



Nummer 24, najaar 2004

Special

# Weleda Artsen Forum

Het WAF is een uitgave van Weleda Nederland NV en verschijnt viermaal per jaar met als doel te berichten over onderzoek, ervaringen en productontwikkeling m.b.t. Weleda-geneesmiddelen.

REDACTIONEEL

## Voorwaarden om verder te komen

Hierbij onze *special*: een dubbeldik nummer omdat we merkten dat Weleda veel te vertellen heeft over interessante medische onderwerpen, of – beter gezegd – dat er tegenwoordig veel mensen zijn die op dit gebied interessante dingen te zeggen hebben.

Het centrale thema is immunologie: van centraal belang voor ons belangrijkste geneesmiddel – Iscador – en de ziekte waarbij Iscador is geïndiceerd, kanker. Dat de immunologie een vak is dat het gecompliceerde menselijke organisme geïntegreerd benadert, komt ook uit dit nummer duidelijk naar voren.

De psychoneuro-immunologie doet daar nog een schepje bovenop: dit specialisme probeert de ongrijpbare wereld van de ziel en de grijpbare wereld van het lichaam in één visie te benaderen. Naar onze overtuiging is dit *de* voorwaarde om een stap verder te komen.

Veel leesplezier!

Paul Wormer

## Professor Huub Savelkoul over de samenhang tussen darm en brein

### Autisme is meer dan een hersenziekte

Majella van Maaren, arts

Professor Huub Savelkoul is celbioloog en immunoloog aan de Wageningen Universiteit. Vorig jaar kwam hij regelmatig in het nieuws vanwege zijn genuanceerde visie op de hygiënehypothese, dit jaar organiseerde hij een internationale workshop over de darmflora bij gezondheid en ziekte. Met onder andere als interessant item: een onverwacht verband tussen autisme en voeding.



Huub Savelkoul is een enthousiast mens. De nieuwsgierigheid waarmee hij de geheimen van ziekte en gezondheid vanuit zijn invalshoek, de immunologie, probeert te ontrafelen, en de manier waarop hij daarover kan vertellen, werken aanstekelijk. Opvallend is ook dat hij tijdens ons gesprek regelmatig heen en weer schakelt van microscopische details, zoals cellen en moleculen, naar fenomenen van de zieke mens.

### *U hebt op de workshop gesproken over autisme, darmflora en voeding. Wat hebben die met elkaar te maken?*

‘Onder wetenschappers die zich bezighouden met ontwikkelingsstoornissen is er een groeiend besef dat er een wisselwerking bestaat tussen de darm en de ontwikkeling van de hersenen.

Dat is voorstelbaar als je bedenkt dat neuro-actieve stoffen uit het darmlumen de darmwand kunnen passeren, evenals de bloed-hersenbarrière, en dat ze vervolgens psychiatrische, cognitieve en gedragsstoornissen kunnen veroorzaken.

Ook zien we bij veel autisten allerlei bijkomende maagdarmproblemen, zoals reflux, buikpijn, darmgasvorming, het *leaky gut syndrome*<sup>2</sup>, diarree en obstipatie. En het blijkt dat hun immuunsysteem hierbij een grote rol te speelt. Dit zou nog verder in kaart moeten worden gebracht. Hoe dan ook, autisme is een multifactoriële en multigene ziekte waarvan de incidentie toeneemt en waarbij onder meer genetische aanleg, omgeving en zeker ook de darmen en het immuunsysteem dus een wezenlijke rol spelen bij het tot ontwikkeling komen ervan.’

INHOUD

- Interview prof. H. Savelkoul 1
- Column Hugo Verbrugh 5
- Medisch prikbord 6
- Interview prof. M. Moser 8
- Column Christien Klein 11
- Medisch prikbord 12
- Interview prof. F.A. Popp 13
- Column: R. Seldenrijk 15



*‘Ik hoop dat we ruimere om autisme gunstig te beïnvloeden.’*



H. Savelkoul

### **Kunt u iets zeggen over de manier waarop dat gebeurt?**

‘Om te beginnen vinden we bij autisten zeer vaak een behoorlijk verstoord immuunsysteem en een sterk afwijkende darmflora. Die verstoringen zijn overigens zeer divers. Dit heeft op zichzelf een complex spectrum aan gevolgen. Het immuunsysteem reageert onvoldoende; zowel het natuurlijke (aspecifieke) immuunsysteem dat vanaf onze geboorte al gelijk paraat staat, als het specifieke immuunsysteem. De regulatie van Th1- en Th2-reacties is verstoord (zie kader C), wat zich bijvoorbeeld kan uiten in frequente oorontstekingen op de jonge leeftijd, een verlaagd IgG-gehalte, auto-immuunziekten en/of een sterk veranderde darmflora.

In die darm kunnen we overmatige groei van gisten zoals Candida-soorten vinden, of van *Clostridium difficile*. Candida vind je bij iedereen wel in de darm, het gaat bij autisten echter vaak om overmatige groei, tot fungusvorming aan toe. Deze overgroei heeft, door de toxinen die deze micro-organismen produceren, op zichzelf weer grote gevolgen voor allerlei weefsels in het lichaam.

### **Wellicht een dieet**

Veel autisten hebben in het leven een gezonde start gemaakt maar lieten, plotseling of geleidelijk, verandering in hun gedrag zien. Hun ontwikkeling kantelde als het ware. In dit verband is het interessant dat wordt beschreven, dat een snelle verslechtering van autisme samen kan gaan met spruw (Candida-infectie van de mondholte) of frequent antibioticumgebruik.

Metabolieten van gisten interfereren met de Krebscyclus<sup>3</sup> en leiden zo tot gebrek aan energie in cellen. Gluconeogenese kan worden geblokkeerd, zodat we soms ernstige continue hypoglycaemie bij autisten kunnen waarnemen. Dat kan gevolgen hebben voor het neurologisch functioneren. Maar dat is nog lang niet alles. Op veel manieren kan de verstoorde darmflora de hersenen negatief beïnvloeden (zie kader B).’

### **Welke rol speelt voeding daarin?**

‘Het lijkt er op dit moment niet op dat in bepaalde voeding een oorzaak van autisme te vinden zal zijn. Hoewel relatieve tekorten aan bepaalde voedingsstoffen en/of micronutriënten op jonge leeftijd mogelijk wel een negatieve invloed kunnen hebben. Aan de andere kant kan het weglaten van bepaalde stoffen een positieve invloed uitoefenen. Uit de literatuur komt bijvoorbeeld duidelijk naar voren dat een aantal autisten goed reageert op het weglaten van melkeiwitten en/of gluten. Dat wil zeggen dat niet alleen de buikklachten beter worden, maar ook het typisch autistische gedrag. Een opvallend resultaat. Zoiets geeft dus een behandelbaarheid.’

De gevolgen van het *leaky gut syndrome* bij autisten kun je bijvoorbeeld met een eliminatiedieet gunstig beïnvloeden. Maar als dit syndroom is ontstaan, is het kwaad dus eigenlijk al geschied. Een dieet geeft geen genezing, maar bestrijdt het symptoom.

En of het daarbij nu om een allergie gaat of om een intolerantie: we weten het niet. De gegevens uit de literatuur suggereren wel dat we misschien iets kunnen bereiken met bepaalde vitamines, magnesium, selenium, zink, omega-3-vetzuren en anti-oxidanten. Misschien was die levertraan vroeger helemaal zo gek nog niet, vanwege de omega-3-vetzuren.

Overigens ben ik er een groot voorstander van dat we onze voedingsstoffen met de voeding naar binnen krijgen en niet in de vorm van tabletten.’

### **Zouden al deze ontdekkingen ertoe kunnen leiden dat we autisme kunnen voorkomen of genezen?**

‘Nee, ik ben bang dat we daar nog ver van zijn verwijderd. De genetische aanleg kunnen we in elk geval niet wegnemen. Autismes is een complex geheel van samenhangende symptomen van immuunsysteem, maag-darmstelsel en hersenen, waarvan sommige elkaar nog onderling kunnen versterken. En dan heb ik het nog niet over de verschillende typen autisme die worden genoemd.

Ik heb hoop dat we, door het uitvoeren van meer en vooral interdisciplinair onderzoek, ruimere mogelijkheden kunnen vinden om de ziekte gunstig te beïnvloeden. In de eerste plaats denk ik dan aan het dieet; ook aan het vermijden van allergenen in de vroege kindertijd, aan supplementen en aan het beïnvloeden van de darmflora met probiotica.<sup>4</sup> De toediening van extra immunoglobulines zou eveneens een mogelijkheid kunnen zijn en verder het vermijden van factoren die een negatieve invloed kunnen hebben, zoals antibiotica, oxidanten en stress. Maar juist deze zaken gaan we in internationaal verband verder onderzoeken. Dat is onlangs afgesproken.’ ●

## **A** Gevolgen van het *Leaky Gut Syndrome*

- Verhoogde intolerantie en/of allergie voor melk en gluten.
- Toename productie morfineachtige afbraakproducten (zoals gliadorphine gluteomorphine) die rechtstreeks effect hebben op de temporale kwabben.
- Geremde productie van secretine door de darmwand. Secretine stimuleert de enzymatische afbraak van voedingsstoffen en maakt de darmwand minder doorgankelijk. Door minder secretineproductie wordt de opname van onvoldoende verteerde melkeiwitten en gluten nog verder verhoogd, zodat bovenstaande symptomen kunnen toenemen

## B Mogelijke gevolgen van overmatige groei van gisten/Candida in de darm:

- Verstoorde Krebscyclus door metaboliëten, dus verstoorde energiehuishouding in de cellen
- Verstoorde glyconeogenese waardoor lage bloedsuikerspiegels
- Toegenomen CO<sub>2</sub>-productie in de darm
- Toegenomen productie van acetaldehyde waardoor verhoogde bloedalcoholspiegels
- Vitamine B2-tekort
- Vitamine B6-tekort
- Vetzuurdeficiëntie (met onder andere gevolgen voor de hersenontwikkeling)
- DPP-IV-activiteit geremd in de darmwand waardoor toegenomen permeabiliteit van de darm (*Leaky Gut Syndrome*; zie noot 2)
- Gliotoxinen van sommige Candidasoorten zijn toxisch voor leucocyten; hierdoor verdere verzwakking van de immuunrespons



- Stimulatie van antilichamen die deze kruisreacties vertonen met eigen weefsel, zoals placenta, ovarium, bijnier, thymus, milt, hersenen, pancreas en lever, omdat sommige antigenen op Candida lijken op menselijke eiwitten; dus meer auto-immuunproblemen
- Productie van tartaarzuur dat de Krebscyclus blokkeert en spierfunctie ondermijnt
- Toename van arabinosespiegels. Reageert met arginine waardoor uiteindelijk proteïnen veranderen in vorm en functie. Dit leidt tot schade in hersenen, spierweefsel en bindweefsel, en toegenomen neiging tot het ontstaan van auto-immuunziekten
- Verhoogde gevoeligheid voor antibiotische behandeling (verdere verstoring van de darmflora)

## C Het belang van een evenwichtige Th1-Th2-balans

In toenemende mate wordt erkend dat evenwicht tussen Th(elper)1- en Th2-activiteit van het immuunsysteem een belangrijke factor is voor gezondheid. Als de Th1-reacties in het immuunsysteem de overhand hebben, is iemand meer geneigd auto-immuunziekten te krijgen, zoals reumatoïde artritis, type 1 diabetes mellitus, psoriasis en MS.

Overmatige Th2-reacties zien we bij allergieën en ook bij HIV-infectie. Th1- en Th2-reacties worden in balans gehouden door regulerende T-cellen, Tr-cellen. Hoe beter het regulatorsysteem, hoe beter de Th1-Th2-balans en des te minder de neiging tot genoemde ziekten.

Dat specifieke immuunsysteem begint zich volgens Savelkoul te ontwikkelen vanaf de leeftijd van circa zes maanden: de respons van T- en B-cellen komt dan op gang. Tot de leeftijd van circa 24 maanden komt ook min of meer vast te liggen met welke darmflora iemand verder door het leven zal gaan. Die darmflora is weer van invloed op de regulatie van de Th1-Th2-balans. Het zou om deze reden kunnen zijn dat we in de toekomst nog terughoudender zouden moeten worden met bijvoorbeeld antibiotica, zeker op jonge leeftijd.

Voeding heeft invloed op de darmflora. Het bekendste voorbeeld is het verschil dat gevonden wordt tussen borstgevoede kinderen en flesgevoede kinderen. Bij borstvoeding kenmerkt de microflora in de darm zich door grotere aantallen bifido-

bacteriën (de 'goede' bacteriën), lage aantallen bacteroides soorten en vrijwel totale afwezigheid van clostridia (de gevaarlijke bacteriën).

Interleukine-10 (IL-10) is een van de belangrijkste regulerende stoffen. Onderzocht wordt nu of IL-10 als geneesmiddel toepasbaar is. Maar ook bepaalde voedingsmiddelen, zoals paddestoelen, zouden de aanmaak van IL-10 kunnen stimuleren.

### De relatie met de hygiënehypothese

Het belang van de Th1-Th2-balans is ook bekend door de hygiënehypothese, een ander onderwerp waar professor Savelkoul zich mee bezighoudt. Deze hypothese veronderstelt dat het immuunsysteem repeterende, relatief onschuldige infecties (bijvoorbeeld met niet te pathogene mycobacteriën, parasieten) nodig heeft, waardoor het regulatornetwerk wordt versterkt en daarmee de gezondheid. Uit epidemiologisch onderzoek lijkt naar voren te komen dat leefstijlfactoren zoals voeding, infectiedruk, gezinsgrootte, allergeenexpositie, vaccinaties, antibioticagebruik, het opgroeien met landbouwhuisdieren enzovoort meebepalend zijn voor het wel of niet ontstaan van ziekten zoals allergie. Waaruit dus niet moet worden geconcludeerd – en hierin is ook Savelkoul heel stellig – dat vies dus gezond is.

### Noten

1) Met als titel: *Gut flora in health and disease*.

Zie ook: [www.probiotics-amsterdam.org](http://www.probiotics-amsterdam.org)

2) Het *Leaky Gut Syndrome* houdt in dat de darmwand is te permeabel, zodat niet volledig afgebroken nutriënten rechtstreeks in de bloedbaan kunnen komen. Dit wordt vooral op jonge leeftijd gezien en leidt onder andere tot een toegenomen neiging allergisch gesensibiliseerd te raken voor voedingsmiddelen, vooral melkeiwitten (caseïne) en gluten. Na enige tijd leidt consumptie van bepaalde voedingsmiddelen tot gedragsmatige en allergische reacties. Zie ook kader A.

3) De Krebscyclus is een keten van biochemische reacties die in de cel plaatsvinden. Hiermee kan het lichaam energie uit glucose beschikbaar maken voor allerlei activiteiten, zoals spierarbeid, hersenactiviteit enzovoort.

4) Dit zijn bacteriën die aan de voeding worden toegevoegd met de bedoeling dat ze deel gaan uitmaken van de darmflora. De bekendste probiotica zijn melkzuurbacteriën. Op dit moment is er in wetenschappelijke kringen nog grote verdeeldheid over welke bacteriën voor de westerse mens goed zouden zijn. Savelkoul meent dat toevoeging van probiotica mogelijk alleen zinvol zou kunnen zijn bij zieke mensen. Bij gezonden ligt het vrijwel vast welke bacteriën de darm gedurende het leven bevolken, door een dynamisch evenwicht tussen darmflora en het individuele immuunsysteem.