vrienden zich graag ophouden. Maar ook onderzoek naar allergieën bij kinderen in Japan, Finland en Estland geeft steun. Allergische kinderen bleken minder melkzuurbacteriën in hun darmen te hebben en meer schadelijke *Clostridia* dan niet-allergische leeftijdgenoten. Bovendien had het toedienen van probiotica, levende bacteriën die nuttige leden van de darmpopulatie zijn, in sommige opzichten gunstige effecten. De balans tussen goede en slechte bacteriën in de darm verbeterde, en de lekkage van stoffen uit de darm naar het bloed verminderde, evenals de symptomen van de allergie.

Inmiddels is verder bij muizen aangetoond dat bijvoorbeeld melkzuurbacteriën inderdaad een sturende werking hebben op T-reg's, ook dat is een krachtige steun in de rug voor de oude-vriendenhypothese. Langlopend grootschalig onderzoek in Finland dat nog steeds doorloopt, laat ten slotte overtuigend zien dat toediening van melkzuurbacteriën aan zwangere vrouwen het aantal gevallen van huidallergie bij hun kinderen in de eerste zeven jaar tot bijna de helft doet afnemen.

Was het al nooit aan te raden om oude vrienden te verwaarlozen, het begint er steeds meer op te lijken dat zelfs de moderne welvaartsziekten aan zulke verwaarlozing te wijten zijn. We leven al zo lang als we bestaan in symbiose met de honderd-duizend-miljard kleine gasten in onze darmen, en zijn er danig mee verknoopt geraakt. Alleen als er een goede balans is tussen onszelf en onze darmflora, en als die flora zelf ook in balans is, kunnen alle partijen optimaal gedijen. Het mooie is, dat de kennis die de laatste tijd beschikbaar komt over de manieren waarop gastheer en microbiota met elkaar in gesprek zijn, heel wat aanknopingspunten biedt voor een compleet nieuw areaal van geneesmiddelen en functionele voeding.



ZIEKMAKERS IN DARMEN EN MAAG



WIM GAASTRA, ARNOUD VAN VLIET EN HANS KUSTERS



PROF. DR. W. GAASTRA studeerde chemie in Amsterdam en promoveerde in Groningen. Na een periode gewerkt te hebben bij de Universiteit van Amsterdam en in Denemarken werd hij universitair hoofddocent bij de afdeling Bacteriologie van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht, waar hij in 2001 werd benoemd tot buitengewoon hoogleraar in de gentechnologie.



DR. A.H.M. VAN VLIET studeerde Medische Biologie in Utrecht waar hij ook promoveerde. Na een verblijf in het Verenigd Koninkrijk ging hij aan de slag op de Vrije Universiteit. Vanaf 2001 is hij werkzaam als universitair docent bij de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten (MDL) van het Erasmus MC te Rotterdam.



DR. J.G. KUSTERS studeerde Biologie in Utrecht, waar hij ook promoveerde. Na een verblijf in Portland Oregon ging hij naar de Vrije Universiteit, eerst als universitair docent, later als universitair hoofddocent. Vanaf 2000 heeft hij een aanstelling als hoofd van het laboratorium van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten bij het Erasmus MC te Rotterdam.

Foto's op het prikbord van de 'poeppoli' van het AMC. Op het prikbord van de afdeling hangen tientallen foto's. Ontlasting in alle soorten, kleuren en maten: keuteltjes, koeienvlaaien en olifantendrollen. Wekelijks komen hier ongeveer 120 kinderen met de meest uiteenlopende poepproblemen. Bijvoorbeeld kinderen met chronische aandoeningen zoals de ziekte van Crohn (chronische darminfectie) of spina bifida (open ruggetje). © Marco Okhuizen / Hollandse Hoogte

Hoewel de zegeningen van de bacteriën in ons binnenste talrijk zijn, kunnen bacteriën ons vanuit ons spijsverteringskanaal ook goed ziek maken en zelfs doden. Naar ruwe schatting veroorzaken de acht belangrijkste ziekteverwekkende bacteriën die onze darmen via water en voedsel of onze handen bereiken in Nederland jaarlijks zo'n 200.000 gevallen van gastro-enteritis, waarbij in ongeveer 250 gevallen de getroffene overlijdt. De schattingen zijn ruw, omdat de verschijnselen vaak lijken op die van een heftige griep, terwijl ze meestal ook vanzelf weer overgaan. Door al die niet herkende of gemelde gevallen zou het werkelijke aantal ziektegevallen zomaar twee of drie keer zo groot kunnen zijn.

Wie aan buikpijn, diarree en misschien nog meer vervelende verschijnselen ten prooi valt, heeft in verreweg de meeste gevallen te maken gekregen met een van de boosdoeners *Campylobacter jejuni* of *Salmonella*, of lijdt aan een vergiftiging met het *Staphylococcus aureus* toxine of het *Bacillus cereus* toxine. Van deze vier is salmonella waarschijnlijk de meest voorkomende serieuze bedreiging, en dan met name voor bejaarden. Veel zeldzamer, maar ook veel gevaarlijker, zijn *Listeria*- en *Shigella*-infecties

In Nederland komen voedselinfecties en voedselvergiftigingen dus wel veel voor, maar zijn ze doorgaans eerder lastig dan gevaarlijk. In minder gereguleerde landen en warme klimaten roeren zich echter op grote schaal veel gevaarlijker bacteriën, zoals die welke cholera, tyfus, dysenterie en botulisme veroorzaken.

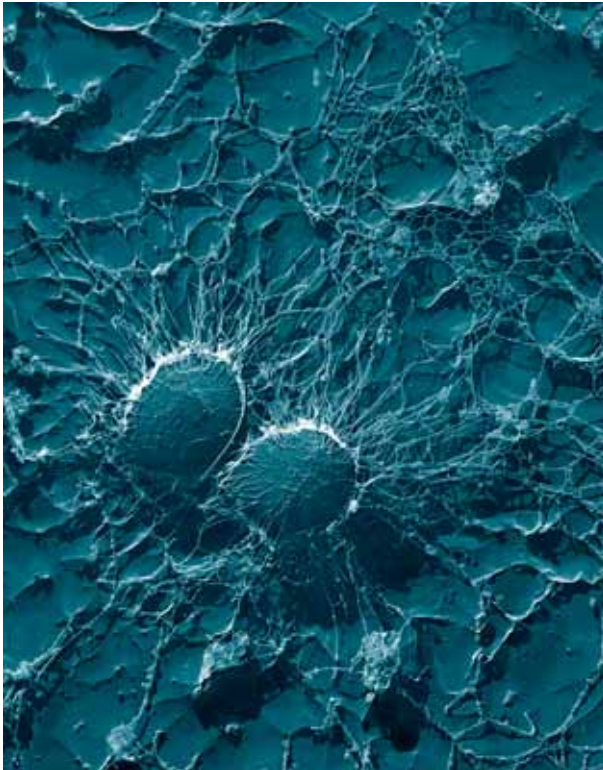
Bacteriën van buitenaf kunnen ons op allerlei manieren bereiken, maar een van de belangrijkste bronnen van besmetting is voedsel. Een groot aantal micro-organismen heeft als normale gastheer een consumptiedier, zoals de koe, het varken of de kip. Die dieren hoeven van hun infectie zelf niets te merken, bijvoorbeeld omdat ze



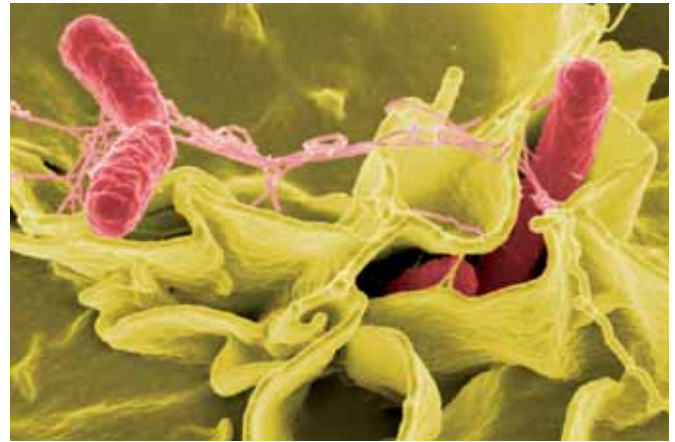
Met behulp van adhesines verankeren de pathogene bacteriën zich als het ware aan de darmwand



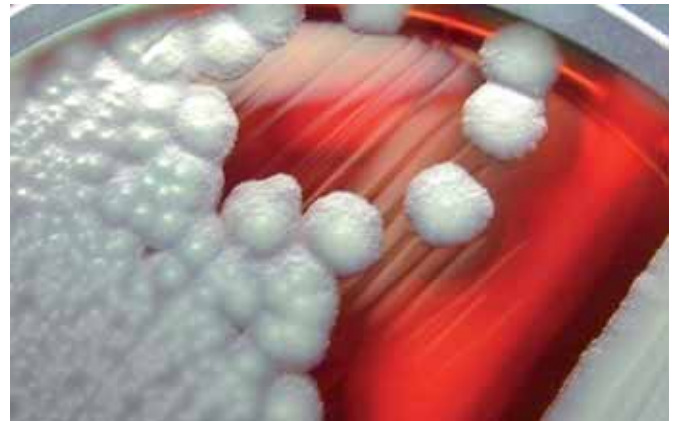
Campylobacter jejuni



Staphylococcus aureus



Salmonella typhimurium. Elektronenmicroscopische opname van de (rode) bacteriën die gekweekte menscellen (geel) binnendringen.



Bacillus cereus © CDC/Courtesy of Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory (PHIL #1924), 2002.

niet gevoelig zijn voor de toxines en aanhechtingsfactoren van een bacterie. De dieren zijn dan symptoomloze dragers, die niet ziek zijn maar wel besmettelijk.

Mensen raken met dat soort bacteriën meestal ongemerkt besmet door het eten van onzorgvuldig toebereid of rauw voedsel. Dat komt doordat een bacteriebesmetting meestal niet merkbaar is door een vieze kleur, geur of smaak. Regelmatig tref je in de krant

dan ook berichten aan over voedselinfecties door campylobacter uit kip en salmonella afkomstig uit eieren of varkensvlees. Een enkele keer gaat het om *Escherichia*-bacteriën uit besmet rundvlees. Maar ook andere, soms wonderlijker besmettingshaarden komen voor. Twentse boerenkaas, spinazie in New York, een smakelijke bavarois op een ministersbijeenkomst in een chic hotel.

Hoeveel van zulke bacteriën we dagelijks binnenkrijgen, is zelfs niet bij benadering te schatten. Veel hangt af van het individu en zijn gewoontes, zijn leefomgeving, leeftijd en persoonlijke hygiëne. Ziek worden we er gelukkig lang niet altijd van. Alleen als we er voldoende van binnenkrijgen om een levensvatbaar groepje de tocht van mond naar darm te laten overleven, lopen we een serieuze kans.

Voor de meeste van deze ziekmakers is bij wet voorgeschre-



Telegraaf 17-07-2006

ven hoeveel exemplaren een portie voedsel maximaal mag bevatten om verkocht te mogen worden. Die aantallen zijn gebaseerd op de specifieke overlevings-eigenschappen van de bacterie in kwestie, en zo gekozen dat de kans dat bacteriën in ziekmakende aantallen levend de darm bereiken, verwaarloosbaar klein is.

GENETISCHE BESMETTING EN ANTIBIOTICUMRESISTENTIE

Ziekmakende darmbacteriën als salmonella, yersinia, shigella en listeria dringen binnen in de cellen van de darmwand en kunnen zich daar, buiten bereik van het immuunsysteem, ongestoord vermenigvuldigen. Maar bacteriën opereren ook op andere manieren waar we pas sinds kort dankzij moderne genomics-technieken zicht op beginnen te krijgen.

De genen die coderen voor de factoren die tezamen een ziekmakend mechanisme vormen, liggen vaak in groepen dicht bij elkaar in het genoom. Deze gen-clusters, die meestal alleen worden aangetroffen in de ziekmakende varianten van een bacterie, noemen we pathogeniciteitseilanden.

Het genomische eiland met ziekmakende werking dat werd ontdekt in de bacterie *Salmonella typhimurium* bevat 44 genen. Van het merendeel van de eiwitten waarvoor deze genen coderen, kennen we de functie, maar van een paar nog niet. Gemiddeld meet een pathogeniciteitseiland tien tot veertig genen. Vaak bepalen die tezamen de aanmaak van een naaldachtige structuur op het bacterieoppervlak. Door die naald injecteert de bacterie bepaalde eiwitten in een gastheercel, waardoor hij de controle over sommige processen in die gastheercel kan overnemen.

Het grote gevaar van pathogeniciteitseilanden is dat ze zich

uit het genoom van de bacterie kunnen losmaken om vervolgens als een zogeheten virulentieplasmide of transposon, een vrij stukje DNA los van het chromosoom, rond te zwerven of zich elders weer in het genoom te nestelen. Tot zover is er weinig aan de hand. Maar als een bacterie afsterft en uiteenvalt, kan zo'n virulentieplasmide gemakkelijk door een andere bacterie van een heel andere soort worden opgenomen. Nestelt de plasmide zich vervolgens in het genoom van die bacterie, dan kan daarmee een tot dan toe mogelijk volstrekt onschuldige bacterie zomaar veranderd zijn in een ziekteverwekker.

Tot overmaat van ramp kan op deze manier ook resistentie tegen antibiotica zich maar al te gemakkelijk van soort tot soort verspreiden. Gebleken is namelijk dat genen die zorgen dat een bacterie voor een bepaald middel ongevoelig is, zich vaak juist op pathogeniciteitseilanden ophouden. Er zijn al stukken DNA gevonden met acht genen voor antibioticaresistentie op een kluitje.

Als zo'n eiland in een ander soort ziekteverwekker terecht komt, is die ziekteverwekker in één klap resistent geworden. Er zijn al gevallen geconstateerd waarin dat gebeurde, wat bij gebrek aan middelen ter bestrijding van de betreffende bacterie tot dodelijke slachtoffers heeft geleid.

SAPPEN, ZUUR EN ZOUTEN

Als we over ziekmakende voedselbacteriën praten, hebben we het eigenlijk over twee heel verschillende dingen: voedselinfecties en voedselintoxicaties. In het laatste geval is de boosdoener een gifstof die door bacteriën in het voedsel is aangemaakt voordat dat voedsel geconsumeerd wordt. Die bacteriën kunnen dan allang dood of verdwenen zijn. Gelukkig inactieveert koken en bakken veel van deze gifstoffen. Alleen als dat niet of onvoldoende gebeurt, kunnen we er ziek van worden.

Bij een voedselinfectie gaat het om bacteriën die met het voedsel worden ingenomen en levend onze darmen weten te bereiken, om zich daar ten koste van ons te gaan vermenigvuldigen en verspreiden. Daarvoor moeten ze wel over een aantal bijzondere eigenschappen beschikken. Omdat ze bijna altijd via de mond reizen,

moeten ze de aanslagen van factoren uit het speeksel, maagzuur, galzouten en allerlei darmsappen in het eerste stuk van de dunne darm overleven. De ergste drempel is wel die van de maag. Chemisch gezien is maagzuur namelijk een agressieve verdunde zoutzuuroplossing. Zo'n zuurbad lang genoeg doorstaan is iets dat lang niet alle bacteriën gegeven is.

Bacteriën die erin slagen die horde te nemen en ook nog veilig voorbij het eerste stuk van de dunne darm te komen, moeten de peristaltiek, de ritmische trek-duwbeweging van de darm, kunnen weerstaan. Zo niet, dan worden ze binnen de kortste keren aan het eind uit de darm gegooid, samen met onverteerbare voedselresten, afvalstoffen uit het lichaam en onnoemelijk veel dode en levende collega-bacteriën – ongeveer de helft van onze uitwerpselen bestaat uit bacteriën. Alleen wie tegen de stroom op kan zwemmen of zich kan vasthechten aan cellen van het darmepitheel, heeft kans om te blijven. Voor bacteriën die niet tot de reguliere bevolking van de darm behoren, is het maar een kleine kans, want nieuwkomers wordt aan alle kanten het leven moeilijk gemaakt.

Forse oppositie komt van de zijde van de gevestigde darmflora. Die is gewoonlijk in zo groten getale aanwezig dat er eenvoudig geen plaats is waar een nieuweling voor anker kan gaan om zich verder te vermenigvuldigen. Behalve met deze kolonisatieresistentie krijgen indringers ook te maken met een baaierd van dodelijke bacteriociden, door de darmflora geproduceerde antibacteriële factoren. Wie dat alles weet te overleven, loopt tegen het immuunsysteem van de gastheer op, dat de normale darmflora ongemoeid laat, maar tegen vreemde eenden in de darm wel degelijk optreedt.

Anders wordt het wanneer door menselijk ingrijpen de darmflora flink aangeslagen raakt, bijvoorbeeld door een darmoperatie of door gebruik van antibiotica. De ruimte die dan openvalt zal vliegensvlug worden opgevuld door het uitgroeien van verscheidene snelgroeïende gisten en bacteriën als *Candida albicans* en *Clostridium difficile*, organismen die normaal slechts sporadisch in de darm te vinden zijn. Zo'n explosie kan verschijnselen veroorzaken die uiteenlopen van lichte diarree tot colitis, een ernstige vorm van bloederige diarree die gepaard gaat met heftige koorts en buikpijn. Gewoonlijk komt het immuunsysteem in dit soort gevallen meteen in het geweer en wordt het evenwicht weer snel hersteld. Maar als het immuunsysteem nog onvolgroeid is, zoals bij heel jonge kinderen, of als het niet goed meer werkt, wat bij bejaarden voorkomt, kunnen de complicaties van zo'n overgroei fataal zijn.



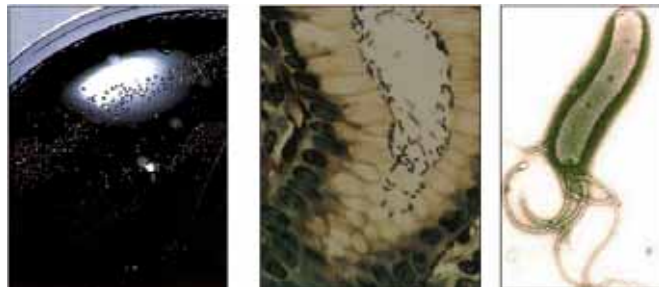
In plaats van al in het darmstelsel aanwezige ziekmakers als *C. difficile*, kunnen ook bacteriën van buiten van zo'n verzwakte defensie gebruikmaken. Vandaar dat mensen met een verlaagde weerstand, zoals kleine kinderen, ouderen, zwangere vrouwen en zieken, sneller en heftiger getroffen worden door voedselinfecties en -vergiftigingen dan anderen. Maar hoe verschillend de ernst en de symptomen van geval tot geval ook zijn, in bijna alle gevallen komt er diarree bij kijken. Dat is niet voor niets, voor de bacteriën is het de ideale manier om zich zo snel mogelijk zo ver mogelijk door de omgeving van de gastheer te verspreiden, op zoek naar voedingsmiddelen en nieuwe gastheren om te koloniseren.

PREVENTIE

Schoon water en schoon voedsel zijn de belangrijkste voorwaarden om voedselinfecties en voedselvergiftiging te voorkomen, tezamen met een goede persoonlijke en huishoudelijke hygiëne. Reinheid van voedsel en water is vooral een zorg van producenten en tussenhandel, maar hygiëne behoort iedereen ook zelf in acht te nemen. Dat wil zeggen, handen wassen na een bezoek aan de wc en voordat je in de keuken met voedsel in de weer gaat. Maar ook: schoon keukengerei gebruiken, inclusief handdoeken, theedoeken en vaatdoekjes. En geen kruisbesmetting veroorzaken door groente of brood te snijden op de snijplank waarop eerst rauw vlees is gesneden, hetzelfde mes te gebruiken of tussendoor de handen niet te wassen.

Ook van de manier van bewaren en bereiden van voedsel hangt veel af. Rauw vlees, rauwe eieren en rauwe melk zijn altijd riskant, verstandig is het om voedsel altijd door en door te verhitten. Ook bij vervoeren en bewaren is het van belang om steeds voor een juiste temperatuur te zorgen. Gekoelde waren horen onderweg in een koeltas, en het kan geen kwaad in de ijskast thuis geregeld te controleren of de temperatuur wel echt, zoals het hoort, tussen de vier en zeven graden ligt.

Hoewel koelen als bewaarmethode in de afgelopen halve eeuw enorm veel verbetering gebracht heeft, lijkt daar met de nieuwste ontwikkelingen een kentering in te komen. Steeds meer maken veilige conserven en diepvriesmaaltijden in de winkels plaats voor veel kwetsbaarder 'verse' kant-en-klaarmaaltijden uit de koeling. In landen om ons heen zijn al oplevingen geconstateerd van het aantal infecties met salmonella, shigella en campylobacter, maar nog niet in Nederland.



Helicobacter pylori A) als bacterie kolonie groeiend op microbiologische voedingsbodem, B) als gezien in histologisch preparaat van de maag (Steiner Kleuring, vergroting 1000 x). De kleine zwarte korreltjes in het midden zijn de bacteriën die aangehecht zijn aan de cellen van het maagepitheel (de gele vlakken). De kern met het genetisch materiaal van de cellen van de maag is zichtbaar als een zwarte ovaal in deze cellen, C) als gezien in een elektronenmicroscopische opname (vergroting 40.0000 x). Duidelijk zichtbaar bij deze vergroting zijn de flagellen van de bacterie: draadvormige aanhangsels aan de onderkant van de bacterie. De bacterie kan deze flagellen laten rondtollen waardoor ze als een soort propeller zorgen voor de voortbeweging van de bacterie. Hiermee zwemt de bacterie dan naar de slijmlaag boven op de cellen van de maagwand.

DOLLEMANSEXPERIMENT

Behalve bacteriële infecties zijn chronische ontstekingen een belangrijke oorzaak van ziekten van het maag-darmkanaal, en dan vooral zweren en kanker. Een heel bijzondere ziekmakende gast in dit opzicht is *Helicobacter pylori*, een bacterie die bijna uitsluitend wordt aangetroffen in de maag van de mens. Dat is bijzonder, want heel lang heeft men gedacht dat geen enkele bacterie erg lang tegen het verzurende zure maagklimaat bestand was, laat staan erin kon wonen. Kwalen zoals maagzweren en maagkanker werden daarom vooral toegeschreven aan stress, roken, onregelmatig leven, drinken of verkeerd eten.

Pas toen het na 1980 lukte om de bacterie te kweken, kon worden vastgesteld dat hij het kunstje wel verstond. De Australische onderzoeker Barry Marshall leverde in 1982 het bewijs voor zijn vermoeden dat *H. pylori* achter maagkwalen zat door een glas besmet water te drinken, waarna hij prompt de verschijnselen van een

maagzweer kreeg. Het was een dollemansexperiment, maar vanwege de enorme gevolgen – de ongrijpbare en onbehandelbare maagzweer veranderde in een bacteriële infectie die goed met antibiotica bestreden kon worden, kregen Marshall en zijn collega Warren er in 2005 toch de Nobelprijs voor Geneeskunde voor.

De reden dat men nooit eerder wilde geloven dat *H. pylori*, waarvan men wel degelijk wist dat hij in maaginhoud gevonden werd, daar ook werkelijk woonde en schade aanrichtte, was dat hij ook veelvuldig voorkwam bij mensen die helemaal geen klachten hadden. In Westerse landen komt de bacterie bij twintig tot vijftig procent van de bevolking voor, in ontwikkelingslanden zijn zeven van de tien mensen besmet. Ook tussen jong en oud zijn er grote verschillen. Onder Nederlandse jongeren komt *Helicobacter* maar bij een op de twintig voor, terwijl ongeveer de helft van de ouderen besmet is. De hoge percentages en de verschillen tussen jong en oud berusten allereerst op het gegeven dat besmetting levenslang is. Onder jongeren van dezelfde leeftijd zien we daarnaast jaar na jaar de besmettingsgraad langzaam dalen, iets dat waarschijnlijk ligt aan betere socio-economische omstandigheden en toenemende hygiëne.

MAAGKANKER

Hoe de bacterie van de ene maag naar de andere komt, is ondanks veel onderzoek nog een geheim. Vermoedelijk wordt hij tijdens de jeugd overgedragen van moeder op kind via speeksel, tandplak, braaksel, maagzuur of uitwerpselen. Het zou tot op zekere hoogte ook via huisdieren, water en voedsel kunnen zijn. De bacterie is op al die plekken wel gevonden, maar met een voorbehoud waar het dieren aangaat, kon hij er nooit gekweekt worden. Dit zijn daarom waarschijnlijk in geen geval de voornaamste besmettingshaarden.

Een besmetting met *H. pylori* levert altijd een chronische ontsteking van de maag op, maar omdat de maag nogal gevoelloos is, merken de meeste mensen er vrijwel niets van. Bij een op de tien ontstaan er klachten, die uiteen kunnen lopen van kortstondige misselijkheid tot levensbedreigende maagzweren en maagkanker – *Helicobacter* is de enige bacterie waarvan onomstotelijk vaststaat dat infectie ermee aanleiding kan zijn tot het ontstaan van kanker. Met antibiotica zijn de zweren blijvend te genezen, en loopt de kans op het ontwikkelen van maagkanker terug.

Die chronische ontsteking is het gevolg van de overlevingsstra-

tegie van de bacterie. Die begint bij zijn vermogen om grote hoeveelheden van het enzym urease te maken. Daarmee zet hij de in de maag aanwezige lichaamseigen afvalstof ureum om in bicarbonaat en ammonia. De ammonia neutraliseert het omliggende maagzuur, wat *Helicobacter* de gelegenheid geeft zich op de binnenkant van de maag vast te klampen. Met behulp van een groot aantal adhesines, stoffen om zich mee aan cellen te hechten, graaft hij zich dan in onder het maagslijm, een laagje van zo'n halve millimeter dik. Zit hij daar eenmaal onder, dan is hij veilig voor het maagzuur. Opnieuw komt de ammonia die hij via urease produceert nu goed van pas. Die beschadigt namelijk de epitheelcellen van de maagwand, zodat de inhoud vrijkomt, en die laat *Helicobacter* zich goed smaken.

Zo komt die voortdurende ontsteking tot stand, en het immuunsysteem maakt het er niet beter op. Dat doet onophoudelijk verwoede pogingen om de irritante indringer op te ruimen. Maar die vecht succesvol terug met een toxine dat immuuncellen in zijn omgeving doodt. Daardoor wordt uiteindelijk de schade aan de maagwand dus alleen maar groter. Hoewel we nog niet precies weten hoe, speelt ook die voortdurende vruchteloze immuunrespons een rol bij het ontstaan van maagkanker.

VERMOEDENS

Langzaam aan wordt het waarschijnlijker dat net als maagkanker ook een lange-termijnprobleem als darmkanker een bacteriële oorzaak heeft, ook al is er nog niets bewezen. Colonkanker kan overal in de dikke darm of de endeldarm ontstaan, en begint wanneer cellen worden blootgesteld aan stoffen die hun DNA beschadigen. Nu weten we dat bacteriën een cruciale rol spelen bij het activeren van het natuurlijke carcinogeen cycasin, dat in cycasnoten zit, en dat ze aminozuren kunnen omzetten in amines, waaronder kankerverwekkende nitrosamines. Verder zijn er vermoedens dat darmbacteriën gevaarlijke verbindingen uit de omgeving die in de lever onschadelijk gemaakt zijn, opnieuw tot kankerverwekkende stoffen monteren. Een voorbeeld daarvan is de kankerverwekker 3,4 benzopyreen.

Een kankerbevorderende rol voor commensalen in de darm is dus goed denkbaar, maar even denkbaar is dat commensalen juist ook beschermende activiteiten kunnen ontwikkelen.

Hoe dat alles ook zei, één ding is zeker: hoewel bacteriële infecties nog altijd een vooraanstaande oorzaak van ziekte zijn, loopt

Leraren onder de bacteriën

Van onze onderwijsredactie

DEN HAAG, woensdag

Er zijn veel vieze beroepen, maar het beroep van leraar spant de kroon. De leraar wordt omringd, bekropen en besnuffeld door maar liefst 110.000 micro-organismen per vierkante centimeter.

Aangever van dit onsmakelijke nieuws is de universiteit van Arizona, die onderzoek deed naar de reinheid van werkplekken van diverse beroepsbeoefenaars. Het ministerie van Onderwijs, altijd in voor nieuws over de eigen beroepsgroep, gaf het door in het eigen blad O. De E.coli ofwel hamburgerziekte, de staphylococcus aureus, maar ook de salmo-

nellabacterie (afkomstig van verjaarsstraktaties) belagen de schooljuf en schoolmeester.

In vergelijking met de advocaat en de publicist heeft de leraar de meeste kleine 'vrienden', hij wordt door twintig keer zo veel bacteriën omringd.

Favoriete plekken van de onzichtbare belagers: de hoorn van de telefoon, het bureaublad en het toetsenbord. Na de lunchpauze was er nog een piek waar te nemen in de toch al respectabele hoeveelheid micro-organismen. De universiteit rekende hen weliswaar tot nuttige, maar eveneens tot de schadelijke buurtgenoten, waarvan een teveel veront- rustende gevolgen zou kunnen hebben.

Telegraaf 2006

hun belang in Nederland al lang gestaag terug. Er zijn minder besmettingen door betere voorlichting en betere hygiëne. Dankzij vaccinatie krijgt een heel aantal grote ziekmakers niet of nauwelijks meer de kans zich te verspreiden. En gaat het een keer mis, dan gaan we de onverlaat met de knuppel van de antibiotica te lijf.

Het gevolg daarvan is, dat we heel veel minder aan ziekmakers worden blootgesteld dan vroeger, ook ons immuunsysteem. Dat systeem is echter afhankelijk van prikkels om weerstand tegen allerlei infectieziektes op te bouwen. Per saldo neemt daardoor met het aantal blootstellingen ook onze natuurlijke weerstand af. We worden daarmee vatbaarder voor kleinere besmettingen en komen moeilijker van infecties af. Kortom, een beetje contact met allerlei bacteriën, ook sommige ziekmakende bacteriën, is misschien een goed middel om ernstige infecties minder gemakkelijk te doen optreden.

DE ERGSTE BOOSWICHTEN VAN NEDERLAND

1 ESCHERICHIA COLI O157:H7

Ook wel genoemd de hamburgerbacterie, omdat hij meestal besmet vanuit onvoldoende verhit rundvlees. Al krijgen gestressede kalveren er wel eens diarree van, de meeste besmette runderen vertonen geen enkel symptoom en blijven dus onopgemerkt. Daardoor kan bij slordig slachten het vlees besmet raken. Behalve vlees zijn ook rauwe groenten en melk infectiebronnen.

Mensen krijgen van deze *E. coli* bijna altijd hemorrhagische colitis, een bloederige ontsteking van de dikke darm. In een paar dozijn gevallen per jaar treden ernstige, vaak zelfs dodelijke complicaties op zoals acuut dan wel chronisch nierfalen en vooral bij jonge kinderen hemolytisch uremisch syndroom (HUS). HUS, dat bij vijftien procent van de getroffen jonge kinderen optreedt, is voor 1960 beschreven in Zwitserland, maar pas sinds 1982 weten we dat de toen ontdekte *E. coli* O157:H7 de veroorzaker is.

De hamburgerbacterie is goed bestand tegen maagzuur, zodat de officiële Minimale Infectieuze Dosis (MID) tussen tien en honderd ligt. Tellingen achteraf op besmet vlees wijzen erop dat bij consumptie van slechts dertig bacteriën, ziek worden al zo goed als zeker is.

Extra gevaarlijk is *E. coli* O157:H7 door de productie van zeer ziekmakende Shiga-toxinen. Die eigenschap heeft de bacterie, net als zijn zuurbestendigheid, nog maar kort geleden in de evolutie verworven. De genetische informatie voor de toxineproductie is waarschijnlijk overgenomen van de Shigella-bacterie. Omdat kleine hoeveelheden antibiotica in de omgeving de bacterie tot toxineproductie blijken aan te zetten, wordt wel gesuggereerd dat de huidige agressieve vorm van de bacterie een product is van het antibioticiatijdperk.

Behalve *E. coli* O157:H7 zijn er nog heel wat andere *E. coli*-stammen, die elk op hun eigen manier narigheid kunnen veroorzaken.

2 CAMPYLOBACTER JEJUNI

Is in Nederland waarschijnlijk de grootste veroorzaker van voedseloverdraagbare darminfecties bij mensen. *C. jejuni* zit in kippen, die er meestal niet ziek van worden, en is daar moge-

lijk een commensaal. De lage Minimale Infectieuze Dosis (MID) van minder dan 1000 kiemen per portie maakt dat infecties nog veel voorkomen, alle inspanningen van overheid en producenten ten spijt om de hele productieketen van kippenschuur tot koelvak zo schoon mogelijk te houden en de consument tot goede keukenhigiëne op te voeden.

De meeste infecties leiden na twee tot tien dagen tot ziekteverschijnselen, die vanzelf na een paar dagen weer verdwijnen. De infectie is dus zelflimiterend en behandeling met antibiotica is bij overigens gezonde mensen niet nodig.

Campylobacters nestelen zich vooral in het slijmvlies van de dikke darm, wat gepaard gaat met ontsteking van de darmwand. Buikkrampen en waterige en/of bloederige diarree zijn het gevolg, soms voorafgegaan door koorts. Zelden treden complicaties op, als blindedarmontsteking en reactieve artritis, een pijnlijke gewrichtsontsteking die wel een paar maanden kan aanhouden. Heel soms zien we als complicatie het syndroom van Guillain-Barré, een op polio lijkende vorm van verlamming die ademhalings- en neurologische problemen kan veroorzaken en in een klein, maar niet onbelangrijk aantal gevallen een dodelijke afloop heeft.

De beide laatste complicaties zijn een bijverschijnsel van de immuunreactie tegen Campylobacter. Er ontstaat een ontsteking aan de myelineschacht van zenuwcellen, waardoor de zenuw niet meer kan functioneren. Het gaat meestal vanzelf grotendeels over, al is er bijna altijd wel restschade.

3 SALMONELLA

Aan salmonella-infecties bezwijken in Nederland jaarlijks ongeveer 25 mensen, vooral jonge kinderen en ouderen en anderen met weinig weerstand zijn slachtoffer. Normaal is een dosis van 100.000 tot tien miljoen exemplaren nodig voor een echte infectie, getallen die alleen voorkomen in etenswaar waarin de bacterie zich vrij heeft kunnen vermenigvuldigen. Omdat hij dat alleen boven de vijftien graden doet, gaat het bijna altijd om verkeerd bereid of bewaard voedsel. Een bavaar van rauwe eieren die te lang te warm heeft gestaan, dat soort dingen.

Een paar soorten salmonella zijn in veel lagere aantallen al effectief. Mensen met een zwakke immuunfunctie hebben dan aan een paar honderd bacteriën al genoeg.

De incubatietijd verschilt van soort tot soort, maar ligt meestal tussen twaalf en 24 uur. Daarna treden voornamelijk buikkrampen, braken, waterige en groene diarree met soms ook wat bloed, koorts en algehele malaise op. Soms vestigt de bacterie zich ook buiten de darm in het lichaam, waardoor dan complicaties optreden. Bij vestiging in het hart zien we endocarditis, in de gewrichten polyarthritis en in het bot osteomyelitis. Door circulerende endotoxinen, giftige bestanddelen van uiteengevallen bacteriën, kan een gecompliceerde infectie ontstaan met verschijnselen als sterke uitdroging en falen van nieren, hart of vaatstelsel.

Normaal blijft de infectie beperkt tot de darmholte en de darmwand plus het weefsel daaromheen, en gaat de infectie binnen hooguit een paar weken vanzelf over. Daarmee is de bacterie nog niet weg, de ex-patiënt blijft nog een week of acht salmonella uitscheiden en is dus nog steeds besmettelijk. Dat is ook zo wanneer een besmette persoon zelf geen ziekteverschijnselen vertoond heeft.

4 YERSINIA ENTEROCOLITICA

Is een zogenaamde psychrotrofe bacterie, wat wil zeggen dat hij het koud naar zijn zin heeft. *Yersinia* heeft bewezen te kunnen groeien bij temperaturen van min vier tot plus 42 graden, met een piek bij dertig graden. Het is een verraderlijk en al in heel kleine aantallen gevaarlijk sujet, omdat hij ook goed tegen zout en zuur kan. Daardoor trekt hij zich weinig aan van veelgebruikte conserveringsmethodes als koelen, zouten, en inleggen in zuur. Zelfs in de koelkast groeit hij nog.

Bij jonge kinderen veroorzaakt *Yersinia* meestal alleen een darmontsteking met buikpijn, diarree en lichte koorts, soms vergezeld van braken. Bij oudere kinderen en volwassen zijn de verschijnselen heftiger, en lijken ze op die van blindedarmontsteking. Soms treedt bij ouderen een acute gewrichtsontsteking op als complicatie.

Meestal gaat de infectie binnen een tot drie weken vanzelf over, maar bij patiënten met verzwakte afweer kan de bacterie buiten het darmgebied doorbreken, met allerlei ernstige, soms dodelijke complicaties als gevolg.

Hoewel de bacterie vrij algemeen voorkomt in oppervlaktewater en in wilde en gedomesticeerde dieren, komen ziektegevallen door *Yersinia*-besmetting toch betrekkelijk weinig voor. Jaarlijks zijn er in Europa gemiddeld ruim vier gevallen per 100.000 inwoners, bij vrij forse lokale verschillen. Daar staat tegenover dat de sterftekans met ruim anderhalf procent veel hoger is dan bij bijvoorbeeld campylobacter, en alleen achterblijft bij die van de nog zeldzamere *Listeria*-bacteriën.

Vooral varkens, die er zelf niet ziek van worden, zijn vaak drager van *Yersinia* en daardoor een belangrijke bron van besmetting. De hoge besmettingsgraad onder de dieren komt doordat varkens elkaars ontlasting opeten. Zo verspreidt een besmetting bij een enkel varken zich al snel over een hele stal.

5 LISTERIA MONOCYTOGENES

Is de meest angstaanjagende van het stel, vanwege de zeer hoge sterftekans van ruim zestien procent. Van de zeven soorten *Listeria* is alleen *L. monocytogenes* gevaarlijk voor mens en dier. De bacterie komt voor in grond en water en een tot tien procent van de bevolking is zonder het te weten drager. Toch komen ziektegevallen maar weinig voor, vanwege de hoge aantallen exemplaren die moeten worden ingenomen. Daarom is de bacterie vooral bekend van sporadische berichten over uitbraken door het eten van ambachtelijke schapen- en geitenkaasjes.

Listeria monocytogenes is net als *Yersinia* psychrotroof. Hij groeit tussen nul en 45 graden, met 37 graden als favoriete temperatuur. Hij overleeft langdurig een pekelbad van tegen de twintig procent zoals bij het kaasmaken gebruikt wordt. Hij voelt zich goed bij pH-waarden van 4,8 tot 9,6 en heeft weinig moeite met drogen, invriezen en ontdooien. Hij kan ook nog redelijk goed tegen hitte, zei het dat vijftien seconden pasteuriseren bij 72 graden doorgaans toch fataal is.

Een *Listeria*-infectie openbaart zich na een dag of veertien met griepachtige verschijnselen. Maar septicemie (bloedvergiftiging), hersenvliesontsteking en spontane abortus zijn veelvoorkomende complicaties. Soms treden ook plaatselijke ontstekingen op. Meestal is ziekenhuisopname noodzakelijk. Bij verzwakte ouderen, zwangeren, kanker- en aids-patiënten kunnen de sterftekan- sen oplopen tot wel dertig tot vijftig procent.

Over hoe listeriose tot stand komt, is nog maar weinig be-

kend. Het staat vast dat de bacterie zodra hij in het lichaam komt, wordt opgenomen door de macrofagen van het afweersysteem. De rol van de op antistoffen gebaseerde afweer is onduidelijk. Er zijn een aantal virulentiefactoren van de bacterie geïdentificeerd, maar waarom de bacterie zo hard toeslaat, blijft nog een raadsel.

6 SHIGELLA

Van *Shigella* krijg je bacillaire dysenterie. Er zijn vier soorten, waarvan de minst gevaarlijke, *Shigella sonnei* voor Nederland de belangrijkste is.

Shigella komt vrijwel uitsluitend voor in het darmkanaal van de mens en een paar soorten primaten. Hij wordt overgebracht van mens tot mens of via voedsel of water dat door zieken of dragers van de bacterie via hun ontlasting besmet geraakt is. Een minimumdosis van tien cellen voor de gevaarlijkste soort tot 10.000 voor *S. sonnei* volstaat om iemand binnen acht tot 36 uur ziek te maken, maar omdat de bacterie buiten de mens nauwelijks voorkomt kan shigellose goed voorkomen worden door hygiënische maatregelen, vooral gericht op het doorbreken van de fecaal-orale besmettingsroute.

De belangrijkste symptomen zijn koorts, buikkrampen, braken en erg bloederige diarree. De bacterie nestelt zich in de cellen van de darmwand, die daardoor beschadigd raakt, vermenigvuldigt zich daar en produceert er gifstoffen. Dat verklaart het grote ziekteverwekkende vermogen.

De gevaarlijker typen shigella, in aflopende volgorde *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* en *Shigella boydii*, veroorzaken vooral infecties in de derde wereld en eisen daar de levens van miljoenen kinderen. Een uitzonderlijke infectie met *S. flexneri* die in 1983 in een Utrechts bejaardenhuis verscheidene mensenlevens kostte, bleek veroorzaakt door bevroren gekookte garnalen die uit Zuid-Azië waren geïmporteerd.

7 BACILLUS CEREUS

En algemeen voorkomende bacterie die liefst groeit bij 37 graden, maar ook stammen kent die nog bij vier graden doorgroeien. We hoeven de levende bacterie zelf niet binnen te krijgen, want we worden ziek van de twee toxinen die hij in voedsel maakt, een enterotoxine dat acht tot zestien uur na besmetting hevige diarree oplevert, en een vomitotoxine waar je binnen

een tot twee uur enorm misselijk van wordt en van gaat braken. Het enterotoxine is vrij gemakkelijk te neutraliseren, een half uurtje verhitten tot 56 graden volstaat. Maar het vomitotoxine is hardnekkiger, het kan tegen zuren en is na enkele uren koken nog in goede conditie. Meestal hebben we dus last van dit laatste toxine.

Bij diarree kregen we het toxine meestal binnen via eiwitrijk voedsel, groenten, sauzen of pudding. Na een dag is alles weer normaal. Misselijkheid en braken wijst op opgewarmde kliekjes of dergelijke als bron, en met braken ben je ervan af.

8 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Wordt zo genoemd vanwege de kenmerkende trosvormige samenklontering waarin hij onder de microscoop wordt aangetroffen. Staphyle is Grieks voor druiventros, en kokkos betekent bes.

S. aureus is een opportunistisch pathogeen die als commensaal in kleine aantallen leeft op de huid. Bij zo'n twintig procent van de mensen komt hij als zodanig in de neusholten voor. Zodra er een beschadiging aan de huid ontstaat komt de aureus in actie en verandert hij in een ziekteverwekker. Bij puistjes, steenpuisten, karbonkels en heel veel andere infecties van de huid, de luchtwegen, zachte weefsel, botten, gewrichten, bloedvaten en wonden is de bacterie betrokken.

Soms raakt voedsel met *S. aureus* besmet, vrijwel altijd vanuit een menselijke bron. Sommige stammen maken een toxine dat een half uur koken goed doorstaat, en bij temperaturen van een graad of twintig, dertig, vermenigvuldigen ze zich zo snel dat ze in een paar uur tijd voldoende toxine maken voor een voedselvergiftiging. Twee tot vier uur na het nuttigen van zo besmet voedsel krijgt het slachtoffer te maken met hoofdpijn, buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree. Na één of twee dagen verdwijnen de verschijnselen vanzelf.

BIGGEN IN BALANS

Een boer haalt het beste rendement uit zijn vee als hij zorgt dat de samenstelling en activiteit van de microbiota in de darm optimaal is. Dan krijgen ziekteverwekkers namelijk zo weinig mogelijk gelegenheid om te groeien en blijft het immuunsysteem in topconditie voor het geval dat dit toch eens gebeurt. Een populair middel om dat te bereiken was in de afgelopen decennia het toedienen van antibiotica in veevoer, maar er kleefden ook gevaren aan. Zo bestaat de kans dat zulk grootschalig gebruik van antibiotica het ontstaan en de verspreiding van resistente varianten van micro-organismen stimuleert, met onoverzienbare consequenties. De Europese Unie heeft dan ook per 2006 het gebruik van antibiotica als groeibevorderaars in veevoer verboden.

Zodra duidelijk werd dat zo'n verbod eraan zat te komen, ging de veesector naarstig op zoek naar alternatieven. Van alles en nog wat passeerde de revue: kruidenmengsels, etherische oliën, organische zuren, diverse soorten prebiotica en verschillende probiotische bacteriën en gisten. Gemakkelijk in de praktijk te brengen zijn deze ideeën niet altijd, want verbazend genoeg zijn de regels voor toelating van toevoegingen veel strenger als het om veevoer gaat dan in het geval van menselijke voeding.

In Wageningen, een van de plaatsen waar onderzoek naar vervangers voor de antibiotica gedaan wordt, ontdekte men dat met een slimme combinatie van prebiotica heel goede resultaten bereikt konden worden bij jonge biggen in een kwetsbare fase van hun leven: het spenen.

DRAMATISCHE SCHOMMELINGEN

In de moderne veehouderij worden biggen gespeend als ze drie tot vier weken oud zijn, veel vroeger dan bij zwijnen in de vrije natuur gebruikelijk is. Veel biggen vallen in

die periode van stress ten prooi aan levensbedreigende diarree. De combinatie van de overgang van melk naar vast voedsel en het gescheiden worden van hun moeder is ze eenvoudig te veel.

Die belasting weerspiegelt zich in de samenstelling van het ecosysteem in hun darmen, dat zich op dat moment nog volop aan het ontwikkelen is. Er vinden dramatische schommelingen plaats. Sommige belangrijke bacteriepopulaties, waaronder melkzuurbacteriën als *Lactobacillus sobrius* en andere voor de gezonde biggendarm specifieke soorten, verdwijnen zelfs bijna helemaal. Het is een uitgelezen kans voor ziekteverwekkers die ze zich niet laten ontzeggen, vandaar die diarree.

Veevoer bestaat zo veel mogelijk uit grond- en reststoffen van de landbouw en de voedingsmiddelenindustrie. Door meer en minder fermenteerbare bestanddelen slim te combineren, dacht men in Wageningen, moest je de micro-organismen in verschillende delen van het maagdarmsstelsel gericht kunnen beïnvloeden. Voorbeelden zijn stoffen als suikerbietenpulp, tarwezetmeel,



inuline en lactose. Langs die weg zou je de gevreesde onbalans wellicht kunnen verminderen, opheffen en misschien zelfs voorkomen.

Uiteindelijk bleken de Wageningen gelijk te hebben. Met bepaalde mengsels kon de diversiteit en stabiliteit van de bevolking van de dunne en de dikke darm rond het moment van spenen aanzienlijk verbeterd worden. De bijna-eclips van melkzuurbacteriën kwam bijvoorbeeld niet meer voor.

Ook een ogenschijnlijk paardenmiddel als het direct toedienen van *L. sobrius* als probioticum in die periode bleek te werken. Biggen die daarna werden geïnfecteerd met de kwaadaardige *Escherichia coli* K88-bacterie, bleken niet echt vatbaar. Mooier nog, de toegediende melkzuurbacterie bleek ook nog de groei te stimuleren.

OUDE CHINA

Overigens valt er op het gebied van de gezondheid en productiviteit van productiedieren ook nog wel wat te leren van traditionele wijsheden. Al in het oude China bijvoorbeeld, dichtte men aan gewassen als soja en alfalfa gezondheidsbevorderende eigenschappen toe. Nog maar kort geleden werd ontdekt dat dergelijke planten verschillende fyto-estrogenen bevatten, hormoonachtige stoffen die een positief effect hebben op de groei en de immuunfunctie van varkens en kippen. Micro-

organismen in de darm spelen daarbij een essentiële rol, omdat zij de fyto-estrogenen omzetten in de stoffen die uiteindelijk de gunstige effecten sorteren.

Toch is dat geen vrijbrief om veevoer zomaar duchtig met dragers van fyto-estrogenen te verrijken. Voorkomen moet immers worden dat ineens weer andere problemen om de hoek komen kijken, zoals die welke de hormoonbehandeling van vee in de Verenigde Staten met zich meebracht.

Hauke Smidt en Martin Versteegen

DR. H. SMIDT promoveerde in 2001 in Wageningen op de genetica en ecologie van anaërobe bacteriën betrokken bij de afbraak van milieuvreemde verbindingen. Thans leidt hij de werkgroep Moleculaire Ecologie van het Laboratorium voor Microbiologie van de Wageningen Universiteit.

PROF. DR. IR. M.W.A. VERSTEGEN is sinds 1984 hoogleraar diervoeding aan de Wageningen Universiteit. Zijn specialismen zijn de relatie tussen verteringsfysiologie en gezondheid, en energiemetabolisme.



Het
93^e

NNGC symposium gaat
over de wondere wereld van water

Vijf wetenschappers geven hun visie op leven in water en water in leven

Prof.dr. B.J. Menken: 'Water, de kweekvijver van leven'

Prof.dr. M. Scheffer: 'Stabiliteit aquatische ecosystemen'

Dr J. Ph. Witte: 'Grondwater en biodiversiteit'

Prof. dr J.J. de Vries: 'Water en het civilisatieproces'

Prof. dr. R.A. Feddes: 'Beschikbaarheid en gebruik van water wereldwijd'

Kom naar **het Watersymposium** in Leiden op **31 maart 2007**

Inschrijfkosten € 70 per persoon

Leden 50% korting

Lidmaatschap NNGC € 24

Giro t.n.v. NNGC, 36711, Rotterdam

Uw betaling geldt als registratie
voor het symposium



BETER WORDEN VAN BACTERIËN

DE ZIN EN ONZIN VAN YOGHURTDRAANKJES



GJALT WELLING EN HERMIE HARMSSEN

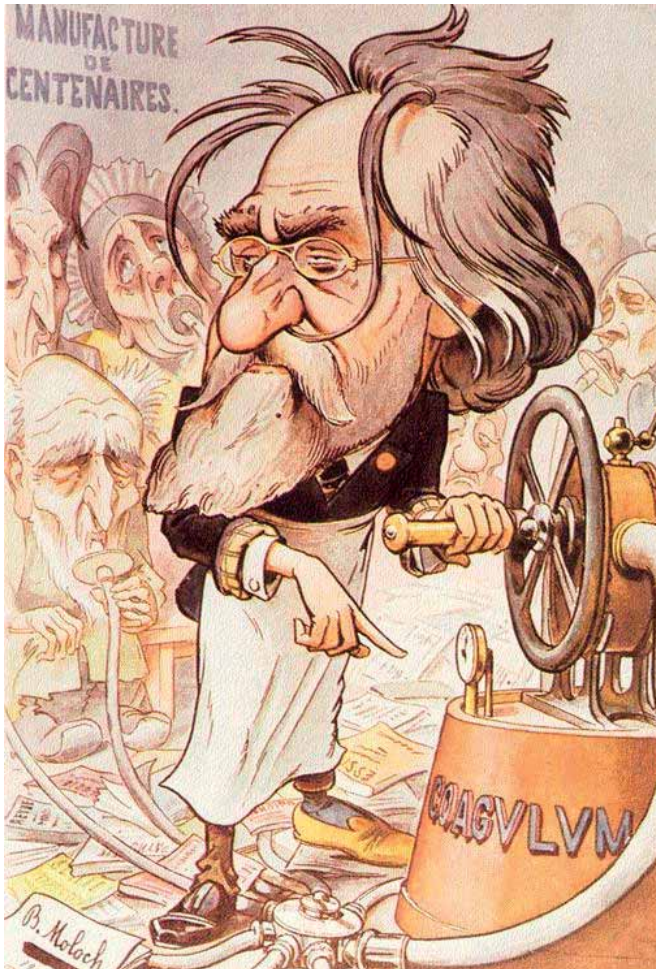
Brood, bier, wijn, kaas, chocolade, zuurkool, yoghurt. Het leven zou beslist minder smakelijk zijn als fermentatie nooit ontdekt was. Of dat toeval was, vermelden de geschiedenisboeken niet, maar waarschijnlijk is men er op allerlei plaatsen en momenten achtergekomen dat er bacteriën en gisten bestaan die koolhydraten om kunnen zetten in alcohol of in zuur. Zo kun je dranken en voedsel namelijk langer bewaren. Voor yoghurt luidt het recept: voeg aan melk van liefst zo'n 45 graden Celsius wat *Lactobacillus bulgaricus* en *Streptococcus thermophilus* toe, en wacht een tijdje. De eerste bacterie zet de lactose in melk om in melkzuur, en dat maakt de melk inderdaad zuurder van smaak, de tweede zorgt voor het aroma van de yoghurt, dat langzaam ontstaat als de bacteriën zich vermenigvuldigen.

Praktisch, en bovendien lekker vinden velen, maar dat gefermenteerde melk ook gezond zou kunnen zijn, is een nog tamelijk jong idee. Het was een Nobelprijswinnaar die ermee kwam, de van oorsprong Russische zoöloog en microbioloog Ilya (Elie) Metchnikoff, die leefde van 1845 tot 1916. Er loopt een directe lijn van zijn onderzoek aan het Parijse Institut Pasteur naar de tegenwoordige schappen vol yoghurtachtige drankjes met levende bacteriën die effecten claimen als: “de darmflora blijft in balans en dat is goed voor je spijsvertering en je natuurlijke weerstand”, “helpt de darmen in de afweer tegen schadelijke invloeden van buitenaf”, “draagt bij aan een evenwichtige samenstelling van de darmflora en helpt het spijsverteringsritme te bevorderen”. Probiotica heten die bacteriën. Daarnaast heb je prebiotica: niet-verteerbare voedingsbestanddelen, zoals vezels, die ook positieve effecten in de darm kunnen hebben. Combineer je pro- en prebiotica, in de hoop dat ze gezamenlijk nog meer voordeel bieden, dan krijg je synbiotica.

Of commercie en gezondheid hierbij inderdaad hand in hand gaan, is nog altijd geen uitgemaakte zaak. Maar het was Metchnikoff – onderscheiden voor zijn onderzoek met de Nobelprijs (1908) naar ons afweerstelsel – die de theorie ontwikkelde dat ‘slechte’ bacteriën in onze ingewanden veroudering en mentale afakeling bevorderden. Op de Balkan had hij gezien dat de mensen daar heel oud werden, iets dat hij toeschreef aan hun zeer regel-



DR. G. W. WELLING en dr.ir. H. J. M. HARMSSEN zijn als universitair hoofddocent verbonden aan de Rijksuniversiteit Groningen en zijn werkzaam bij de afdeling Medische Microbiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.



Door Metchnikoff geproduceerde lactobacillen zouden leiden tot een langer leven. Spotprent uit Frankrijk uit begin 1900.

matige consumptie van gefermenteerde melk. Die bevatte juist gezondheidsbevorderende bacteriën, was zijn hypothese. Hij gaf de melkzuurbacteriën de naam lactobacillen, en ging ze produceren in zijn bedrijf 'Le Ferment'. Daarmee was hij de eerste die bacteriën verkocht vanwege hun gezondheidsbevorderende aspecten. Een tijdje was het in de mode ze in je dieet op te nemen, al is er minstens één

spotprent bekend van Metchnikoff die toont dat niet iedereen in hem geloofde.

Dat gold wel voor de Spaanse kinderarts Daniël Carasso, wiens vader Isaac de eerste man was die commercieel yoghurt op de markt bracht. Dat was in 1919 in Barcelona, waarheen hij uit de Balkan verhuisd was. Voortbordurend op het werk van Metchnikoff schreef Daniël patiëntjes die vanwege een virusinfectie ernstige diarree hadden de Bulgaarse yoghurt van zijn vader voor. Dat bleek een succesvolle behandeling te zijn. Het bedrijf in kwestie, dat Carasso later overnam en tot een groot internationaal succes wist te maken, draagt de koosnaam die zijn vader voor hem had: Danone.

Intussen had de gedachte dat er 'goede' darmbacteriën, probiotica dus, bestaan breder postgevat. De Duitse arts Alfred Nissle (1874-1965) isoleerde een stam van de bekende *E. coli*-darmbacterie uit een onderofficier die als enige uit een groep militairen gespaard was gebleven voor ernstige diarree. De bacterie ging *E. coli* Nissle 1917 heten, en therapie ermee werd heel populair. Zelfs Hitler heeft capsules met de bacterie geslikt, nadat Nissle diens ontlasting onderzocht had en 'dysbacteriose' constateerde, een onbalans in de darmflora. Onder de naam Mutaflor wordt het nog steeds verkocht. Bij een aantal darmziektes hebben patiënten er baat bij.

Definitie pro-, pre- en synbiotica

Probiotica zijn **levende** bacteriën die de bacteriële samenstelling in de darm gunstig beïnvloeden en een gunstige invloed op de gezondheid hebben.

Prebiotica zijn niet-verteerbare voedingsbestanddelen die de groei en/of activiteit van bepaalde bacteriën in de darm bevorderen en daardoor een gunstige invloed op de gezondheid hebben.

Synbiotica zijn een combinatie van pro- en prebiotica, waarbij men hoopt op een synergistisch effect.

De basis voor de vele variëteiten probiotica-yoghurt drankjes is in Japan gelegd, waar een bewonderaar van het werk van Metchnikoff



Yakult-lady in Kyoto brengt probiotica bij de klanten thuis.
© G.W. Welling.

nikoff, de arts Minoru Shirota, in een microbiologisch lab als eerste een stam melkzuurbacteriën kweekte die naar zijn zeggen na innahme levend de darmen kon bereiken. In 1935 produceerde hij het eerste flesje Yakult, een roze drankje dat er tot 1994 over zou doen in Nederland te arriveren. Dat is een soort startsein gebleken voor zuivelfirma's om talloze producten te gaan ontwikkelen met namen als Activia, Optimel, Vifit en nog meer. Ze bevatten allemaal lactobacillen of bifidobacteriën – nog een bacterie die lactose omzet in melkzuur. Van die twee zijn namelijk de technologische eigenschappen en de veiligheidsaspecten goed onderzocht.

Probiotica krijgen we niet vanzelf binnen, maar prebiotica zitten wel in ons dagelijks dieet. De voedingsvezels - aan elkaar gekoppelde koolhydraatmoleculen, die in aantal variëren tussen de twee en de 65 - passeren de dunne darm zonder dat er iets met ze gebeurt. Pas in de dikke darm worden ze verteerd tot onder meer korte-keten vetzuren zoals boterzuur, die helpen dikkedarmkanker te voorkomen. Een voorbeeld van een prebioticum is inuline, dat onder meer in uien en asperges zit. Cichorei, de wortel van de witlofplant waar in de Tweede Wereldoorlog nog surrogaatkoffie van werd gemaakt, bestaat maar liefst voor vijftien tot twintig procent uit inuline. De gekweekte variant *foliosum* wordt dan ook gebruikt voor de productie van inuline en oligofructose – nog een prebioticum. Hij lijkt op een suikerbiet, en wordt bijna op dezelfde manier verwerkt.

Europeanen consumeren dagelijks tussen de twee en elf gram inuline en oligofructose per dag, in de Verenigde Staten eten de inwoners dagelijks een tot vier gram.

Prebiotica vind je overigens ook in moedermelk, reden dat sinds kort babyvoedingen zoals Nutrilon en Omneo een specifieke prebiotische mix bevatten. Negen galacto-oligosacchariden op één lange-keten fructo-oligosaccharide is goed voor het maagdarmkanaal van pasgeborenen, zo is uit klinisch onderzoek gebleken. Voeding met zo'n mix lijkt de werking en de effecten van moedermelk aardig te imiteren. Want de prebiotica stimuleren in de darm van de baby

Voedingsmiddel	Percentage
Ui	2-6%
Cichorei-biet	15-20%
Koffie cichorei-poeder/korrels	20-60%
Asperge	1-30%
Prei	3-10%
Knoflook	9-16%
Artisjokhart	3-10%
Banaan	0,3-0,7%
Tarwe	1-4%

De voedingsvezel inuline zit in allerlei voedsel



Wilde cichorei (*Cichorium intybus*). © G.W. Welling.

de groei van bifidobacteriën en lactobacillen, en ze remmen schadelijke bacteriën, net als van nature aanwezige moedermelk-prebiotica doen. Tegelijk maken ze dat de omstandigheden in de darm sterk lijken op die bij borstgevoede baby's: met relatief veel acetaat en melkzuur, en ook een wat lagere zuurgraad, waarvan bekend is dat dat de groei van verschillende ziekteverwekkers remt. Bovendien heeft onderzoek laten zien dat deze prebiotische mix het afweersysteem ondersteunt en versterkt, waardoor infecties worden voorkomen en allergisch eczeem minder vaak een kans krijgt.

ONDEUGDELIJK EN DEUGDELIJK ONDERZOEK

Voor baby'tjes vielen de gunstige effecten dus aan te tonen, maar het is een lastig terrein, waarop bovendien te vaak ondeugdelijk onderzoek wordt gedaan. Een terugkerend probleem is het ontbreken van een dubbelblinde opzet. Dan komt er uit een onderzoek wel dat gefermenteerde melk met probiotica het afweersysteem positief heeft beïnvloed, maar of er niet hetzelfde gebeurd zou zijn als iemand gewone gefermenteerde melk had gedronken is niet bekend – omdat een controlegroep die zo'n placebo kreeg ontbrak. Wegens het ontbreken van controlegroepen kan ook niet hard gemaakt worden dat probiotica in staat is diarree te voorko-



Cichorei-biet. © G.W. Welling.

men die door het slikken van antibiotica kan ontstaan. Bovendien zijn in verschillende studies verschillende antibiotica gebruikt.

Nog een probleem is dat veel claims over probiotica in wezen knap vaag zijn. Verbeterd de afweer, helpt kanker voorkomen, houdt allergische reacties tegen, maakt je gezonder. Hoe meet je dat allemaal precies? Hoe kun je weten of iets wel echt aan de invloed van probiotica toe te schrijven valt? Daarbij moet bovendien bedacht worden dat de bacteriële samenstelling van de darmmicrobiota individueel zeer verschillend is, waardoor de effecten ook individueel uiteen zullen lopen van geen effect tot een positief effect.

Wat inmiddels in elk geval wel duidelijk is, is dat probiotica in staat zijn de zuurbarrière van de maag te nemen, en de dikke darm levend en wel te bereiken. Wat natuurlijk nodig is, willen ze daar effect kunnen hebben. Wij hebben dat onderzocht door naar de ontlasting te kijken van vrijwilligers die twee weken lang een synbioticum innamen van



25 miljard bifidobacteriën en 9 gram inuline. Dat is een gebruikelijke dosering, ook voor de darmbacteriën *Enterococcus. Coli* Nissle 1917, en de onder de merknaam Symbioflor 1 verkochte *Enterococcus faecalis*. Je kunt je daarbij wel serieus afvragen wat het effect is. De darmmicrobiota in de dikke darm bevat in totaal namelijk honderduizend miljard bacteriën. Dat komt neer op één 'vreemde' bacterie op 4000 'eigen' bacteriën.

Maar bij onze proefpersonen vonden we (met een fluorescente DNA-probe, waarmee specifiek de probiotische bifidobacteriën gedetecteerd konden worden) dat de probiotische bacteriën na één week twee procent van het totale aantal uitmaakten.

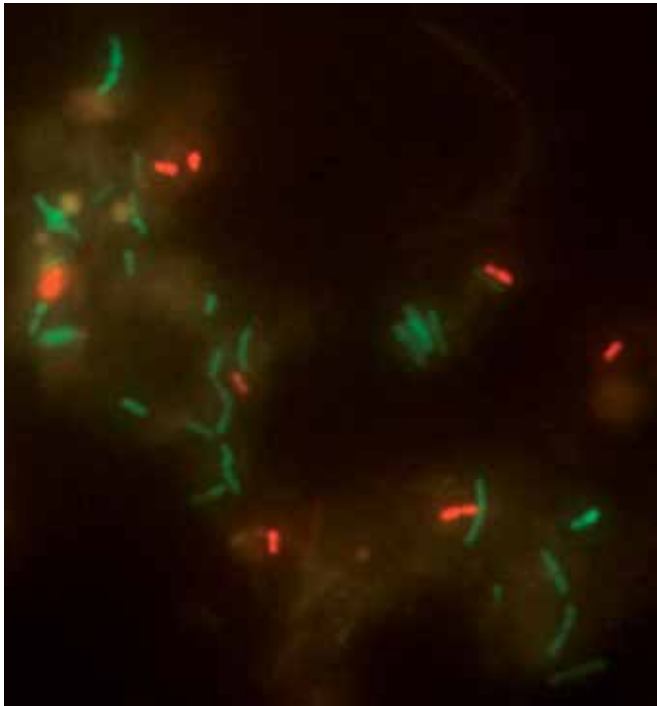
Daarnaast werd ook de groei van de al aanwezige bifidobacteriën gestimuleerd. Alleen waren de individuele verschillen groot. De

variatie liep van een kleine daling tot tien maal de oorspronkelijke hoeveelheid. De grootste toename viel te zien in de leeftijdsgroep ouder dan 39 jaar, wat suggereert dat de bacteriële samenstelling in de darm vanaf je veertigste gemakkelijker te beïnvloeden is. Zes van de vrijwilligers consumeerden in een later experiment dezelfde yoghurt, maar nu zonder de inuline. Nog steeds werd de probiotische bacterie teruggevonden in de ontlasting, maar de aantallen lagen zes keer lager dan in het eerste experiment met inuline.

Wat voor effect de yoghurts op de gezondheid hadden, is niet gemeten, maar het is duidelijk dat het probioticum de darm bereikt en dat de groei gestimuleerd wordt als je het combineert met een prebioticum. En in tegenstelling tot veel andere darmbacteriën blijken bifidobacteriën inuline als voedsel te kunnen gebruiken. En er is een consistent effect gevonden van prebiotica op de stoelgang. Meer voedingsvezels betekent meer en ook vaker ontlasting. Overigens is dat laatste ook een effect van probiotica.

Het lijkt waarschijnlijk dat je als je goed gezond bent niet zo erg veel gezonder wordt van yoghurt drankjes. Maar er zijn wel gezondheidseffecten bekend voor een paar patiëntengroepen. Een daarvan zijn mensen met een getransplanteerde lever. Die lopen een groot risico op allerlei infecties, dat drastisch verminderd lijkt te worden als je ze havermostvezels en levende *Lactobacillus plantarum* geeft. In Berlijn zijn 95 patiënten met een nieuwe lever onderzocht. Ze werden in drie groepen opgesplitst. De eerste kreeg preventief antibiotica in de hoop de darmen te ontdoen van een aantal specifieke ziekteverwekkers (selectieve darmdecontaminatie of SDD heet die behandeling). Naast de vezels-en-levende-melkzuurbacterie-groep was er nog een die vezels en dode bacteriën kreeg. De precieze cijfers luiden aldus. In de SDD-groep kreeg bijna de helft (48 procent) een infectie, in de vorm van onder meer galwegontstekingen (cholangitis), longontstekingen en sepsis. Van de dode-cellen-slikkers kreeg een derde (34 procent) met ontstekingen te kampen, maar van degenen die een echt synbioticum hadden ingenomen, kreeg niet meer dan 13 procent een infectie. Dat is een significant verschil.

Een tweede groep is blaaskankerpatiënten. In Japan is onderzocht of het consumeren van gefermenteerde melkdrank met *Lactobacillus casei* tot een vermindering van het risico op oppervlakkige blaaskanker geleid zou kunnen hebben. Aan 180 patiënten en 445 gezonde vrijwilligers werd gevraagd of ze tien tot vijftien jaar daarvoor zo'n drankje dronken. Daarbij kregen ze afbeeldingen te zien



Probiotische bifidobacteriën (rood) temidden van eigen bifidobacteriën (groen) in de ontlasting gezien met een fluoscreentiemicroscop. Een bifidobacterie is ca. 3 μ m lang. © H.J.M. Harmsen

ONAFSCHEIDELIJKE GEZELLEN

MERKWAARDIGE GEVALLEN VAN SYMBIOSE MET BACTERIËN

Niet alleen zoogdieren leven tot wederzijds voordeel samen met bacteriën, symbiose komt in het dierenrijk wijd en zijd voor.

Bladluizen en andere sapzuigende insecten hebben meer behoefte aan bepaalde stoffen, vooral aminozuren, dan zij in hun voedsel kunnen vinden. Daarin heeft de evolutie voorzien met bacteriën die zulke stoffen produceren. Deze insecten 'houden' hun bacteriën in zogenaamde bacteriocyten, gespecialiseerde cellen met een stofwisseling die maakt dat de bacteriën erin zich

zijn overgenomen door de bacteriocyten waarin hij leeft. Het zou zo'n proces van overdracht van functies tussen symbionten kunnen zijn, dat ten grondslag ligt aan het ontstaan van celorgaanjes als mitochondriën bij planten en dieren en de chloroplasten van planten. Deze organellen hebben immers net zo'n klein genoom als die bladluizenbewoner.

De bacteriën bij bladluizen dienen voornamelijk als melkvee, gehouden om de producten die ze maken, maar het kan ook anders. Sommige zeeslakken kennen een vorm van symbiose die



Bladluizen

goed kunnen vermenigvuldigen.

Veel mierensoorten hebben ook bacteriocyten met bacteriën daarin. Die bacteriocyten zijn geconcentreerd in een orgaanje in het middelste deel van de mierendarm. Wat de zin van deze symbiose tussen mier en bacterie is, blijft nog een raadsel.

Waar bladluizen en mieren over speciale aanpassingen beschikken om bacteriën te kweken passen bacteriën zich soms ook verregaand aan hun rol als symbiont aan. Een bacterie die leeft in cellen van bladluizen en motschildluizen blijkt over een genoom te beschikken dat beduidend kleiner is dan de kleinste tot nu toe bekende bacteriegenomen. Dat wekte het vermoeden dat in de loop van de tijd meer en meer functies van de bacterie



Zeeslak

meer lijkt op het vetmesten van een varken voor de winter. Ze voeden zich met koraaldiertjes waarop algen groeien. De koraaldiertjes worden verteerd, maar de algen slaan de slakken op in een apart gedeelte van hun darmen, waar ze zo welig tieren dat ze in magere tijden de slak in leven kunnen houden.

Andere zeeslakken gaan nog een stap verder. Ze zuigen chloroplasten uit zeewiercellen, en nemen die op in hun eigen darmcellen. Die darmcellen hebben een stofwisseling ontwikkeld die zo goed lijkt op die van zeewiercellen, dat de gestolen chloroplasten ermee kunnen functioneren. Ze blijken dan ook in de slak in staat tot fotosynthese. Wie weet zijn we hier getuige van iets unieks: de evolutie van fotosynthese in een dier.

De verstgaande vorm van symbiose is wel die van de ingewandloze wormen die voorkomen in de ondiepe kustwateren van het eiland Elba in de Middellandse Zee. *Olavius algarvensis* is het best bestudeerde lid van deze familie van microscopisch kleine wormpjes die noch over een spijsverteringsstelsel beschikken, noch over nieren. In hun energiebehoefte wordt voorzien door

een consortium van vier bacteriesoorten, die ook de afvoer van afvalstoffen voor hun rekening nemen. Ze leven in de huid van de worm, vlak onder het allerbuitenste beschermblaagje, de cuticula, en voeden zich met stoffen uit het omringende zeewater.

Prof. dr. Dick van Bakkum, redactie



Olavius algarvensis onder de microscoop. Maat: diameter van 0,2 mm, lengte is 2 cm. © MPI Bremen und Hydra Institut, Elba, C. Lott

van wat er toen in de handel waren. Minstens een keer per week probiotische melkdrank consumeren bleek inderdaad het risico op oppervlakkige blaaskanker significant verminderd te hebben. Maar zo'n retrospectieve studie zegt niet alles. Voor echt bewijs is een onderzoek nodig dat je van het begin goed opzet en dan jaar na jaar blijft volgen. Toch worden de resultaten al ondersteund door twee onderzoeken onder blaaskankerpatiënten. Uit de ene bleek dat orale toediening van de Yakult-bacterie *Lactobacillus Shirota* de periode waarin de kanker niet terugkeert (de recidief-vrije periode) meetbaar verlengt, en uit de andere dat diezelfde behandeling ook

het aantal gevallen vermindert waarin de ziekte terugkomt.

Dan zijn er de onderzoeken naar het afweersysteem. Dat lijkt het steeds slechter te doen in de Westerse maatschappij. Het aantal gevallen van allergische ziekten zoals eczeem neemt toe. En volgens de hygiëne-hypothese gebeurt dat doordat we niet genoeg micro-organismen en worminfecties en dergelijke meer tegenkomen. Ons afweersysteem wordt van buitenaf onvoldoende geprikkeld, waardoor het overgevoelig wordt voor stoffen waarbij dat eigenlijk niet nodig is, zoals de huisstofmijt of tarwegluten. Probiotica zouden de nodige prikkels voor het afweersysteem kunnen leveren, waardoor



de kans op een allergische reactie vermindert. Finse wetenschappers hebben onderzocht of de ontwikkeling van allergisch eczeem te voorkomen was door toediening van een probioticum. Ze gaven aan 159 zwangere vrouwen waarbij allergie in de familie voorkwam twee tot vier weken voor de geboorte van hun kind ofwel een placebo, ofwel *Lactobacillus* GG. Na de geboorte kregen de kinderen via borstvoeding of direct een placebo of *Lactobacillus* GG. Twee jaar later had 23 procent van de kinderen die een probioticum hadden gekregen eczeem. Maar van de kinderen die een placebo hadden gehad, ontwikkelde maar liefst 46 procent eczeem. Het dubbele dus. Dat verschil is statistisch significant. En na vier jaar was het nog steeds zo.

Ook in proefdierstudies zijn de effecten van probiotica en prebiotica onderzocht. In een diermodel voor chronische darmontsteking is aangetoond dat probiotica een beschermende werking hebben. En hetzelfde effect blij je ook te bereiken met prebiotica, namelijk een combinatie van inuline en oligofructose.

LOPENDE ZAKEN

Toepassing van probiotica in klinische situaties wordt meer en meer in goed-gecontroleerde studies onderzocht. Eén voorbeeld is een groot onderzoek bij een aantal Nederlandse ziekenhuizen onder 294 patiënten met een ernstige ontsteking van de alvleesklier. Men vermoedt dat bacteriën die zich uit de darm naar de alvleesklier verplaatst hebben (translocatie wordt dat genoemd) bij die ontsteking een rol spelen. In een dierexperimenteel model bleek dat translocatie verminderd kan worden door toediening van een mengsel van probiotica. Nu wordt onderzocht of hetzelfde bij deze patiënten gebeurt.

Het is ook duidelijk dat de consumptie van lactobacillen de opname van kankerverwekkende stoffen uit de darm vermindert. Maar nog niet bekend is of dat op lange termijn ook werkelijk leidt tot minder kanker. Dat moet verder worden onderzocht, al geven een aantal recent opgezette onderzoeken vooralsnog zeker al reden tot optimisme.

Nieuw zijn genetisch gemodificeerde probiotica. Eén voorbeeld daarvan is gericht op het voorkomen van darminfecties, waaronder *E. coli*-diarree en cholera. Daarbij wordt er gebruik gemaakt van de trucs van ziekteverwekkende bacteriën. Die beschikken over aanhechtingseiwitten en toxines waarmee ze gastheercellen via de sacharide-structuur op hun oppervlak te grazen kunnen nemen. Door nu ongevaarlijke bacteriën genetisch zo te veranderen dat ze zo'n zelfde sacharide-structuur hebben, zou je de toxines kunnen neutraliseren, of de aanhechting aan de gastheercel verhinderen. Ook in gedode vorm zouden probiotica hun werking uit kunnen oefenen. Hier ligt een terrein te wachten op ontginning.

Adjuvant: hulpstof die de reactie van het immuunsysteem tegen een bepaalde indringer versterkt.

Anaëroben: micro-organismen die kunnen leven in zuurstofloze omstandigheden, zoals die onder andere in de darm heersen. Obligaat (verplicht) anaërobe bacteriën kunnen zich niet vermenigvuldigen in de aanwezigheid van zuurstof. Facultatief anaëroben kunnen ook groeien in omgevingen waar wel zuurstof is.

Antistof/-lichaam: eiwit dat zich bindt aan een vreemde indringer in het lichaam, om hem zo onschadelijk te maken.

Archaea: naast bacteriën en eukaryoten het derde domein waarin al het cellulaire leven in is onderverdeeld. Archaea ontberen net als bacteriën een celkern, maar lijken bijvoorbeeld weer meer op eukaryoten in de manier waarop ze hun erfelijke informatie aflezen en overschrijven. Archaea leven vaak in extreme omgevingen zoals hete bronnen. Daar zijn ze ook voor het eerst ontdekt.

Bacteriën: eencellige organismen zonder celkern.

Caecum: blinde darm.

Colon: dikke darm.

Commensaal: organisme dat profiteert van een ander organisme zonder dat die ander daar profijt van heeft of nadeel van ondervindt.

Darmvlok: microscopisch klein vingervormig uitstulpsel van de binnenwand van de dunne darm. De miljoenen darmvlokken geven de binnenwand zijn fluweelachtig uiterlijk en zijn enorme oppervlak. Elke vlok is bedekt met één laag epitheelcellen, waardoor oplosbare voedingsstoffen gemakkelijk worden opgenomen en getransporteerd naar het bloed of de lymfe. Elke vlok bevat daartoe ook een minuscule haarvatennet en een dito lymfevat. Doordat de vlokken zich ritmisch samentrekken, drukken zij telkens die vaten leeg, zodat de diffusiegraadient in stand blijft.

Dehydratie: uitdroging. Een van de gevaarlijkste gevolgen van diarree.

DGGE fingerprint: Denaturing Gradient Gel Electrophoresis, een methode om DNA fragmenten te scheiden waardoor de karakterisering van een DNA monster zeer gedetailleerd mogelijk is. Vergelijkbaar met het onderscheidingsvermogen met vingerafdrukken.

DNA: desoxyribonucleïnezuur, het langerechte molecuul in de vorm van een dubbele helix dat de erfelijke informatie van een levend wezen draagt. Het molecuul is een soort wenteltrap, waarbij elke trede bestaat uit een koppel van twee kleinere moleculen, verbonden door een zogenaamde waterstofbrug. Elk koppel bestaat ofwel uit een Adenine- en een Thyminemolecuul (A – T), ofwel uit een Guanine- en een Cytosinemolecuul (G – C). De randen van de trap zien er dus uit als een eindeloze reeks

van A, T, G, en C moleculen. In de volgorde ervan ligt de erfelijke informatie besloten, die als recept fungeert voor de constructie, het functioneren en het onderhoud van de cellen en het organisme waarvan zij deel uitmaken. Verreweg het meeste DNA bevindt zich in de celkern, een klein beetje zit in de mitochondriën, kleine energiefabriekjes binnen de cel.

Enzym: door het lichaam gemaakt eiwit met een katalyserende werking. Voor vrijwel iedere biologische omzetting bestaan specifieke enzymen. De afbraak van bepaalde complexe moleculen in de voeding wordt mogelijk gemaakt door enzymen.

Epitheel: dekkellen. Het vormt de binnenbekleding van de darmen, en bestaat uit zeer dicht opgepakte kolomvormige cellen en slijmbekercellen. De laatste produceren het slijmlaagje dat het epitheel beschermt tegen chemische en mechanische schade. Het epitheel is de cellaag waar micro-organismen in maag en darm zich aan hechten en waardoorheen transport van voedingsstoffen plaatsvindt.

Eukaryoten: het domein dat bestaat uit alle meercellige wezens plus alle protozoën, eencelligen die over een complete celkern beschikken.

Fagocyt: vreetcel. Wit bloedlichaampje dat lichaamsvreemde of geïnfecteerde cellen in zich opneemt en verteert.

Fermentatie: gisting. De afbraak van or-

ganische stoffen zonder tussenkomst van zuurstof.

FISH: Fluorescent In Situ Hybridisatie, techniek die onder meer wordt gebruikt om een specifiek stuk 16S rRNA in een bacterieel zichtbaar te maken. Maakt gebruik van een stukje DNA, de sonde (probe in het engels) dat zich bindt aan een specifiek stuk bacterieel 16S rRNA. De probe is voorzien van een fluorescerend label waardoor de bijbehorende bacteriesoort onder het microscoop wordt herkend.

Foregut fermenter: herbivoor zoogdier waarbij het fermentatiedeel van het verteringsproces gebeurt in het voorste deel van het spijsverteringskanaal vóór de darm, dus in de maag of een stelsel van magen.

Gen: specifiek stukje DNA dat de code bevat voor het maken van een eiwit. Eerst wordt de informatie in het gen overgeschreven op strengtjes boodschapper-RNA, die strengen verlaten de celkern waarin het DNA zit opgesloten, en zetten in de cel de processen in gang die tot de aanmaak van het eiwit leiden. dat overeenkomt met de betreffende code.

Herkauwer: foregut fermenter waarbij onverteerbaar grove delen uit de fermenterende maagbrei op de kracht van maaggassen worden teruggeduwd in de slokdarm om opnieuw gekauwd te worden.

Hindgut fermenter: zoogdier waarbij het fermentatieproces dat onderdeel is van de

spijsvertering plaatsvindt in de laatste gedeelten van de darmen, de dikke- en blinde darm.

Interleukine-1: een cytokine dat ontsteking veroorzaakt.

Interleukine-2: een cytokine dat lymfocyten en activeert en daarmee de afweer versterkt.

Kolonisatieresistentie: de toestand waarbij de in de darm thuishorende bacteriën in zulke grote aantallen aanwezig zijn, dat er geen plaats overblijft voor vreemde (nieuwe) indringers.

Obesitas: zwaarlijvigheid/verzucht.

Pathogeen: ziekteverwekker; ziekmakend.

Prebiotica: niet-verteerbare voedingsbestanddelen die de groei of activiteit van bepaalde darmbacteriën bevorderen en zo een gunstige invloed hebben op de gezondheid.

Probiotica: (producten met) levende bacteriën die worden ingenomen vanwege hun geclaimde gunstige invloed op de samenstelling van de darmflora en de gezondheid.

Protozoën: eencellige wezens met volledige celkern. Samen met de meercelligen vormen zij het domein der eukaryoten.

RNA: ribonucleïnezuur, het werkpaard

van het genetische mechanisme. Waar DNA-moleculen in de celkern de erfelijke informatie bewaren, zorgt RNA, dat de vorm van een enkele helix heeft, voor het transport van die informatie naar plaatsen in de cel waar de productie van eiwitten plaats vindt.

Symbiose: samenlevingsvorm van twee organismen waarvan beide profiteren, bijvoorbeeld doordat de een de ander beschermt, en van die ander voedingsstoffen ontvangt.

Synbiotica: combinaties van prebiotica en probiotica in één product of pakket, waarbij het de bedoeling is dat de samenstellende delen elkaars effect versterken.

TNF: Tumor Necrose Factor, een cytokine dat ontstekingsprocessen in gang zet.

Ulcera: (enkelvoud ulcus) zweren.

Villus: darmvlok.

Voedingsvezel: Niet door lichaamseigen enzymen afbreekbare plantendelen, zoals celwanden.

MEER INFORMATIE

■ **www.mlds.nl**

Website van de maag lever darm stichting.

■ **<http://www.gutflora.org/nl>**

Website van de foundation Gutflora in Health and Disease.

■ **<http://www.kennislink.nl/web/show?id=78530>**

Uitvoerig artikel over *Helicobacter pylori* besmetting.

■ **http://www.gezondheid.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=77**

Uitvoerige informatie over maagzweren van de Gezondheidsite voor Vlaanderen.

■ **<http://nl.wikipedia.org/wiki/Categorie:Bacterie>**

Bevat veel informatie over specifieke bacteriën.

■ **<http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/>**

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volks-

gezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD's, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding.

■ **<http://www.voedingscentrum.nl/voedingscentrum/Public/Dynamisch/voedselveiligheid/>**

Informatie over ziekteverwekkers in voedsel.

■ **www.genomics.nl**

■ **www.consumentenbond.nl**

In het november 2006 nummer van de Consumentengids op pagina 54 staan de resultaten van een test van 28 probiotica die in ons land worden verkocht.

DARMFLORA

SAMENLEVEN MET BACTERIËN

Ook al zijn we soms eenzaam, we zijn nooit alleen. Ongemerkt dragen wij onnoemelijke aantallen bacteriën en ander micro-gasten met ons mee. Ze eten van ons, en wij krijgen daar goede dingen voor terug, maar ook slechte. In ons ingewand blijkt verrassend genoeg een gemeenschap te huizen die minstens zo complex is als die waarin wij wonen, vol concurrentie, onderlinge steun en verraad, moord en doodslag.

Zonder die darmflora kunnen wij en andere diersoorten nauwelijks leven, maar met soms ook niet, want in slechte tijden roert het gebroed in onze buik zich duchtig. Buikkrampt, diarree en hoofdpijn zijn nog de onschuldigste gevolgen van binnendringende ordeverstoorers. Maar ook bij maag- en darmzweren en kanker speelt onze darmflora een rol.

Ondertussen beloven steeds meer middeltjes ons betere, gezondere tijden. Bacteriehoudende drankjes om de darmflora te verbeteren, en daarmee onze conditie. Toevoegingen aan veevoerders die dieren beter en gezonder doen groeien. Maar wat is waar? Wat werkt, en wat misschien? Lees alles daarover, en over al het kleins dat leeft in uw buik in dit cahier.



KWARTAALCAHIERS ZIJN EEN UITGAVE VAN DE ONAFKANKELIJKE STICHTING
BIOWETENSCHAPPEN
NUMMER IS GEHEEL GE-
UIT DE LEVENSWETEN-
MET HET OOG OP DE
VOLGEN ERVAN



EN MAATSCHAPPIJ. ELK
WIJD AAN EEN THEMA
SCHAPPEN, SPECIAAL
MAATSCHAPPELIJKE GE-