

darmflora | Het rijke bacterieleven in de darm wordt in verband gebracht met van alles en nog wat, van overgewicht tot depressie en Alzheimer. Als je alle beweringen goed bekijkt, hoeveel wetenschap blijft er dan over?

Ze zijn met tien biljoen en ze bepalen uw leven, als we de vele onderzoeken mogen geloven. Autisme, Parkinson, diabetes en natuurlijk het lichaamsgewicht; er is weinig waarvoor onze darmbewoners niet verantwoordelijk zouden zijn.

Wat de darm ons vertelt

Die bacteriën, die samen met virussen en schimmels de darmflora of het microbioom vormen, spreken tot de verbeelding. De verbeelding van onderzoekers, omdat het een nog grotendeels onontgonnen wetenschapsgebied is. En de verbeelding van de consument: met voeding en probiotica-yoghurtjes is ieders darmflora namelijk langzaam te veranderen, is het idee.

Met wekelijks een batterij aan nieuwe studies in toptijdschriften mag je de darmflora gerust hot noemen. Zal de geneeskunde over tien jaar bijna al haar pijlen op de darm richten? Of is dit een hype die zo weer overwaait?

"Ik geloof echt dat dit onderzoeksveld nog veel groter gaat worden", zegt Aletta Kraneveld, hoogleraar farmacologie aan de Universiteit Utrecht. Hoewel de invloed van de darm met al haar bewoners complex is, zijn er wel een paar zaken waarvan experts zeker zijn.

Om te beginnen is er bijvoorbeeld de invloed van darmbacteriën op het immuunsysteem. Kraneveld legt uit dat vrijwel alle witte bloedcellen, de 'politieagenten' van de bloedbaan, op enig moment langs de darmen komen. Die witte bloedcellen leren in de loop van hun bestaan wat goede en slechte stoffen zijn, welke ze aan moeten vallen en welke ze met rust moeten laten. Op basis van wat ze tegenkomen. Als ze op hun patrouille al die bacteriën in het darmkanaal passeren, beïnvloedt die kennismaking hun gedrag daarna. "En dan maakt het voor het functioneren van het immuunsysteem dus uit hoe die darmflora is samengesteld."

Er lijkt daarmee een sterk verband tussen bacteriepopulaties en allergieën. "Bij een allergische reactie reageert het afweersysteem overgevoelig op zaken die geen gevaar vormen, zoals pinda's of stuifmeelkorrels. Dat die witte bloedcellen dat 'geleerd' hebben tijdens het contact met de darmen is een hypothese waar ik sterk rekening mee houd."

Kraneveld staat met twee benen in dit onderzoeksveld. Graven in mensenontlasting doet ze echter niet. "Het probleem is dat onze hypothesen - bijvoorbeeld die over het immuunsysteem - lastig in de mens te onderzoeken zijn. Mensen verschillen onderling al erg van elkaar, maar zelfs in één persoon zul je op verschillende tijdstippen verschillende bacteriesamenstellingen vinden."

De darmflora kent namelijk een soort dag-nachtritme. Menselijke ontlasting ziet er 's ochtends anders uit dan 's avonds. "Je kunt proefpersonen moeilijk dwingen hun behoefte elke dag op hetzelfde moment te doen. En dat is wél wat je wilt in

onderzoek: alles zo precies mogelijk naast elkaar leggen."

De onderzoekster richt zich daarom op muizen. "We kunnen dan zelf bepalen hoe laat we ze aan een darmonderzoek onderwerpen." En ook niet onbelangrijk: de muizen lijken allemaal erg op elkaar. Ze zitten in dezelfde hokken, krijgen hetzelfde te eten en zijn zelfs gefokt om genetisch op elkaar te lijken.

En als je dan met dit soort optimale proefsubjecten werkt, dan zie je waarom de wetenschap belangstelling heeft voor darmflora's. Waar bij mensen de relatie tussen gezondheid en darmpopulaties grillig in beeld komt, biedt de overzichtelijke muis een inkijkje in wat voor relaties er kunnen bestaan.

Autistische muizen - verkregen door hun moeder tijdens de zwangerschap een medicijn met bijwerkingen te geven - hebben volgens Kraneveld een andere darmflora dan gezonde soortgenoten. Zet ze op een dieet van omega-3 vetzuren, en ze knappen op, vertonen minder repetitief en sociaal verstoord gedrag. Nu hun darmen gezond zijn, zijn zij zelf weer gezond, is het idee.

Klinische depressie

Ook depressie lijkt samen te hangen met darmgezondheid, althans in knaagdieren. Afgelopen zomer bracht een internationaal onderzoeksteam de ontlasting van 67 mensen oraal in bij een even grote groep ratten. Ongeveer de helft van die mensen was gediagnostiseerd met een klinische depressie. De ratten wier darmen werden gevuld met de 'depressieve' ontlasting werden spontaan lusteloos, rapporteerden de onderzoekers in *Journal of Psychiatric Research*. Hun soortgenootjes in het onderzoek met de poep van gezonde deelnemers bleven vrij van zorgen.

Daarmee biedt deze studie een voorzichtig antwoord op het probleem waarmee microbiologen nog in de maag zitten: als er al een verband is tussen psychische ziekten en de darmflora, in welke richting loopt dat verband dan? Ligt de depressie ten grondslag aan een verstoord microbioom, of zorgt een verkeerde darmsamenstelling dat iemand depressief wordt? "Het feit dat de ratten somber werden van de darmbacteriën van een depressief persoon pleit voor dat laatste", zegt Sahar El Aidy, medeauteur van de studie en werkzaam aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Voorzichtig wijst El Aidy op de mogelijkheid ooit nieuwe antidepressiva te ontwikkelen die zich richten op de darm. Het was namelijk al bekend dat sommige darmbacteriën neurotransmitters produceren, stoffjes die hersencellen gebruiken om te communiceren. Ze zijn van invloed op iemands mentale welzijn. Maar direct wijst ze op de hordes die haar vakgebied nog moet nemen. Mens en knaagdier verschillen in de complexiteit van hun darmflora. "Daarnaast groeit een rat op in een gecontroleerde omgeving in het lab. De mens niet, en juist in de eerste levensjaren wordt zijn darmflora bepaald."

Beide onderzoekers zeggen dat het voor iemands darmflora uitmaakt of hij met een keizersnee ter wereld is gekomen, of niet. Ook borst- of flessenvoeding maakt uit, net als iemands dieet en medische geschiedenis. El Saidy: "Ook als we een goed opgezet onderzoek zouden doen met gezonde en depressieve mensen, zijn de uitkomsten nog steeds niet goed naast elkaar te leggen."

En dan is er ook die andere vertaalslag die het onderzoek bemoeilijkt, zegt ze. "Namelijk: hoe weet je zeker dat een rat ook echt depressief is? Het interpreteren van complexe menselijke emoties in proefdieren is niet altijd makkelijk." Dat zo'n beestje wat stil in een hoekje zit, hoeft niet altijd te betekenen dat het klinisch depressief is. Bij autisme spelen dezelfde moeilijkheden.

Het is goed dat deze onderzoekers op hiaten in eigen onderzoek wijzen; dat gebeurt in dit veld té vaak niet, vindt de Amerikaanse evolutionair bioloog Jonathan Eisen van de universiteit van California. Op zijn blog deelt hij geregeld de 'ophemeling van het microbiom'-prijs uit. Een discutabele eer die Eisen toekent aan auteurs van wetenschappelijke publicaties en artikelen die ongenueanceerd over de darmflora rapporteren.

De hoogleraar hoeft weinig moeite te doen om aan genomineerden te komen. Zelfs de *New York Times* viel vorige zomer in de prijzen. Daarin viel te lezen over een grootschalige Nieuw-Zeelands studie naar allergie en duimzuigen. Duimzuigen

bleek peuters meer bloot te stellen aan bacteriën, en die leidden tot een meer diverse darmflora. De claim: zo'n kind heeft daardoor minder kans op allergieën op latere leeftijd.

Onzin, vindt Eisen, tenzij een mechanisme wordt gevonden dat deze wisselwerking verklaart. Tot zoiets gevonden en bewezen is, moet je reppen van correlaties, vindt hij. Niet van causaliteit.

Onderzoek van de universiteit van Chicago moest het een week later ontgelden. Door muizen antibiotica te geven zou de kans op Alzheimer dalen. Een veranderd immuunsysteem zou de aanslag van eiwitplak in het brein helpen voorkomen.

Op Eisens blog klinkt het of de plaat is vastgelopen: "Ook dit is een correlatie. Er zijn talloze andere mogelijke werkingen van antibiotica op het ziekteverloop bij Alzheimer. Zoals dat het middel ook de microben in de hersenen zélf aanpakt, niet alleen die in de darm." Daar hoor je de onderzoekers en de kranten die hierover schreven, niet over, gromt Eisen. En dat terwijl het onderzoek gepubliceerd was in het vermaarde Nature Scientific Advances.

Hij legt de vinger op de zere plek, zegt hoogleraar humane genetica Cisca Wijmenga van het UMC Groningen. "Dat het in dit onderzoeksveld bij mensen steeds over correlaties gaat, daar doe je niet snel iets aan." Toch heeft ze 'ontzettend veel vertrouwen' in het veld. Door data te putten uit het LifeLines-onderzoek in Noord-Nederland (165.000 mensen worden al tien jaar gevolgd om te kijken hoe hun leefstijl de gezondheid beïnvloedt) kon ze stellen welke voeding bijdraagt aan een diverse en daarmee gezondere darmflora.

"Denk aan koffie, chocola en rode wijn bijvoorbeeld." Die bevatten polyfenolen, een stofje uit planten waar bacteriën in de darm het goed op doen. Wijmenga's studie stond in Science, en de resultaten kwamen voor 92 procent overeen met een groot Belgisch onderzoek. Dat is ongekend, want darmflora-onderzoek is notoir slecht te reproduceren.

Wijmenga weet hoe dat komt. "In de analyse kan veel mis gaan. Cruciaal is hoe je de ontlasting inzamelt." Deze moet snel worden ingevroren, anders vermenigvuldigen sommige bacteriën zich. Andere sterven juist buiten de darm. In het lab ligt dan iets wat weinig lijkt op het origineel.

"Mijn Belgische collega's en ik zijn erg precies geweest met het inzamelen, en we vrozen de ontlasting gelijk in." Zelfs in het Human Microbiome Project in de VS deden ze dat niet. "Mensen stuurden hun monsters per post in! Zulk onderzoek is veel minder betrouwbaar."

Hoé bacteriën precies invloed uitoefenen, kan Wijmenga niet zeggen. Ook niet welke precies slecht of goed voor je zijn. "Dat verschilt per persoon. Iedereen heeft andere genen en een andere leefstijl, en dus andere bacteriën die er al dan niet zijn."

Eigenlijk zijn onze darmen de vergaarbak van alle omgevingsfactoren waaraan we onszelf blootstellen, besluit ze. "Voeding, medicatie, je bloeddruk; dat soort zaken zie je erin terug. De darm zou zo ooit kunnen fungeren als een afleeskaart voor wat er allemaal aan ons scheelt."

Is er een ideale darmsamenstelling om af te vallen?

Het eerste waar sommigen aan denken bij een goed geoliede darm is afvallen. Zou er een type darmsamenstelling zijn waarmee je het snelst gewicht verliest?

Dat valt tegen, zegt de Groningse hoogleraar Cisca Wijmenga. "De ene dikke persoon is de andere niet. Eén ideale darmsamenstelling zal dus niet bestaan."

Waar wel anekdotisch bewijs voor is: poeptransplantaties. "Daar wordt nu over onderzoek naar gedaan. Bij muizen zijn mooie resultaten behaald." In de mens is zoiets moeilijk controleerbaar en dubbelblind uit te voeren. Maar er zijn menselijke gevallen bekend. Wijmenga noemt een vrouw die vorig jaar de kranten haalde omdat ze dik was geworden na een darmtransplantatie. Ze moest een deel van haar dochters darm overnemen, en die dochter had toevallig overgewicht. Moeder niet, maar na de operatie wel.