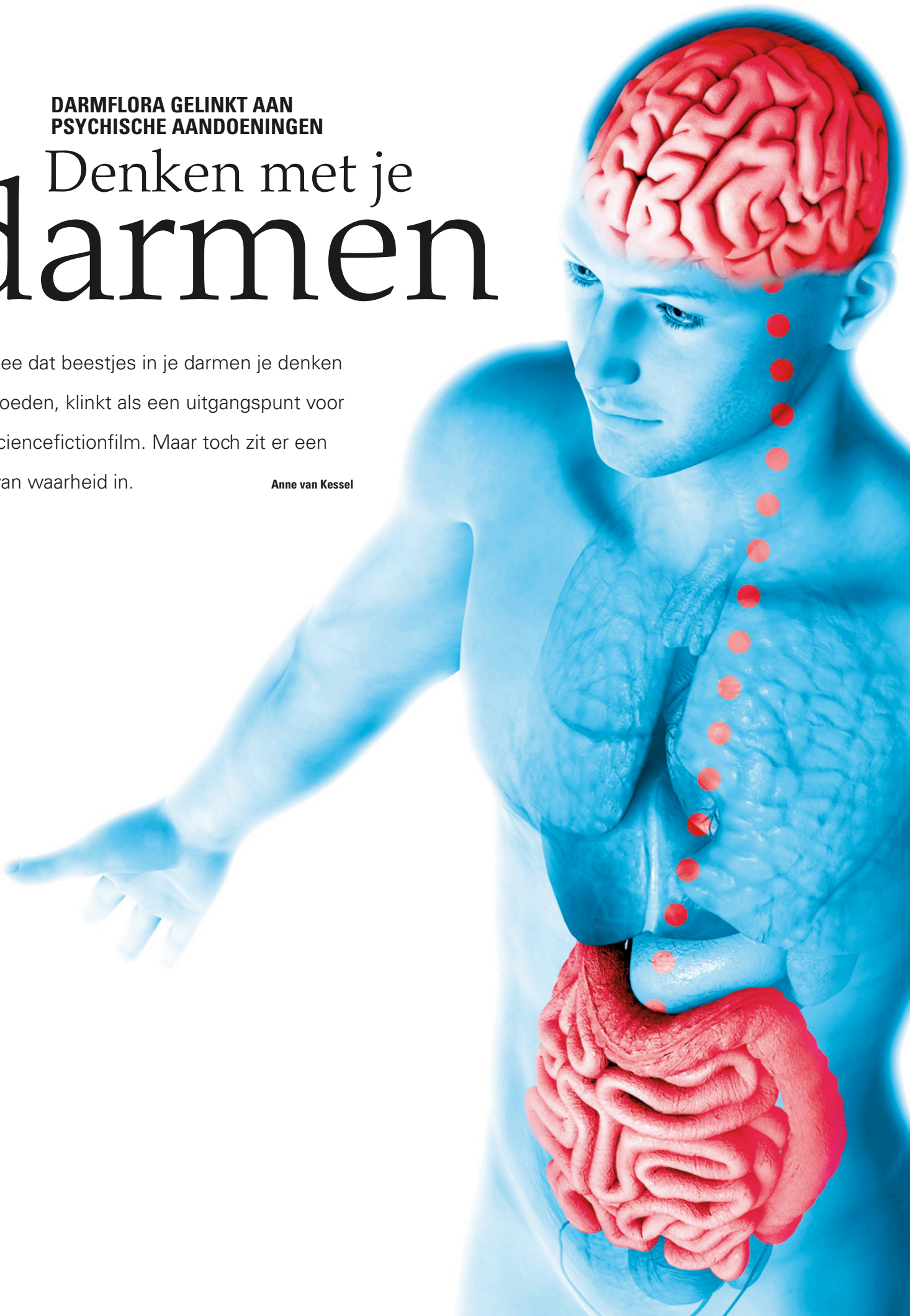


DARMFLORA GELINKT AAN
PSYCHISCHE AANDOENINGEN

Denken met je darmen

Het idee dat beestjes in je darmen je denken beïnvloeden, klinkt als een uitgangspunt voor een sciencefictionfilm. Maar toch zit er een kern van waarheid in.

Anne van Kessel



O ppassen met poeptransplantaties, schreven twee Britse wetenschappers in oktober in een opiniestuk in het medische vakblad *The British Medical Journal*. Hoewel de transplantaties veelbelovend lijken bij vervelende ziektes als chronische diarree, kunnen ze daarnaast ook ongewenste bijwerkingen hebben. Zo werden twee ontvangers ineens dik na een transplantatie. De oorzaak ligt wellicht bij de microben die in de darmen van hun dikke donoren leven. De wetenschappers waarschuwen daarom dat we misschien zelfs de angst en depressie van de donor over kunnen nemen vanwege de neurotransmitters die bacteriën produceren. Dat is tot nog toe niet bij mensen aangetoond, maar al wel bij proefdieren.

Tweede brein

De brandbrief van de onderzoekers is niet het eerste signaal dat de inwoners van onze darmen invloed uitoefenen op wat we denken en doen. Ons lichaam bevat miljarden bacteriën en andere microben. Ze breken ons voedsel af en helpen ons immuunsysteem. Daarnaast beïnvloeden ze waarschijnlijk op verschillende manieren de werking en ontwikkeling van onze hersenen. Bacteriën in de darmen produceren bijvoorbeeld signaalmoleculen die de hersenen kunnen beïnvloeden als ze via het bloed de hersenen bereiken. En twee typen bacteriën produceren de

neurotransmitter GABA, een signaalstof in de hersenen die angst en stress remt.

Het zenuwstelsel van onze darmen noemen ze niet voor niets ons 'tweede brein'. Iets wat de Amerikaanse hoogleraar pathologie en celbiologie Michael Gershon in 1998 al deed in zijn gelijknamige boek. Er zijn honderden miljoenen neuronen die de hersenen verbinden met het darmzenuwstelsel. Dat grote web reguleert de werking van het spijsverteringskanaal, met als belangrijkste zenuw de nervus vagus, die rechtstreeks van darm naar hersenen loopt. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat het neuronennetwerk dat niet als enige taak heeft. Ons tweede brein kan dan wel geen relativiteitstheorie bedenken of een land aansturen, het is qua complexiteit vergelijkbaar met de neuronen in ons ruggenmerg. Steeds vaker wordt gedacht dat ons tweede brein boodschappen van onze darminwoners doorgeeft aan de hersenen in ons hoofd.

Steriele muizen

Die aanwijzingen zijn veelal gebaseerd op experimenten met proefdieren, zoals muizen. In 2011 toonden Canadese wetenschappers aan dat microbeloze muizen een ander karakter hebben dan muizen met een normale populatie darmbewoners. De microbeloze muizen leven in een speciale steriele luchtbel zodat ze hun hele leven bacterievrij blijven. Op die manier bestuderen weten-

Muizen die via keizersnede zijn geboren, hebben andere darmflora en zijn angstiger

schappers de invloed van bacteriën. De wetenschappers lieten twee groepen muizen los in een verhoogde doolhof met twee open en twee gesloten gangen met een open dak. Normaal gesproken verkiezen de muizen de gesloten gangen. Het risico dat ze in open ruimtes gespot worden door vijanden is te groot. Wegblijven uit open veld beschermt de muis en vergroot de kans dat ze haar genen doorgeeft. Dat was precies wat de wetenschappers zagen toen ze een groep normale muizen in de doolhof zetten. Ze brachten veel meer tijd door in de gesloten gangen. De groep microbeloze muizen was daarentegen veel 'dapperder'. Zij verkenden de open gangen veel vaker en brachten er zelfs meer tijd door dan in de gesloten gangen.

Toen de wetenschappers een kijkje namen in het brein van beide soorten muizen, zagen ze verschillen in de expressie van verscheidene genen. Zo maakten de microbeloze muizen veel meer *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) aan, een eiwit dat zenuwcellen stimuleert en belangrijk is bij de ontwikkeling van de hersenen. Een laag BDNF-gehalte wordt in verband gebracht met angst en depressie. Een subtype van de serotonine-receptor was juist minder aanwezig. Stoffen die hieraan binden,

zorgen voor angstig gedrag. Serotonine is zelf een krachtige neurotransmitter die ons 'geluksgevoel' regelt. Veel antidepressiva beïnvloeden daardoor het serotoninepeil.

Persoonlijkheidswissel

Een Zweedse studie uit 2011 toonde aan dat als bacteriële muizen microben toegediend kregen, ze zich gedragen zoals normale muizen. Ze worden voorzichtiger. Maar dat effect treedt alleen op als de muizen nog niet

'Cocktails met probiotica kunnen mogelijk allerlei aandoeningen behandelen, van depressie tot autisme'

volgroeid zijn. Dat de periode van eerste ontwikkeling belangrijk is, zag John Cryan, farmacoloog aan University College Cork (Ierland), in 2014 ook. Muizen die via keizersnede werden geboren, hadden een ander microbiom dan muizen die via het geboortekanaal het levenslicht zagen. De muizen die via keizersnede werden geboren, waren angstiger en vertoonden tekenen van depressie. Dat die karaktereigenschappen te beïnvloeden zijn, zag een Canadese onderzoeksgroep in een experiment met

► De *Cordyceps unilateralis*-schimmel koloniseert planten via de hersenen van mieren.



Zombiemier

In de dierenwereld gaat het er soms minder vriendelijk aan toe in de relatie tussen microben en hersenen. Als muizen besmet raken met de eencellige parasiet *Toxoplasma gondii* verliezen ze hun angst voor katten. Sommige muizen zoeken hun vijand zelfs op. Eenmaal door een kat verorberd, maakt de parasiet zijn levenscyclus af. Ook voor mieren pakt een relatie met een microbe niet altijd lekker uit. De *Cordyceps unilateralis*-schimmel groeit binnen in mieren door zich te voeden met hun organen. Ook die parasiet is in staat het gedrag van zijn gastheer te beïnvloeden. Wanneer de schimmel klaar is om sporen te produceren, groeit hij de hersenen van de mier in. Daar verspreidt de schimmel chemische stoffen waardoor de mier als een zombie een plant in klimt en sterft. Vervolgens ontstaat er een paddenstoel uit de kop van de mier, die ervoor zorgt dat de sporen van de schimmel zich verspreiden en nieuwe mieren geïnfecteerd worden.

twee verschillende soorten laboratoriummuizen. De ene soort staat bekend als angstig en de andere juist als sociaal en extravert. De verschillen waren goed te zien bij een test waarbij de muizen van een verhoogd platform sprongen. De eerste groep deed er gemiddeld enkele minuten over; de tweede was in een paar seconden beneden. Toen de wetenschappers de darmflora van de muizen wisselden, deden de zelfverzekerde muizen er ineens ruim een minuut over. En de bange muizen waren plots een stuk sneller. Ook bij deze muizen zagen de onderzoekers veranderingen in de hoeveelheid BDNF. Het lijkt er dus sterk op dat darmbacteriën de hoeveelheid BDNF beïnvloeden. Hoe dat precies werkt, is nog onbekend. Wellicht produceren de bacteriën chemische stoffen die signalen doorgeven aan de zenuwcellen. Of worden de bacterieproducten rechtstreeks in de bloedbaan opgenomen en komen ze op die manier bij de hersenen terecht. 'Hoewel de bloed-hersenbarrière alleen zeer kleine moleculen doorlaat, zitten daar vermoedelijk wel bacterieproducten bij', zegt microbioloog Jeroen Raes van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie en de KU Leuven.

Autisme

De darmbewoners verschenen al een paar jaar geleden op het lijstje met verdachten voor de oorzaak van autisme. Medici zagen namelijk dat veel kinderen met autisme ook klachten als verstopping, diarree, buikkrampen en inflammatoire darmziekte (IBD) hadden. Er is veel onderzoek gedaan om de link hard te maken, maar de resultaten spreken elkaar tot nu toe vooral tegen. De Amerikaanse microbiologen Justin en Erica Sonnenburg (Stanford University) denken dat verstoringen in de darmflora bij mensen met autisme op verschillende manieren tot uiting komen. Dat schrijven ze in hun boek *Het brein in je buik*, dat vorige zomer verscheen.

De enige duidelijke link die tussen autisme en de darmbewoners werd gevonden, komt uit een vaak geciteerde muizenstudie uit 2013. Een groep wetenschappers onder leiding van Sarkis Mazmanian (California Institute of Technology) zag dat menselijke microben gedragsproblemen verhielpen bij muizen met autismeachtige symptomen. De toegediende bacteriën verminderden daarnaast de darmproblemen van de dieren. Het werk borduurde voort op een studie van een jaar eerder waarin een onderzoeksteam muizen met autisme-achtige symptomen creëerden door bij zwangere muizen een chemische stof te injecteren die sterk op een virale infectie lijkt. Bij een subgroep van mensen met autisme lijkt een extreme immuunreactie van de moeder op een infectie tijdens de zwangerschap bij te dragen aan het ontstaan van autismsymptomen. De muizen die werden geboren waren minder sociaal en angstiger dan normale muizen. Deze 'autistische' muizen hadden ook last van een lekkende darmwand. Dat betekent dat er kleine moleculen doorheen glijpen. Producten afkomstig van bacteriën bijvoorbeeld. In 2013 zag de groep dat de autistische muizen minder bacteriën van de soort *Bacteroi-*

des fragilis hadden. *Bacteroides fragilis* verhelpt lekkage door epitheelcellen te stimuleren stoffen af te scheiden die de wand 'plamuren'. Toen de muizen die soort toegediend kregen, veranderde hun gedrag en verminderden de darmproblemen. Maar de reactie bleek niet specifiek voor deze bacteriesoort. Ook *Bacteroides thetaiotamicron*, een andere bewoner van de menselijke darm, verlichtte de autismsymptomen van de muizen.

De groep zag daarnaast dat de autistische muizen een sterk verhoogde concentratie van het bacteriële metabooliet '4-ethylfenylsulfaat' (4EPS) bevatten. De structuur van dit molecuul komt overeen met de stof paracresol, die bij mensen met autisme verhoogd aanwezig is. Na de behandeling met *B. fragilis* werd de concentratie 4EPS weer normaal. Toen de wetenschappers 4EPS aan normale muizen gaven, gedroegen ze zich als de autistische muizen.

Yoghurt beïnvloedt breinactiviteit

Dit soort studies wijst op een relatie tussen microbiota en gedrag bij muizen, maar ze zeggen nog niet direct iets over de menselijke situatie. We zijn nog lang niet zover dat we autisme met probiotica behandelen. Het dieet en het metabolisme van een muis zijn heel anders dan die van een mens, en een muis bevat grotendeels andere bacteriën dan een mens, zei microbioloog Willem de Vos van Wageningen Universiteit vorig jaar in een interview voor *De Anatomische Les* van het AMC en het VUmc. Ook hun hersenen zijn anders. Bovendien, voegde hij toe, hebben muizen in verschillende laboratoria weer zeer verschillende bacteriën, waardoor resultaten niet goed vergelijkbaar zijn. Bacteriële muizen zijn weliswaar handig om basale relaties aan te tonen, ze hebben ook een slecht functionerend immuunsysteem en dat heeft waarschijnlijk effect op het brein. Daardoor zijn ze minder bruikbaar voor de vertaling naar de mens.

Onderzoek bij mensen is nodig om te begrijpen wat de precieze relatie is tussen de menselijke darmbewoners en autisme, depressiviteit en angst. In 2013 deden Amerikaanse onderzoekers een poging. Ze gaven twaalf vrouwen die geen van allen darmproblemen, pijn of een psychiatrische aandoening hadden, vier weken lang twee keer per dag yoghurt met vier verschillende soorten bacteriën. Een andere groep at yoghurt zonder bacteriën en een derde groep kreeg helemaal niets. Het onderzoek was dubbelblind: de deelnemers en de onderzoekers die het onderzoek uitvoerden, wisten niet wie er bacteriën kreeg. Voorafgaand en na afloop van het experiment werd er een fMRI-scan van de vrouwen gemaakt. Dat gebeurde zowel in rust, als tijdens een opdracht waarbij de vrouwen gezichten moesten herkennen die emoties als angst en boosheid lieten zien. Want mensen die angststoornissen hebben, laten doorgaans een ander patroon op de hersenscan zien. Zowel op de scans in rust als de scans tijdens de test, waren verschillen tussen de groepen te zien. Zo was de activiteit in hersengebieden die een rol spelen bij het verwerken van emotionele en zintuiglijke informatie verlaagd bij vrouwen die de bacteriën



toegediend kregen ten opzichte van de vrouwen die yoghurt zonder bacteriën kregen.

Probioticacocktail

De resultaten zijn interessant en roepen tegelijkertijd veel nieuwe vragen op. Hoe de bacteriën de hersenfunctie precies beïnvloeden, is niet bekend. En is de invloed beperkt tot een select groepje of hebben de meeste darmbewoners invloed op de hersenen? Is de kolonisatie van bacteriën in de periode na de geboorte bepalend voor de rest van je leven? Gaan we bacteriën gebruiken voor de behandeling van psychische aandoeningen? 'We staan nog helemaal aan het begin van het onderzoek', meent Raes. 'Ik denk dat de poeptransplantaties die nu uitgevoerd worden bij ernstige diarree een tussenstap zijn naar behandelingen voor allerlei aandoeningen, van depressie tot misschien zelfs autisme, met behulp van op maat gemaakte probioticacocktails. Daarmee verklein je ook het risico op eventuele bijwerkingen, zoals het doorgeven van ziektes van de donor naar de ontvanger. Daar weten we nu nog niet genoeg van. Het is zeer interessant, en tegelijk verontrustend, dat nu een paar keer is gezien dat bijvoorbeeld obesitas werd doorgegeven. Maar we moeten niet vergeten dat er al duizenden succesvolle poeptransplantaties zonder ernstige bijwerkingen zijn uitgevoerd.' Verder onderzoek moet uitwijzen of behandelingen met bacteriën de beloftes waar zullen maken. Maar dat onze darmbewoners en hersenen met elkaar praten, staat vast. ■

▲ Microbeloze muizen zijn dapperder en brengen meer tijd door in een 'open' doolhof. Nochtans zijn ze daar beter zichtbaar voor vijanden.