

De grote oorlog



Als kind speelde Geert d'Haens graag het bordspel Stratego. En nog altijd is de nieuwe hoogleraar Inflammatoire Darmziekten niet vies van een mooie oorlog, blijkt uit zijn oratie. In detail beschreef hij onlangs welke veldslagen dagelijks in ons binnenste woeden. Daarbij spelen bacteriën een sleutelrol. Goede bacteriën, die agressie dempen of overgewicht voorkomen, en slechte bacteriën die diarree veroorzaken en misschien ook wel chronische darmziekten.

Andrea Hijmans

De verleiding om te beginnen met grote getallen en imposante weetjes is groot. Dus vooruit: het maag-darmkanaal van iemand ouder dan drie bevat zo'n 100.000 miljard micro-organismen (voornamelijk bacteriën). De gemiddelde Europeaan heeft ten minste 160 verschillende soorten bacteriën in zijn lichaam, met hun erfelijk materiaal (zo'n half miljoen genen) gezamenlijk goed voor twintig keer meer genen dan de mens zelf bezit. Het contactoppervlak van de darmen met de buitenwereld is immens – vele malen groter dan het oppervlak van onze huid – maar bestaat slechts uit één enkele cellaag. Onze binnenkant is dan ook, aldus Geert d'Haens, 'onze meest kwetsbare plek'. Ondanks die duizelingwekkende getallen beginnen we allemaal op nul: een foetus in de baarmoeder heeft een 'steriele darm', zonder bacteriën. Pas tijdens de bevaling of keizersnee komen via de vagina of de handen van de verloskundige de eerste micro-organismen binnen, en al snel via de (moeder)melk nog veel meer.

Sommige blijven, andere leggen het loodje - in die eerste levensmaanden willen er nog wel eens 'populatieshifts' optreden, bijvoorbeeld door de ontwikkeling van de afweer van het kind of door het voedselaanbod. Tegen de tijd dat de baby een kleuter is geworden, is de bacteriële 'kolonisatie' van de darmen voltooid.

GEDRAG

Wat doen al die miljarden darmbacteriën vervolgens? De nieuwe hoogleraar Inflammatoire Darmziekten beschrijft het graag in militaire taal. Niet voor niets koos d'Haens - naar eigen zeggen een 'fervent Strategospeler in de kinderjaren' - als titel voor zijn inaugurele rede 'Oorlog en vrede in het maagdarmkanaal en daarbuiten'.

Onder het kopje 'vrede' valt bijvoorbeeld hun bijdrage aan de spijsvertering: bacteriële eiwitten en enzymen zijn nodig voor de vertering van voedsel en om voedingsstoffen op te nemen. Daarnaast lijken darmbacteriën betrokken bij minder voor de hand liggende zaken als gedrag en overgewicht. d'Haens: 'Muizen met een zeker bacterieel profiel, een tekort aan bepaalde "goedaardige" darmbacteriën, gedroegen zich agressiever en suïcidaler dan muizen met een normale darmflora. Ze liepen bijvoorbeeld vaker langs een steile afgrond in hun kooi en maakten meer stresshormoon aan. Voegde men die normale, goedaardige micro-organismen echter aan hun voeding toe (bijvoorbeeld *Lactobacillus rhamnosus*, dat in sommige yoghurt drankjes zit) dan daalde het angst- en agressieniveau.'

Ook overgewicht, welvaartsziekte bij uitstek, lijkt mede afhankelijk van de darmflora. Waarom wordt de ene mens dik en blijft de andere dun, zelfs als ze precies hetzelfde eten en evenveel bewegen? 'Darmbacteriën kunnen we onderverdelen in drie categorieën. De ene soort is efficiënter in het afbreken van voedingsstoffen dan de andere. In deze tijden van overvloed kun je misschien beter wat minder efficiënte darmbacteriën hebben.' Dikke muizen, weet d'Haens, hebben relatief meer *Firmicutes*- en minder *Bacteroidetes*-bacteriën dan hun magere soortgenoten. Hetzelfde blijkt te gelden voor dikkere en dunnere mensen. Voor het AMC was dat vorig jaar reden voor een interessant experiment: obese patiënten met beginnende insulineresistentie (zeg maar: de aanloop naar diabetes type 2) kregen poep toegediend van gezonde, slanke donoren - *faecesdonatie*, in jargon. Al na een paar weken verdween de

insulineresistentie en begonnen patiënten te vermageren. Dit opent, signaleert de nieuwe hoogleraar, 'ongekende mogelijkheden voor de toekomst'.

IJZERVLAKE BIJ IEPER

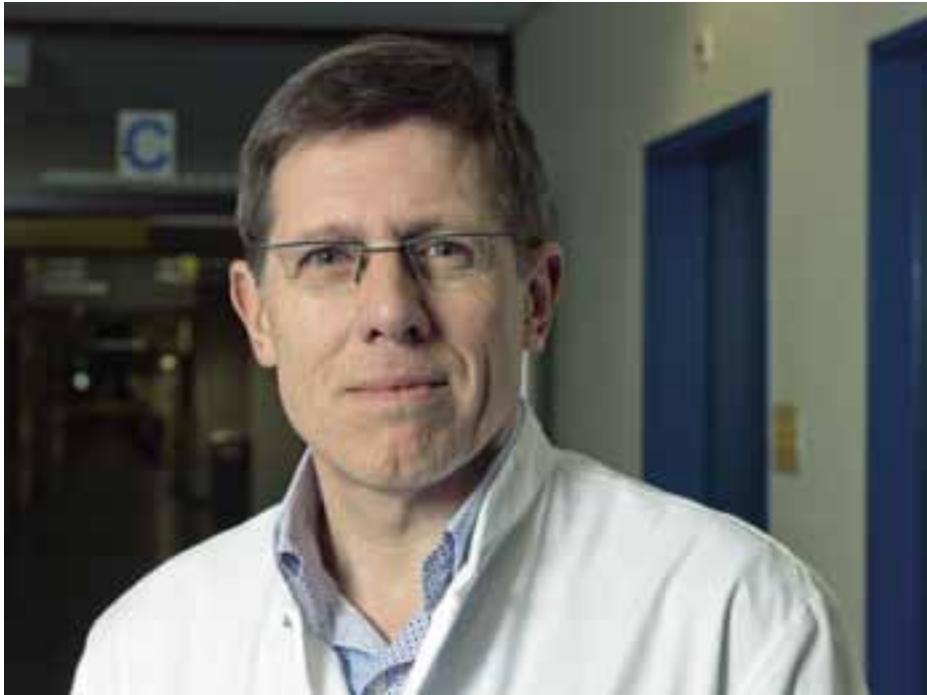
Ons darmstelsel, weet d'Haens, staat voor een moeilijke opdracht: met een verdedigingslinie van één cellaag dik indringers buiten de deur houden. Zoals ongenode gasten die we overhouden aan Nijlcruises en etentjes in minder hygiënische ambiance. De hoogleraar omschrijft deze taak als een continue strijd, waarbij hij als rechtgeaarde Vlaming de verwijzingen naar de Grote Oorlog niet schuwt. De 'Ijzervlakte bij Ieper tussen 1914 en 1918. Zo is de situatie in een gezond maagdarmsysteem.' Ofwel: 'Iedereen heeft altijd een lichte ontsteking in de darmen. Anders heb je namelijk geen wachtposten. Dus staan er altijd ontstekingscellen klaar die onmiddellijk ingrijpen als er iets gebeurt. Het kan niet anders. Als je bij een aanval eerst hulp troepen van elders moet gaan halen, duurt het te lang. Het alternatief: een permanente staat van paraatheid.'

Maar soms loopt het natuurlijk toch fout. Bijvoorbeeld door een massieve *Blitzkrieg* van bacteriën in besmet drinkwater. Door een gasaanval van cholera bacillen. Door een krijgslist van het type Paard van Troje, waarbij de vijand lang onopgemerkt blijft en onverhoeds toeslaat. Of, en daar ligt d'Haens voornaamste interesse, door een laffe aanval van afweercellen uit het lichaam zelf. Dat laatste kan leiden tot chronische en pijnlijke darmontstekingen die horen bij Inflammatory Bowel Diseases (IBD of inflammatoire darmziekten): Crohn en colitis ulcerosa.

Hoe ontstaan dergelijke ontstekingen en waarom slagen we er maar niet in de oorzaak te achterhalen, laat staan ze echt te genezen? 'Het loopt fout op verschillende terreinen', zegt d'Haens. De voorste linies falen: het slijmvlies blijkt verhoogd doorlaatbaar voor giftige bacteriële stoffen. Het verdedigingssysteem wordt op een ongecontroleerde manier geactiveerd. Er zijn teveel ontstekingscellen, teveel ontstekingsstoffen, er is 'chaos, vernietiging, dood'. En de echte oorzaak - de uitlokkende factor - blijft onbekend.

'Daarom kunnen we chronische IBD nu alleen nog onder controle krijgen met krachtige ontstekingsremmers, zoals antilichamen tegen de stof TNF.' Het wetenschappelijk onderzoek - ook dat van d'Haens zelf - richt zich onder andere op het vinden van nieuwe

FOTO: KOEN BLANCKAERT/HOLLANDSE
HOOGTE



Geert d'Haens.

FOTO: HANS VAN DEN BOGAARD

geneesmiddelen. 'We proberen stoffen te blokkeren die het ziekteproces op gang houden. Meestal gaat het om cytokines, ontstekingsstofjes die met elkaar praten.'

BLINDEDARM VERWIJDEREN

Ook blijft d'Haens op zoek naar de oorzaak van de chronische infecties. Daarbij zouden bacteriën in het maagdarmlkanaal wel eens een belangrijke rol kunnen spelen. 'De meeste maagzweren blijken immers ook door een eenvoudige bacterie veroorzaakt, de *Helicobacter pylori*. En een paar weken geleden meldden onderzoekers uit Boston dat een bacterie die meestal alleen in de mond voorkomt (*Fusobacterium*) ook in zeer hoge concentraties te vinden is in darmtumoren. Misschien is er een oorzakelijk verband.' Met andere woorden: laten we bacteriën niet te snel uitsluiten als mogelijke boosdoener.

Niet zomaar een interessant gedachtenspinsel. 'We weten dat bepaalde bacterietypen bij patiënten met IBD zijn ondervertegenwoordigd. En we weten ook dat er bacteriën zijn die beschermen tegen ontstekingen in de darm. De *Faecalobacterium prausnitzii* bijvoorbeeld.' En dat brengt ons weer bij faecesdonatie. Een aantal jaar geleden bleek dat patiënten met hardnekkige diarree veroorzaakt door de bacterie *Clostridium difficile* via poepdonatie van hun problemen afkwamen. Misschien helpt de *prausnitzii* wel bij Crohn of colitis ulcerosa. 'Via een darmsonde of een klysma wordt een hoeveelheid normale, gezonde ontlasting in de darmen van patiënten gebracht. In het AMC kijken we of het effect heeft bij colitis ulcerosa, het UZ Leuven doet hetzelfde voor de ziekte van Crohn.'

Minstens even interessant is het onderzoek dat begin januari van start gaat naar chirurgische behandeling van IBD. d'Haens: 'Centrale vraag is of het zin heeft om bij patiënten met colitis de blindedarm te verwij-

deren. Hoe we daarbij komen? Heel simpel. Patiënten zonder blindedarm krijgen geen colitis. Niet onlogisch: de appendix zit vol afweercellen. We denken dat de chronische ontsteking misschien stilvalt als je die bron wegneemt. Er zijn aanwijzingen dat de blindedarm als een soort motor voor de colitis fungeert. Rond de plaats waar deze uitkomt op de darm zien we heel veel ontstekingen. Wellicht vormen die het vertrekpunt voor andere ontstekingen, verderop in de darmen.'

YOGHURTJES

Heeft het zin om niet alleen te kijken naar ontstekingsremmers, poepdonatie en chirurgie maar ook naar het voedingspatroon? Kunnen we onze darmflora gunstig beïnvloeden door wat we eten? Het experiment met de agressieve muizen die door melkbacteriën weer rustig werden, suggereert van wel. En de producenten van allerhande bacteriedrankjes denken het zelfs zeker te weten.

Over dat laatste is d'Haens sceptisch. 'We hebben het hier over de voedingsindustrie, die in toenemende mate met farmaceutische claims komt. We kennen ze allemaal wel, de yoghurtjes en de probiotica, die constipatie verhelpen en een gezonde darmflora bewerkstelligen. Maar hard onderzoek is er nauwelijks. Hoeft ook niet, want ze mogen in feite op die potjes zetten wat ze willen. Belangrijke vragen bleven tot nu toe onbeantwoord. Hoeveel bacteriën zitten er eigenlijk in zo'n flesje? En hoeveel daarvan zijn nog biologisch actief als ze in de darmen aankomen? Wat is de dosis? Etcetera.' Pas heel langzaam begint ook in die hoek wetenschappelijk verantwoord, placebo-gecontroleerd onderzoek van de grond te komen, signaleert d'Haens. 'De marketingsector loopt nu nog voor de wetenschap uit.'

Exit yoghurtjes dus, althans voorlopig. Is er dan niets wat we zelf kunnen doen aan een gezond binnenklimaat? Hoe kunnen we onze frontsoldaten het beste ondersteunen? d'Haens: 'Ongeveer één procent van de populatie heeft Crohn of colitis ulcerosa. Dat is veel, ja. De laatste tien jaar blijft dat aantal min of meer stabiel, maar de jaren ervoor was sprake van een enorme toename. Sommige onderzoekers denken dat hygiëne van invloed is geweest – het lichaam wordt niet meer voldoende getraind in infecties. Daar zit zeker iets in. In landen als India of Afrika komen deze ziekten niet voor. Of ik ouders adviseer om hun kinderen vaak in de zandbak te laten spelen? Absoluut. Zo min mogelijk antibiotica geven en zeker niet al te hygiënisch opvoeden.'