

De relatie tussen Darmziekten en Autisme:

De darm, zijn flora en het brein:

interview met prof. dr. Huub Savelkoul, immunoloog. Onderwerp: de relatie tussen darmziekten en autisme.

Introductie

Waarom leidt een haperend immuunsysteem zo vaak tot ernstige ziekten? Als je de basis van dat verschijnsel begrijpt kun je op een rationele en slimme manier nieuwe strategieën ontwikkelen om deze verkeerde programmering op te heffen en zo de ziekte bestrijden. Immunoloog Huub Savelkoul zoekt daarvoor naar toepassingen via de voeding, meer dan via vaccinatie. Mede dankzij de wereldwijde naam en faam van Wageningen slaagt Savelkoul erin om verschillende disciplines en expertises aan elkaar vast te knopen; alfa-, bèta- én gammawetenschappers. Hij is ervan overtuigd dat uit deze, soms weinig voor de hand liggende, samenwerking verrassende nieuwe inzichten kunnen ontstaan. Daarom ook richtte hij het Allergie Consortium Wageningen (ACW) op. Met dat éne doel: iets te ontwarren van het ongelooflijk complexe samenspel tussen de buitenwereld, de binnenwereld, het afweersysteem en de gezondheid van de mens. Omdat fouten in het immuunsysteem – zoals dat van de darm – betrokken lijken bij verstoringen in de hersenen interesseert Savelkoul zich vooral voor de relatie tussen de darm, de darmflora en het brein.

Hoe de darm de geest kan bevriezen

De briljante arts-schrijver Oliver Sachs zou het ongetwijfeld in drie, prachtig allitererende, woorden vatten: de relatie tussen de miljardenbevolking van onze darmen, het complexe immuunsysteem dat ermee verknoopt is en de mentale gezondheid van hun eigenaar. Professor Huub Savelkoul lukt het – wél heel nuchter – in vier woorden: Verstoorde darmflora en autisme. De titel ook van een pleidooi voor onderzoek én het inzetten van probiotica.

De gang van het Wageningse universiteitsgebouw Zodiac hangt vol posters van vissen en vis kweek-experimenten. Achter een van de deuren op deze gang heeft professor Huub Savelkoul zijn kamer. Savelkoul is hoogleraar celbiologie en immunologie. Zijn interesse gaat niet speciaal uit naar vissen; het afweersysteem van vissen is min of meer vanzelf de grote deskundigheid van dit 'departement' geworden. Nee, de prof is gefascineerd door het raakvlak van immuniteit en gezondheid bij mens en dier. Hij wil begrijpen hoe een verkeerd functionerend immuunsysteem bijdraagt tot een verhoogde gevoeligheid voor de ontwikkeling van ziekten. Savelkoul's grootste actuele uitdaging is de relatie tussen darmziekten en autisme te helpen ontrafelen.

Mysterieuze ziekte

Hij legt een dun hangmapje op zijn bureau. "Dit is alles wat ik bij elkaar heb kunnen schrapen over onderzoek waarin het verband tussen darmziekten en autisme meer

of minder aandacht krijgt. Er bestaan 121 vaktijdschriften immunologie en vrijwel nergens is er onderzoek naar die relatie te vinden. Dat is toch ongelooflijk?!”

Ja, dat is ongelooflijk. Want wat ouders van autistische kinderen al heel lang heel goed uit de harde praktijk weten is ook in wetenschappelijk cijfermateriaal wel terug te vinden: autistische kinderen vertonen een scala aan afwijkingen in hun biologische systemen, waaronder darmziekten. Bijvoorbeeld het Leaky Gut Syndrom, waarbij onvoldoende afgebroken eiwitdelen door de darmwand heen in het bloed lekken. Ze kunnen de bloed-hersenbarrière passeren en in de hersenen schade aanrichten omdat ze grote gelijkenis vertonen met boodschappermoleculen. Het is één verklaring voor de afwijkende mentale toestand van een autist. Want het is ook slechts één van de vele factoren die tot de typische verschijnselen van autisme leiden, zo benadrukt Savelkoul. “Mankementen in het nauw verbonden immuunsysteem, in het neurale systeem, het metabolisme en de leverfunctie zijn medeverantwoordelijk.”

Hij schetst een schemaatje op een notitieblok: “Aan de basis van deze mysterieuze ziekte staan genetische defecten. Je kunt er vijf, zeven, twaalf, twintig hebben die riskant zijn in verband met autisme. Maar alleen een bepaalde combinatie van defecten lokt een van de kenmerken van autisme uit. Er zijn tal van combinaties van defecten mogelijk en er is ook een hele reeks kenmerken van autisme. Bijna elke autist heeft een uniek ‘bundeltje’. Dat maakt het zo moeilijk om deze aandoening te begrijpen.”

Gouden driehoek

Toch is dat wat Savelkoul wil. En dan interesseren hem in het bijzonder afwijkingen in het immuunsysteem én de darmfunctie. “Dat is de Gouden Driehoek: afweer-darm-brein.” Er zijn tientallen immuunsysteem gerelateerde ziekten, dus Savelkoul’s potentiële onderzoeksterrein is bijna grenzeloos. Waarom koos hij dan autisme? Het was een beetje onontkoombaar en een beetje toevallig.

“Wageningen heeft een grote naam op het gebied van kennis over voeding. Mijn vakgebied is immunologie. De verbindende factor is allergie. En allergie is een bekend aspect van autisme. Je leest vaak dat dat zo is, maar je vindt vrijwel niks over de aard van die relatie. Dat intrigeert me. Komt nog bij dat er goed onderzoek bestaat naar de betekenis van probiotica in dit verband. Als moeders tijdens de zwangerschap probiotica slikken en hun baby’s krijgen die ook in de eerste levensmaanden, dan is de kans op een allergie bij die baby half zo groot als anders. Het moet nog verder worden onderbouwd maar als het waar is ligt daar een kans.”

Savelkoul heeft de nacht vóór ons gesprek juist een hoofdstuk afgerond over probiotica en allergie bij kinderen voor het werkboek Kinderallergologie. Wat hij leerde over probiotica zette hem óók aan het denken over therapie voor autisten. “We begrijpen de ziekte nog niet, maar we kunnen wel alvast symptomen proberen te verlichten. Probiotica zijn een interessante optie omdat ze verstoringen van het immuunsysteem kunnen corrigeren, zónder bijwerkingen. Het is nog niet goed bewezen en de commerciële belangen zijn groot maar juist daarom dient er meer en goed onderzoek naar dit vermogen van probiotica te gebeuren. Wat jammer is het dan dat zoiets vanwege de noodzakelijke financiering maar langzaam en kleinschalig

van de grond komt, terwijl intussen steeds meer patiënten rondlopen die het verdienen dat ze adequaat worden geholpen. Dat is een trieste constatering.”

Of probiotica bij autisme werken zoals Savelkoul verwacht, dat zal met onderzoek hard gemaakt moeten worden. En dat onderzoek wil hij dus. Maar om nog een andere reden ook: uit klinisch onderzoek zou wel eens een setje parameters voor autisme vastgesteld kunnen worden. “In zo’n onderzoek passen we diverse vormen van therapie toe. We meten heel goed wat de resultaten zijn, maar we houden intussen ook allerlei waarden – bijvoorbeeld bloedspiegels – bij. Aan het eind van het onderzoek moet je dan kunnen zien dat bepaalde waarden een betrouwbare indicatie vormen voor het ontwikkelen van autisme.”

Eenvoudige test

Aan een dergelijke test is minstens zo’n grote behoefte als aan nieuwe vormen van therapie. “Het verraderlijke van deze ziekte is immers dat kinderen tot de leeftijd van anderhalf jaar een volstrekt normale ontwikkeling lijken door te maken. Pas daarna verliezen ze terrein op leeftijdgenoten; ze blijven achter in lichamelijke ontwikkeling, lopen taalachterstand op, vertonen een lage spierspanning, worden stil en in zichzelf gekeerd, verliezen oogcontact. Als je het beeld eenmaal herkent loop je al een stuk achter de feiten aan. Je zou zo graag eerder met een ondersteunende therapie beginnen.”

Het liefst zou Savelkoul een dipstick ontwikkelen; een eenvoudige urine- of bloedtest. Dat is vooralsnog weinig realistisch. Het ziektebeeld is er ook te complex en gevarieerd voor. Maar gericht onderzoek zou heel goed dat verlangde setje parameters kunnen opleveren. Een bepaalde combinatie van allergieën bijvoorbeeld zou een indicatie kunnen zijn voor autisme. “Als je zo iets vindt, dan kun je eerder met therapie beginnen, waarschijnlijk ook betere therapieën ontwikkelen én je hebt tegelijk een instrument om het effect van de therapie te meten.”

Tot nu zijn alle therapieën gericht op verlichting van de symptomen. Dat klinkt tamelijk hulpeloos, maar Savelkoul denkt daar anders over: “Kijk eens rond op internet, op de gewone publieke sites, niet de medisch-wetenschappelijke. Elke keer weer stuit je op verhalen van ouders die melden dat een dieet soms kleine wonderen doet. Vooral het weglaten van gluten en caseïne. Maar ook het toevoegen van probiotica. Zelfs al heeft niet meer dan 20% van de ouders er wat aan; het is al onze aandacht waard. Heel veel mensen met een autistisch kind zijn de wanhoop nabij. De wetenschap moet iets doen met deze ervaringen. Maar de moderne immunologie is nog niet losgelaten op het verband tussen darmen en immuunsysteem enerzijds en autisme anderzijds.”

Multidisciplinaire aanpak

Dat moet gaan veranderen, zo heeft Savelkoul zich voorgenomen. Hem staat een onderzoek voor ogen bij heel jonge kinderen waarvan de helft gesensibiliseerd is voor berkenpollen. Onder welke omstandigheden gaan die een allergie ontwikkelen? En wie van deze kinderen wordt autistisch? Wat hebben die gemeen aan afwijkingen, ontwikkeling, milieu en therapie? Een razend lastig onderzoek, want

geen twee kinderen zullen volledig vergelijkbaar zijn, dus hoe hard zijn de conclusies dan aan het eind van het onderzoek?

Savelkoul leunt achterover, voor het eerst in het gesprek; “Dat is inderdaad een probleem. De onderzoeksgroep is per definitie zó heterogeen dat je er heel slecht de criteria van evidence based medicine op los kunt laten. Maar je ziet allergie zó vaak bij autisten en die allergie moet iets met voeding te maken hebben. Het is gewoon een van de heel weinige mogelijkheden om meer te leren over autisme. En over een effectievere behandeling.”

Die aanpak past helemaal in het beleid van het Allergie Consortium Wageningen. Het is een kenniscentrum, twee jaar geleden door Savelkoul opgericht, dat met een multidisciplinaire benadering meer grip op het fenomeen allergie wil krijgen, maar vooral ook effectieve behandelmethode wil ontwerpen. Savelkoul is ervan overtuigd dat dat alleen maar lukt als je experts uit zowel alfa-, bèta- als gammawetenschappen bij elkaar zet. “En in elk van die richtingen zijn we hier in Wageningen gespecialiseerd; biologie op cel, plant of dier gericht, sociale wetenschap en voedingswetenschap.”

Overdreven reacties van helpercellen

Krap 25 jaar geleden hield Huub Savelkoul zich hier al op met een van die biologische deelgebiedjes. Hij onderzocht, en promoveerde op, de geheimen van de IgE-regulatie in de muis. Dat systeem speelt een belangrijke rol bij allergie. De jonge doctorandus wist het niet, maar vanaf dat moment zou zijn leven voorgoed met het verschijnsel allergie verbonden zijn.

Hij liep een Amerikaanse wetenschapper tegen het lijf die zich bezig hield met een nieuw gebied: dat van de cytokines. Toen de Amerikaan ontdekte dat Savelkoul testmodellen had ontwikkeld waar hijzelf dringend om verlegen zat, was er snel een afspraak gemaakt. Huub Savelkoul ging twee jaar in de VS werken en hij publiceerde er onderzoek naar de relatie tussen interleukine-4, B-cellen en sensibilisatie. Hij kwam naar Nederland om op het onderwerp te promoveren, vertrok opnieuw voor twee jaar naar de States en nam dan een post als hoofddocent bij de Erasmus Universiteit in Rotterdam aan. Daar stortte hij zich op de studie naar de ontwikkeling van allergie bij baby's. “Het afweersysteem bij kinderen tot anderhalf jaar is nog niet uitgebalanceerd. In die fase kun je als onderzoeker veel leren over de immuun regulatie.”

Bijvoorbeeld dat in de eerste twee levensjaren van een kind het type darmflora komt vast te liggen. Dat kan van de ene tot de andere mens behoorlijk verschillen, wat niet betekent dat daardoor de een gezonder is dan de ander. Maar omdat de darmflora van grote invloed is op de balans tussen T-helpercellen (Th1 en Th2) die op hun beurt een prominente rol hebben in de afweer, is de kwaliteit van de flora natuurlijk van groot belang. Allergieën gaan gepaard met overdreven Th2-reacties. “Het heeft er alle schijn van,” zegt Savelkoul, “dat een verstoord regulatienetwerk van het immuunsysteem tot ziektebeelden als allergie leidt.”

Lekker-vies-hypothese

Alles wat we kunnen leren over het ondersteunen van een gezonde ontwikkeling van de darmflora bij heel jonge kinderen is dus – op zijn minst in theorie – gunstig voor het verkleinen van het risico op het ontwikkelen van allergie. Opmerkelijk genoeg betekent ‘risico’s verkleinen’ soms ook ‘risico’s nemen’. Wie de naam van Savelkoul op een zoekmachine intypt stuit beslist op teksten uit de discussie rond de hygiënehypothese. Kort door de bocht: kinderen die vaker niet-bedreigende infecties oplopen of die vaak met (landbouw)huisdieren in contact zijn, schijnen een sterkere afweer te hebben ontwikkeld. Omgekeerd lijken vaccinaties en antibioticagebruik een optimale afweer te verzwakken.

Savelkoul gaat deels mee in de hypothese, maar hij vindt dat je er niet te ver in moet gaan. “We moeten geen smeerpotsen worden; laten we niet vergeten dat we met een goede hygiëne kindersterfte tot een minimum hebben teruggebracht.”

Op een boekenplank achter zijn rug staat een grote koffiebeker met de tekst ‘Voor de liefste papa van de Hoeksche Waard’. Van een van zijn kinderen gekregen en een herinnering aan de tijd dat hij nog in Rotterdam werkte en er vlakbij woonde. “Nooit gedacht dat ik terug zou komen in Wageningen.” Maar op 1 september 2000 werd hij er benoemd tot hoogleraar celbiologie en immunologie. “Als ik mijn opdracht maar breed mag interpreteren,” had hij als voorwaarde gesteld. Jazeker, dat mocht. En daarom houdt hij zich niet bezig met muizen, maar met allergie in de breedste zin, werkt hij samen met sociologen en psychologen, verdiept hij zich verder in voeding en zelfs voedingssupplementen.

“Ik vind dat je in principe alles wat je nodig hebt met de voeding binnen moet krijgen. Maar soms is suppletie heel zinnig. Zoals probiotica bij verstoringen van het immuunsysteem. Of omega-3 vetzuren bij bijvoorbeeld neurale aandoeningen.”

Savelkoul heeft – als zo vele ouders – een kind met ADHD. Ritalin hielp redelijk goed, maar de vader was niet gerust op de bijwerkingen. “We zijn, in zorgvuldig overleg, overgeschakeld op visolie-capsules. Dat gaat fantastisch. Het was misschien zo verkeerd nog niet, die afschuwelijke lepel levertraan van vroeger.”