

De darm – centrum voor regulatie van welzijn

In de darm wordt de afstemming bewaard tussen ons lichaam en onze omgeving. Het samenspel tussen cellen en microben vervult daarin een belangrijke rol.

R. Abels

Voorwoord

Het samenspel tussen de cellen in ons lichaam, en het samenspel tussen ons lichaam en onze omgeving, komen samen in beeld aan de darmwand. Daar zien we de symbiose van onze lichaamscellen met microben. Ons lichaam voedt zich met de spijsverteringsresten van de microben; tenzij de microbiële balans in de darm verstoord wordt. Dan reageert ons immuunsysteem (Selye, dit jaarboek) dat ook in de gezonde situatie altijd meedoet. Dit hoofdstuk gaat in op het samenspel tussen de darm en microben; en het microbiële onderzoek dat daarbij is te gebruiken.

Inleiding

Gewoonlijk wordt de darm beschouwd als slechts een spijsverteringsbuis, die zorgt voor de opname van voedsel en uiteindelijk de uitscheiding van onverteerbare voedselresten. Wie aan de darm denkt, brengt daarmee gewoonlijk slechts symptomen in verband zoals verstoppingen, winderigheid of pijn, respectievelijk aandoeningen zoals maag- en darmzweren, tumoren en hemorroïden. Vooral in kringen van medisch specialisten wordt aan de darm nauwelijks een ruimere betekenis toegekend. Deze misvatting kan fataal zijn.

De darm is een uiterst complex orgaan, waarvan de functie veel meer omvattend is dan de zojuist geschetste afbraak van voedsel. Hij is het regelcentrum voor het algehele welbevinden.

Functies van het maag-darmkanaal van de mens:

- Opname van bouwstenen en de verdeling ervan tussen de poortader en de ductus thoracicus.
- Bewaren van de oscillerende homeostase van bio-moleculen met gering molecuulgewicht en van de protonen-, elektronen- en ionenconcentraties in de verschillende delen van de darmen.
- Complexe regulatie van de in- en effluxen van vloeistoffen en elektrolyten d.m.v. diffusie, gefaciliteerde diffusie, co-transport- en actieve transportmechanismen.
- Biosynthese van enzymen en enzymcascaden; oscillerende naar gelang de variabele behoefte.
- Verzorging van signaaltransductieprocessen en hun complexe terugkoppelingsmechanismen.
- De grote kinetiek van de vernieuwing van cellen en met name van de enterocyten.
- Als primair immuunorgaan, de verzorging van complex ingebedde immuunfuncties.
- De vorming van intestinale hormonen.
- Een door middel van zijn karakteristieke vegetatieve zenuwvlechten en vegetatief-neurologische verbindingen sterk geïntegreerd, zelfregulerend orgaansysteem dat, bij het ontbreken van een thermodynamische evenwichtssituatie, als niet-lineair complex ingebed systeem in een veelvoudige, harmonisch oscillerende wisselwerking staat met het evenzo niet-lineaire complex ingebedde systeem van een optimale darmflora.

Met het oog op al deze verschillende functies is het eenvoudig te begrijpen dat de darm een regelcentrum

Tabel 1

Mogelijke oorzaken van een instabiele ecologie van de darm (Petra Wenzel, *Der Mensch und seine Darmflora, Therapeutikon*, 7(11), 1993).

Latrogene invloeden:

- Antibiotica
- Cortisontherapie
- Anti-conceptiemiddelen (schimmelinfecties)
- Straling (röntgen, kobalt et cetera)
- Laxeermiddelen

Verstoringen van het spijsverteringskanaal:

- Verstoringen in de productie van maagzuur
- Verstoringen in de werking van het pancreas
- Verstoringen in de aanmaak en de afgifte van galvocht

Gifstoffen uit de omgeving:

- Lood, cadmium, kwik
- Vele andere chemische stoffen

Anatomische oorzaken:

- Aangeboren of verworven veranderingen van de spijsverteringsorganen (operaties)

Ernstige darminfecties:

- Gist- of schimmelinfecties
- Infectieuze micro-organismen (salmonella, rotavirussen et cetera)

Voeding en voedselvergiftiging:

- Allergieën voor voedingsmiddelen
- Gedenatureerde voedingsmiddelen en concentraten (suiker, witmeel, Fastfood)
- Kleur- en conserveringsmiddelen
- Gifstoffen uit paddenstoelen
- Eenzijdige voeding
- Gebrekkige hygiëne (verontreinigingen van voedingsmiddelen, van de keuken, het bestek, et cetera)
- Een te groot gehalte aan onverteerbare ballaststoffen (voorzichtigheid is geboden bij te grove of te grote hoeveelheden gemalen onbewerkte granen, grove rauwkost, onvoldoende gekauwde volkorenproducten)

Psychische stress:

- Conflicten in familiekring
- Stress bij reizen (vlieg angst)
- Schoolstress
- Stress op het werk
- Angsten

trum is dat sterk verbonden is met het lichamelijke, emotionele en geestelijke welbevinden. Met name stelt het een heel leven lang voldoende en ongestoord essentiële en niet-essentiële bouwstenen, vitamines, elektrolyten, sporenelementen en water beschikbaar voor de permanente synthese van alle bio-moleculen en de levering van energie, evenals de permanente stabilisering van de immuniteit. De explosieve toenames van onbeheersbare hoeveelheden kunstmatige invloeden op alle niveaus van ons bestaan dwingt alle levende systemen tot aanpassing van de reguleringsstrategieën en het maken van compensatiemechanismen.

Hoe beter een soort in staat is zich aan te passen, des te makkelijker kan het omgaan met de invloedsfactoren, zonder dat tekenen van decompensatie optreden, door het reguleringssystemen erop af te stemmen. Eenvoudige organismen met een snelle generatiewisseling hebben in dit opzicht vaak de beste kansen. Hoe complexer de opbouw een organisme is, des te moeilijker is het in staat te reageren. De generatietijd bij de mens bedraagt vijftientig jaar. Die van microben bedraagt gemiddeld vijftientig minuten. In vijftientig jaar beleven de micro-organismen dus 500.000 generaties. De prestaties en het aanpassingsvermogen van primitieve levensstructuren zijn daardoor verre superieur aan die van ons.

Laten we de alom in het milieu voorkomende gifstoffen eens vergelijken met de antibiotica. Micro-organismen hebben in de laatste decennia sneller resistenties ontwikkeld dan de mens in staat was om nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Op precies dezelfde manier zullen de microben resistenties ontwikkelen ten aanzien van willekeurig welke natuurlijke omgevingsinvloed ook. Zullen de hoger ontwikkelde organismen dus aan het kortste eind trekken in de overleving?

In de discussie over aandoeningen als gevolg van omgevingsinvloeden spelen de met epitheelweefsel beklede oppervlakken een uiterst belangrijke rol. Eveneens is duidelijk dat het aantal gastro-enterologische aandoeningen en de hiermee direct samen-

hangende en de darm betreffende immunologische verstoringen in ernstige mate zullen toenemen.

Het grootste immunologische orgaan

Zoals uit Tabel 1 kan worden afgeleid, is de darmflora een kwetsbaar systeem dat op de meest uiteenlopende factoren negatief kan reageren. Vooral aandoeningen van het immuunsysteem kunnen beter worden beschouwd, onderzocht en behandeld vanuit het perspectief van onevenwichtige darmflora. Het darmslijmvliessstelsel, specifiek het mucosa-geassocieerd lymfoïd-weefsel (MALT), is het grootste lichaamseigen immuunorgaan met belangrijke lokale en systemische afweer- en controlefuncties. In het gehele maag-darmkanaal (van de mondholte tot de endeldarm) bevinden zich vele stelsels van lymfatische systemen. In dit verband kan met name gewezen worden op de ring van Waldeyer-Hartz in het gebied van de mond- en keelholte met de keeltonsillen en de tongamandelen, en op de plaques van Peyer in de dunne darm en de blinde darm.

Nergens anders in of aan het lichaam vindt een intensiever contact tussen het organisme en exogene stoffen plaats. Omdat niet alleen gewenste voedingsbestanddelen het darmkanaal passeren, maar ook grote hoeveelheden toxinen van allerlei soort met het darmslijmvlies in aanraking komen (parasieten, schimmels, virussen en bacteriën, evenals de uitscheidingsproducten van hun stofwisseling), is er een krachtige verdedigingslinie opgeworpen: de mucosa-barrière. Deze fungeert als een mechanische en immunologische, beschermende laag. Zo worden vooral potentiële antigenen geneutraliseerd voordat ze met het slijmvlies kunnen reageren c.q. er doorheen kunnen dringen en/of ontstekingsprocessen in of aan de darmwand op gang kunnen brengen.

Het intestinale immuunsysteem bestaat uit:

- lymfocyten in het epitheel, het lamina propria en de follikels
- plasmacellen
- macrofagen
- plaques van Peyer en afzonderlijke lymfefollikels

- M-cellen
- mesenteriale lymfeknopen

Het bijzondere van de mucosa-barrière is dat deze uiterst selectief met een grote hoeveelheid antigenen kan omgaan. In samenspel met de daaruit voortkomende antigenen-stress biedt het darm-geassocieerd lymfoïd-weefsel (GALT) tolerantie voor voedingsbestanddelen en zorgt het anderzijds voor de zeer specifieke afweerreacties.

Om dit reactievermogen te trainen en steeds soepel te kunnen laten werken worden voortdurend kleine hoeveelheden van verschillende lichaamsvreemde elementen (antigenen) opgenomen. Deze opname van organische en niet-organische deeltjes en macro-moleculen uit de darm is op twee manieren mogelijk:

- *Persorptie*: deeltjes tot 150 µm (bijv. zetmeel, steenkoolstof, latex-deeltjes, pollen et cetera.) kunnen via hiaten in het epitheel de darmwand worden opgenomen. Deze stoffen zijn daarna vooral te vinden in macrofagen, die zich in grote aantallen in het sub-epitheliale gebied van de plaques van Peyer bevinden.
- *Actieve resorptie*: macro-moleculen, micro-orga-

nismen en kleinere deeltjes kunnen door gespecialiseerde M-cellen of door zogeheten enterocyten in de daaronder gelegen plaques van Peyer opgenomen worden. Kleinere hoeveelheden van deze antigenen kunnen door exocytose (het met behulp van vesicles uitscheiden uit de cellen van opgeslagen onverteerde afbraakproducten die hun antigene karakter behouden hebben) in de lymfe- en bloedbaan terechtkomen en daar systemische immunoreacties oproepen.

Gevolgen van een bacteriële kolonisatie

Als gevolg van de in Tabel 1 genoemde oorzaken kan in de gewoonlijk steriele dunne darm een bacteriële kolonisatie ontstaan, die dan als een enorm groot lichaamsvreemd element kan gaan fungeren in het gastheerorganisme en uiteindelijk een belangrijke bijdrage kan leveren aan een verzwakking van de immuniteit en aan het ontstaan van allergieën. Al bij zuigelingen kunnen tijdens de eerste fase van de ontwikkeling van de darmflora verstoringen ontstaan.

Volgens Werthmann treden bij een verstoorde intestinale ecologie in de zuigelingenleeftijd bepaalde karakteristieke symptomen op:

Tabel 2

Nevenwerkingen van antibiotica op de darmflora

Nevenwerkingen	Antibiotica
Toename candida	Amoxicilline, Cefotaxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Sulbactam, Ampicilline
Decimering van bifidus- en lactobacillen	Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Oxytetracycline, Roxithromycine, Sulbactam, Ampicilline
Decimering van bacteroides	Cefotaxim - Gentamicine + Ampicilline, Cefotaxim + Gentamicine, Ceftriaxon, Cefuroxim, Sulbactam + Ampicilline
Verstoring van de complete flora m.u.v. de enterobacteriaceae en candida	Cefotaxim + Gentamicine + Ampicilline, Ceftriaxon, Cefuroxim, Sulbactam, Ampicilline

- *Symptomen van de ademhalingsorganen:* snotteren van de zuigeling, chronische verkoudheid, middenoorontstekingen, kriebelhoest, vergroting van de keeltonsillen en de tongamandelen.
- *Symptomen van het darmkanaal:* pylorospasme, kolieken, winderigheid, obstipatie of diarree.

Een pathogene kolonisatie met verschillende soorten microben kan in de levensontwikkeling tot volwassenheid een rol spelen bij het ontstaan van de volgende aandoeningen:

- Immunologische deficiënties (verminderde weerstand tegen infecties).
- Allergieën.
- Veranderingen in het slijmvliesweefsel, wat leidt tot een grotere opname van substraten zoals micro-organismen, macro-moleculen, voedseldeeltjes enzovoort, en voorts aanleiding kan zijn tot infectieuze aandoeningen van het slijmvlies (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa).
- De productie van aanzienlijke hoeveelheden gifstoffen in de stofwisseling door de aantasting van eiwitten door bacteriën met als gevolg een gistings- of rottingsdyspepsie (ammoniak, zwavelwaterstof, methylalcohol, fenolen, scatol, indol). Daarop kunnen sommige patiënten reageren met algemene symptomen zoals moeheid, suf worden, duizeligheid, humeurigheid of hoofdpijn. Hierbij is een toxische belasting van de lever mogelijk. Giftige stoffen uit de Clostridium-stofwisseling lijken verband te houden met de ontwikkeling van kwaadaardige tumoren.
- Verbruik en verlies van micronutriënten (vitaminen, sporenelementen), die vervolgens niet meer ter beschikking staan van het menselijk organisme, wat tot symptomen kan leiden zoals chronische vermoeidheid, gevoeligheid voor infecties, allergieën, haaruitval, et cetera.
- Veranderingen in de consistentie van de feces en in de stoelgang (verstopping, diarree).
- Sterke gasontwikkeling met als gevolg een opgezwete buik – hierdoor kan het middenrif omhooggedrukt worden, wat bij volwassenen een ernstige

ge belemmering van het functioneren van het hart kan veroorzaken (Roemheld-syndroom); voorts wordt een deel van het gas geresorbeerd en via de longen uitgeademd, met als gevolg een sterke geur van de adem.

- Buikpijn en kolieken.

De bescherming van het darmslijmvlies en de in stand houding van zijn talrijke functies is in belangrijke mate afhankelijk van de stofwisselingsproducten van een gezonde bacterieflora (zie ook Figuur 1). Tot voor kort was men van mening dat de voeding van de cellen in het darmslijmvlies uitsluitend verzorgd wordt via de bloedvaten in het darmweefsel. Tegenwoordig weet men dat darmepitheelcellen ook rechtstreeks vanuit de darminhoud gevoed kunnen worden. Dit geschiedt bijv. door middel van

Figuur 1



korteketenvezuren (KKV), die door bepaalde darmbacteriën (bijv. bifidusbacteriën, lactobacillen, E.coli., enterokokken) gemaakt worden. Is het aantal van deze *voedingsbronnen* gereduceerd, dan kunnen veranderingen in de darmepitheelcellen ontstaan (bijv. ontstekingen) met zelfs atrofie van het slijmvlies, met alle nadelige gevolgen vandien. Oudere mensen lijden vaker aan verstoringen van de darmflora. Veranderingen in de toestand van het gebit, slechtzittende gebitsprothesen, een eenzijdige en onevenwichtige voeding, evenals de algemene daling van de snelheid van de spijsvertering geven een afname van de natuurlijke bacterieflora met een toename van de Clostridium-flora. Bij mensen met een chronische obstipatie ontwikkelt zich een pathologische darmflora. De afname van het aantal bifidusbacteriën en de coliflora gaat gepaard met een toename van de dyspeptische flora en bacteroides.

Diagnostiek

Door onderzoek van feces in gespecialiseerde laboratoria – zie Tabel 3 – kunnen tegenwoordig veel intestinale problemen en aandoeningen worden opgespoord waaraan microbiële kolonisatie van het maag-darmkanaal ten grondslag ligt. Een analyse van de faecale flora levert gedetailleerde kennis op over de toestand van de micro-ecologie van de darm. De conclusies hieruit maken therapeutische beslissingen mogelijk, die niet op vermoedens maar op zeker-weten gebaseerd zijn.

De micro-ecologie van het maag-darmkanaal berust op een groot aantal beïnvloedende factoren, zodat de arts of therapeut die deze dient te beoordelen afstand zal moeten nemen van een monocausale interpretatie van zijn bevindingen. In deze interpretatie dient een beoordeling van de patiënt met al diens leef- en voedingsgewoonten, evenals zijn symptomencomplex, betrokken te worden voor het realiseren van een optimaal therapeutisch nut. Bij de interpretatie van de analyse van de faecale flora dienen de volgende basisregels in acht genomen te worden:

- Een microbiologisch onderzoek vormt steeds een momentopname van de darm als bioreactor.
- Aan de constatering op zich van een verlaagd aandeel van een zekere bacteriesoort of -groep (bijv. E.coli, Bifidobacterium) mag geen te grote waarde worden toegekend. De totale indruk van de darmflora dient steeds op de voorgrond te staan.
- Geringe afwijkingen van de 'norm' in de aantallen micro-organismen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd (meestal zijn pas afwijkingen in de orde van grootte van eentiende of meer relevant).
- Zowel de aërobe, anaërobe als microaërofiële micro-organismen zullen beoordeeld moeten worden, om een duidelijk beeld van de menselijke darmflora te verkrijgen.
- Er is geen interpretatie mogelijk zonder beoordeling van de faecale pH-waarden, want deze geven de uitkomst van de stofwisselingsprocessen in de dikke darm weer en maken conclusies over de bijdragen van verschillende micro-organismen aan de stofwisseling mogelijk.
- De beoordeling van de parameterwaarden van de spijsvertering dient steeds in samenhang met een anamnese van de voedingsgewoonten te geschieden.

Tip: Omdat de beoordeling van resultaten uit faecale analyses ingewikkeld is, bestaan er cursussen waarin de basiskennis wordt overgedragen voor het trekken van gefundeerde conclusies en het opstellen van therapeutische behandelingen.

Immunitiet-beoordeling mucose-weefsel

Bevatelijkheid voor infecties, recidiverende intestinale kolonisaties met schadelijke micro-organismen en allergieën duiden op een ontoereikende locale afweer van het mucose weefsel. Een beoordeling hiervan is met zekerheid mogelijk met behulp van het secretoire immunoglobuline A (slgA) uit de feces.

slgA wordt aangemaakt door de plasmacellen in de

Florascreening

Tabel 3

	Resultaat	Referentie	Uitslag
<i>Ontlastingsprogramma intestinale flora vertering</i>			
kleur ontlasting faeces	licht-bruin	bruin	
Consistentie	brijig	structuur	
pH-waarde	7,4	5,8-6,8	++
Spiervezels	1,00	0,00	+
Zetmeel	0,0	0,00	
Vetzepen	1,00	0,00	+
<i>Residente flora</i>			
Escherichia coli	$1,00 * 10^{-05}$	$1,00 * 10^{06} - 1,00 * 10^{07}$	-
Enterococcus sp.	$1,00 * 10^{-04}$	$1,00 * 10^{06} - 1,00 * 10^{07}$	--
Bifidobacterium sp	$1,00 * 10^{-07}$	$1,00 * 10^{09} - 1,00 * 10^{11}$	--
Bacteroides sp.	$1,00 * 10^{-07}$	$1,00 * 10^{09} - 1,00 * 10^{11}$	--
Lactobacillus sp.	$1,00 * 10^{-06}$	$1,00 * 10^{05} - 1,00 * 10^{07}$	
<i>Transiënte flora</i>			
E. coli Biovare	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Proteus sp.	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Klebsiella sp.	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Enterobacter sp.	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Pseudomonas sp.	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Citrobacter sp.	$< 1,00 * 10^{-04}$	$< 1,00 * 10^{04}$	
Salmonella sp.	0,0	0,00	
Clostridium sp.	$< 1,00 * 10^{-05}$	$< 1,00 * 10^{05}$	
<i>Onderzoek mycologie gisten</i>			
Candida albicans	$1,00 * 10^{-04}$	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	+
Candida glabrata	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Candida krusei	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Candida famata	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Candida parapsilosis	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Candida guilliermondii	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Candida tropicalis	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Geotrichum candium	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Trichosporon cutaneum	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Rhodotorula rubra	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
andere gisten	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
<i>Schimmels</i>			
Aspergillus fumigatus	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Aspergillus niger	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Rhizomucor pusillus	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Mucor species	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Cunninghamella elegans	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Alternaria alterna	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
Aspergillus flavus	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	
andere schimmels	negatief	negatief tot $< 1,00 * 10^{03}$	

lamina propria van het slijmvlies. Het heeft, in vergelijking met het totale in het lichaam aanwezige IgA, speciale structuur met een grotere weerstand tegen aantasting van het darmslijmvlies en fungeert als een desinfecterende beschermlaag ten behoeve van de immuniteit van de mucosa.

De aanmaak van secretair IgA behoort tot de belangrijkste functies van het intestinale immuunsysteem. In de darm wordt ongeveer 60% van het totale in het lichaam aanwezige IgA door de plasmacellen in de lamina propria geproduceerd. Naar schatting wordt 90% van de immunoglobuline van een warmbloedig organisme in de buikholte aangemaakt. Aangenomen wordt dat het aantal IgA-producerende plasmacellen in het slijmvlies van een gezonde volwassene ongeveer overeenkomt met het totale aantal lymfocyten in de milt.

Terwijl de immunocompetente cellen in het darmslijmvlies overwegend sIgA aanmaken, produceren de immuuncellen van het losse bindweefsel in de buikholte (peritoneum, mesenterium, omentum) grotere hoeveelheden IgG. De vorming van sIgA vindt plaats onafhankelijk van de IgA-synthese in serum, zodat in dit opzicht geen conclusies kunnen worden getrokken uit de bepaling van het IgA in serum. *Eveneens gaat een tekort aan IgA in het serum niet noodzakelijkerwijs samen met een verlaagd sIgA in het slijmvlies.*

Onderzoeken wijzen erop dat reeds door de darmwand gepenetreerde antigenen gebonden worden door het sIgA in het gebied van de lamina propria, teruggebracht worden naar het darmlumen en hier onschadelijk worden gemaakt. Ten slotte is het sIgA op grond van zijn speciale structuur stabiel en dan IgA en wordt daardoor in het lumen niet door enzymen e.d. vernietigd. Dit kenmerk maakt dan ook dat sIgA, in tegenstelling tot het in de feces aanwezige IgA, goed bruikbaar is bij de diagnostiek omdat in hoge mate stabiele concentraties ervan faecaal worden uitgescheiden.

Hoe belangrijk in dit verband de functie van het secretair immunoglobuline A is, kan pas goed worden afgeleid uit het feit dat het dagelijks wordt aange-

maakt in een hoeveelheid van 30-100 mg/kg lichaamsgewicht en daarmee duidelijk de hoeveelheid van alle andere immunoglobulinen overtreft.

Pas vanaf de zesde levensmaand maakt het immuunsysteem zelfstandig IgA aan. Tot het vierde levensjaar is de spiegel ervan laag, hetgeen het grotere infectiegevaar in deze leeftijdsgroep kan verklaren.

Dankzij het bijzondere aanhechtingsvermogen bevindt zich secretair IgA in hoge concentraties in het secreet van de slijmvliezen. Hier fungeert het immunoglobuline als een 'beschermlaag desinfecterend middel'.

Maldigestie

Hieronder verstaat men een ontoereikende vertering (vertering) van de darminhoud door een tekort aan verteringssappen, die bijv. als gevolg van een maagresectie, een insufficiëntie van het pancreas, leveraandoeningen of een tekort aan galvocht kan optreden. Ook kan een bacteriële kolonisatie die de afbraak van galzuren of een aantasting van de spijsverteringsenzymen in het slijmvlies veroorzaakt, tot een maldigestie leiden. De meest voorkomende oorzaak van een maldigestie dient gezocht te worden in een exocriene insufficiëntie van het pancreas of een tekort aan galzuur.

In geval van een exocriene insufficiëntie van het pancreas treedt een tekort op aan vet- en eiwit-splitzende enzymen (lipase, trypsine, chymotrypsine), zodat de betreffende bestanddelen van de voeding niet meer voldoende afgebroken kunnen worden. In de darmholte bevinden zich dan vetten en eiwitten met een hoog moleculair gewicht, die niet geresorbeerd worden en zo in relatief grote hoeveelheden in de uitscheiding terechtkomen.

Op dezelfde manier ontstaat door een te geringe concentratie galzuren in de darm een ontoereikende spijsvertering. Er kan een tekort aan galzuur optreden, wanneer bij een overwoekering van de dunne darm met micro-organismen uit de flora van de dikke darm ('overgrowth syndrome') geconjugeerde galzuren door de bacteriële kolonisatieflora

worden afgebroken of wanneer door een gebrekkig functioneren van de ileum de terugresorptie van galzuur in het laatste deel van de ileum is verstoord. Het in beide gevallen veroorzaakte tekort aan galzuren resulteert in een slechts onvoldoende emulgatie van de vetstoffen in het voedsel en daarmee in een duidelijke toename van de vetconcentratie in de feces.

Voor de diagnostiek wordt gebruik gemaakt van de kwantitatieve bepaling van het pancreas-elastase 1 in feces.

Door het p-elastase 1 kwantitatief aan te tonen is het mogelijk met zekerheid een exocriene pancreasinsufficiëntie vast te stellen of uit te sluiten. Het enzym, dat in de acinuscellen van de exocriene buikspeekselklier wordt gevormd, bereikt samen met een aantal andere pancreasenzymen (amylase, lipase, trypsine) de twaalfvingerige darm. Het elastase 1 doorstaat de darmpassage onbeschadigd en kan met immunologische methoden heel goed in de feces worden aangetoond. De concentratie van het elastase 1 in de feces weerspiegelt de se-

cretoire werking van de exocriene buikspeekselklier. In tegenstelling tot de chymotrypsinebepaling (een andere bij de diagnostiek van het pancreas te gebruiken parameter), is hiervoor slechts een enkel fecesmonster nodig. Aangezien aan de vaststelling van elastase 1 geen afbreuk wordt gedaan door een substitutietherapie, is die vaststelling zeer geschikt voor de controle van het verloop van een chronische pancreasinsufficiëntie.

Wanneer de pancreasinsufficiëntie te lang onopgemerkt, c.q. onbehandeld blijft, ontwikkelen zich in toenemende mate tekorten aan voedingsstoffen, die in vrijwel alle gevallen nauwelijks beïnvloed kunnen worden door een substitutie van de betreffende elementen. Aan therapeuten, die zich in hun praktijk met de diagnostiek van micro-nutriënten bezighouden, is dit verschijnsel welbekend. Met name de vetoplosbare vitaminen, maar ook zink, worden gebonden aan de vetstoffen in de voeding en in plaats van beschikbaar te komen voor resorptie belanden zij in de uitscheiding. Juist een tekort aan zink kan een uiterst negatieve uitwerking hebben op de stofwisseling van koolhydraten en/of de gezondheidstoestand van diabetici achteruit doen gaan.

Aangezien diabetici veel vaker aan een secretoire pancreasinsufficiëntie lijden dan tot nu toe werd aangenomen (zie kader), is de bepaling van het p-elastase 1 in de feces een zinvolle en ook belangrijke onderzoeksparameter. Dit onderzoek is vooral te overwegen bij slecht ingestelde diabetici, in geval van gewichtsverlies of een plotselinge verslechtering van de bloedsuikerwaarden.

Vroegtijdige tumordiagnostiek

Met 30.000 patiënten die jaarlijks overlijden aan darmkanker staat deze vorm op de tweede plaats als soort carcinoom met fatale afloop. Bij een tijdige herkenning en behandeling is het genezingspercentage echter praktisch 100%.

Bij colorectale aandoeningen vormen endoscopie en histologie als altijd de gouden standaard bij het herkennen en classificeren van de ziektegeschiede-

Pancreassap —Als pancreassap (ca. 1,5-2 l/dag) wordt het sterk alkalische (pH 8,3-9,0) ‘buikspeeksel’ aangeduid, dat verschillende pancreasenzymen bevat, die alleen in een alkalisch milieu hun optimale werking kunnen ontplooiën. Van de sterk zure voedselbrij uit de maag en de daarvoor vrijkomende secretoire hormonen gaat een krachtige prikkel tot secretie uit, die leidt tot een grotere afgifte van pancreassap. Endo- en exocriene storingen in het functioneren van het pancreas treden vaak naast elkaar op. Bij bijna de helft van alle diabetici kan worden uitgegaan van een excretoire pancreasinsufficiëntie, terwijl ca. 20-40% van alle patiënten met een chronische pancreatitis een secundaire diabetes mellitus ontwikkelen.

nis. Laboratoriumanalyses hebben tot nu toe slechts met een gering onderscheidend vermogen bijgedragen aan de opsporing van tumoren en ontstekingsaandoeningen in de darmen. Inmiddels zijn er twee onderzoeksmethoden beschikbaar, die vroegtijdig een maligne ontwikkeling kunnen aantonen:

1 – de M2-PK proliferatietest voor tumoren op basis van feces

Een tumor M2-PK-test uitgevoerd met het fecesmonster van de patiënten maakte het mogelijk ca. 85% van alle colorectale carcinomen (bloedend en niet-bloedend) te herkennen. De tumor M2-PK (tumor-specifieke pyruvaatkinase) wordt door middel van monoclonale antilichamen in de feces opgespoord, het sleutelenzym van de tumor zelf wordt dus gemeten. Door de meting van het M2-PK in de ontlasting worden met name colorectale tumoren opgespoord. Echter zelden treden deze verhoogde waarden op bij andere maligne gastro-intestinale aandoeningen zoals slokdarm-, maag-, pancreas- en galwegencarcinomen. Acute of chronische met ontstekingsprocessen gepaard gaande aandoeningen in het maag/darmsysteem kunnen ook voor

een sterke celproliferatie zorgen en zo de M2-PK-waarden verhogen. Bij deze processen (denk aan de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) dient verdere differentiaaldiagnose uitsluitel te geven, ook omdat deze aandoeningen op zich een verhoogd risico op colorectale carcinomen meebrengen.

2 – Calprotectine in de feces

Met de bepaling van calprotectine in de feces staat ons een parameter ter beschikking, waarvan de betrouwbare indicatorfunctie voor de infectieuze activiteit bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn onderbouwd is met een reeks van publicaties. De eerste ervaringen tonen reeds aan, dat bij tumoren van de dikke darm en poliepen met een diameter van meer dan 10 mm verhoogde calprotectinespiegels gevonden worden.

Daarmee is calprotectine een methode die de doeltreffendheid van de coloscopie benadert, en die de belasting van de patiënt door invasieve ingrepen vermindert.

Bij ontstekingen en tumorachtige veranderingen in het darmweefsel komen door de verstoring van de barrièrefunctie van het slijmvlies grotere hoeveelheden granulocyten in de darmholte terecht. Een ge-

Virulente factoren	
Coagulase	Inactiveert de door de mens geproduceerde eiwitten, waaronder de bacteriëndodende lysozym en immunoglobuline.
Gelatinase	Tast de structuurproteïnen aan, waardoor een groter risico bestaat voor translocatie met pathogenen, zoals bijv. bij het Leaky Gut Syndrome.
Hemolyse	Valt erythrocyten aan, waardoor na translocatie verschillende fasen van verminderd functioneren kunnen ontstaan.
Katalase	Inactiveert het antibacterieel werkzame H ₂ O ₂ , waardoor ongewenste bacteriën in staat zijn het immuunsysteem te overwinnen
Urease	Ureum wordt afgebroken waardoor ammoniak en carbonaat vrijkomen; hierdoor kunnen bacteriën de vorming van zuren verdragen (bijv. <i>Helicobacter pylori</i>). Door de productie van ammoniak wordt de stofwisseling in de lever belast.

volg is dat calprotectine uit de granulocyten vrijkomt en daardoor meetbaar is. Calprotectine is in hoge mate resistent tegen proteolyse en is daardoor gedurende langere tijd stabiel in de feces. *Het is aan te bevelen voorzichtigheidshalve eerst de M2-PK-fecetest voor de proliferatie van tumoren uit te voeren. Deze kan dan voor nog meer duidelijkheid worden aangevuld met een calprotectine-test van de feces.*

Parasitologie

Parasieten komen over de gehele wereld voor. In tegenstelling tot wat algemeen wordt aangenomen, dat parasieten een probleem van de warme landen vormen, moet vastgesteld worden dat ook in de Midden- en Noord-Europese gebieden de klinische relevantie van met name de darmprotozoën is toegenomen. Veel chronische aandoeningen kunnen door deze eencellige organismen bevorderd worden c.q. het genezingsproces ervan kan worden belemmerd.

De diagnostiek kan met behulp van microscopische en immunologische methoden plaatsvinden.

Niettemin moet worden vastgesteld, dat een ‘parasieten-hysterie’ rond de oorzaak van de meeste ziektegevallen net zo onverstandig is als de tien jaar geleden ontstane ‘candida-hysterie’. Want zoals al eerder gesteld, dient steeds de complete flora evenals de immuniteitstoestand van de patiënt te worden beoordeeld. Een verzwakte darmbarrière en de hiermee verbonden aantasting van de immuniteit kan ertoe leiden dat darmprotozoën gevaarlijk worden voor het menselijk organisme. Bij het vermoeden van een belasting met darmprotozoën dient deze nader onderzocht te worden.

Virulente factoren

Constateringen m.b.t. de darmflora weerspiegelen, samen met de beoordeling van de pH-waarden van de feces en de parameterwaarden van de spijsvertering, de actuele toestand van de intestinale micro-ecologie. In hoeverre de intestinale micro-ecologie zich in een gezonde evenwichtstoestand

bevindt, kan hiermee echter niet met zekerheid worden vastgesteld.

Met name bij recidiverende en chronische aandoeningen is, om de hoofdlijnen van een gedifferentieerde therapie te kunnen opstellen, een beoordeling van de stofwisselingseigenschappen van de darmflora noodzakelijk.

Virulente factoren vormen hierbij *biomarkers* die door de darmflora als geheel geproduceerd worden wanneer katabole processen en het immuunsysteem-ondergravende stofwisselingsprocessen de overhand hebben, en er een functionele dysbiose wordt aangetroffen.

Aan de hand van de in Tabel 4 toegelichte biomarkers ‘virulente factoren’ kan, onafhankelijk van de eigenlijke bevindingen aangaande de darmflora, vastgesteld worden of de intestinale micro-ecologie van de patiënt zich in een gezonde of een dysbiotische situatie bevindt. Hierop afgestemd kunnen dan doelgericht modulatorische therapieën voor de immuniteitstoestand worden ingezet. Vermeden dient te worden om in het algemeen probiotica in te zetten vanuit de hoop dat ‘deze wel zullen helpen’, want meten is weten!

Invloed op andere slijmvliezen

De slijmvliezen in het lichaam zijn immunologisch met elkaar verbonden en kunnen zo met elkaar communiceren. Het geheel van deze nauw met elkaar samenhangende afweersystemen van de slijmvliezen wordt daarom ook wel als MALT (= mucosa associated lymphoid tissue) aangeduid. Dit is van grote therapeutische betekenis en verklaart waarom orale therapieën, die het darm-geassocieerde immuunsysteem moduleren, een uitermate doeltreffende therapeutische invloed tonen op andere slijmvliezen. Zo kunnen bijv. recidiverende luchtweg-, urineweg- en vaginale infecties via de orale toediening van gedode micro-organismen, die deze slijmvliezen aantasten, behandeld worden. Duidelijk geformuleerd: ‘Zonder modulatie van het GALT kunnen ook andere slijmvliezen (MALT) niet genezen’.

Zoals in Figuur 2 is weergegeven, worden de navolgende slijmvliezen immunologisch vanuit de darm verzorgd:

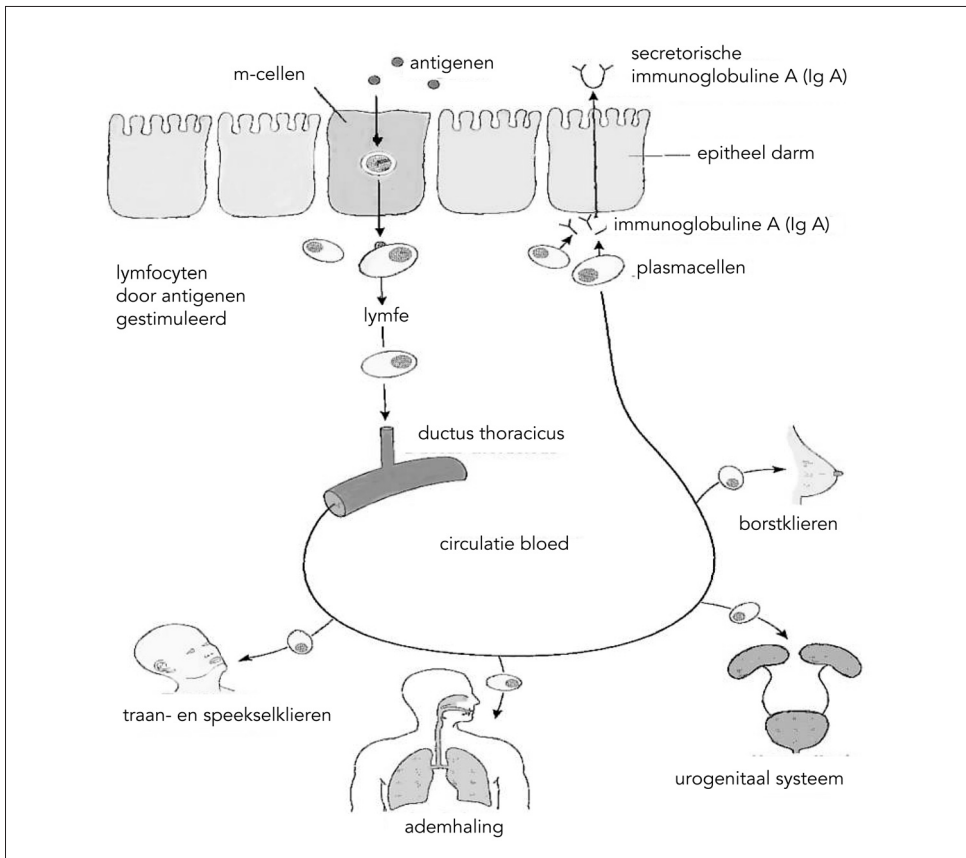
- bronchiale slijmvlies
- slijmvlies van mond- en neusholte
- traanklieren, conjunctivale zak
- vaginale slijmvlies
- vaginale- en blaasslijmvlies
- vrouwelijke melkklieren.

Literatuur

- Beckmann, G; Ruffer, A (2000) *Mikrobiologie des Darmes*, Hannover, Schlütersche

- Berhardt, H (1996) *Persönliche Einschätzung im Rahmen eines Expertengesprächs der Reihe 'Forum Gastroenterologie'*
- Bühner, SH (1997) Die intestinale Barriere: eine Funktion der intestinalen Immunabwehr, In: *Aspekte im Gespräch – Extrakta aus Wissenschaft und Klinik*, Biotest Pharma GmbH, Dreieich
- Drasar, BS; Hill, MJ (1974) *Human intestinal flora*, Academic press, London, New York, San Francisco, p.103
- Evaldson, G; Heimdahl, K; Karger, L; Nord, CE (1982) The normal human anaerobic microflora, *J. Infect. Dis. Suppl.*, 35, 9

Figuur 2



- Herget, H; Herget, HF (1994) *Das intestinale Immunsystem und seine Stimulation durch Symbioselenkung*, Pascoe, Gießen
- Werthmann, K (1994) Die chronische Infektanfälligkeit des Kindes, *Erfahrungsheilkunde*, 3, Haug-Verlag: Heidelberg
- Koch, K (1995) Antibiotika-Schaden für die Darmflora, *Erfahrungsheilkunde*, 3a, Haug-Verlag: Heidelberg
- Martin, M (2000) *Gastroenterologische Aspekte der Naturheilkunde*, Köln, Reglin
- Ohlenschläger, G (1994) *Referat anlässlich der medizinische Woche, Baden-Baden, 1994*, Erfahrungsheilkunde, 10a
- Schuler, R; Schuler, A *Physiologie und Pathologie der Intestinalflora*

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

> **Samenvatting**

De darm – centrum voor regulatie van welzijn

De darm regelt in grote mate ons welbevinden: de stoffen die worden opgenomen, en de manier waarop ze worden verteerd, worden in de darm bepaald. De moleculen die daardoor circuleren in ons lichaam bepalen hoe wij ons voelen. In de darm verzorgt de immuunfunctie (GALT en MALT) ons contact met onze omgeving. Dit regulatiesysteem moet daarbij leren omgaan met lichaamsvreemde stof-

fen, en stoffen die door de mens werden geproduceerd, naast de traditionele bekende pathogene kolonisaties door microben of parasieten. Faeces-onderzoek, met onder meer screening op immunoglobulinen IgA uit de faeces, helpt om vroeg-diagnostiek te doen op pancreas-insufficiëntie of darmtumoren.

> **Summary**

The gut – centre for regulating well-being

The gut is decisive for the way we feel: it determines what we digest and how. It takes in the molecules that circulate in our body, which determine the way we feel. The GALT and MALT aspects of the immune system therein determine our contact with our context. This system regulates how we interact

with alien substances, such as man-made molecules, as well as the traditional pathogenic microbes and parasites. Laboratory research on faeces now includes screening tests on IgA which allow for early-diagnosis for pancreas insufficiency and tumours of the gut.

Key words

gut ■ immune system ■ IgA screening
■ GALT ■ MALT

Bron

RP Vitamino Analytic is specialiseert in het uitvoeren van ontlastingsanalyses die gedetailleerde kennis over de toestand van de micro-ecologie van de darm opleveren en de algemene vertering en de kwaliteit van het lokale immuunsysteem. De conclusies hieruit maken therapeutische beslissingen mo-

gelijk gebaseerd de gemeten microbiële status in de darm Verder worden multi-elementanalyses uit het specimen haar uitgevoerd en complementaire bloedanalyses. ‘Meten is weten’.

Info betreffende een cursus faecaal-onderzoek:

www.rp-vitamino.com