

Moderne kwalen

Twee van mijn vaders zussen zijn voor mij altijd onbekenden gebleven. In het plaatsje waar zij aan het begin van de vorige eeuw werden geboren, hebben zij hun tweede verjaardag nooit gehaald. Ze hadden hoge koorts en misschien nog het een en ander. Ze waren er zo beroerd aan toe dat mijn opa in het gebedshuis bij beiden hun namen liet veranderen om de engel des doods om de tuin te leiden. Het haalde niets uit.

In 1850 overleed een kwart van de Amerikaanse baby's voor haar of zijn eerste verjaardag. Dodelijke epidemieën hielden huis in de dichtbevolkte steden, waar mensen hutjemutje in donkere, smerige, bedompte vertrekken zonder stromend water woonden. Tot de kwalen waarmee iedereen bekend was, behoorden aandoeningen als cholera, longontsteking, roodvonk, difterie, kinkhoest, tuberculose en pokken.

Vandaag de dag overlijden in de Verenigde Staten gemiddeld nog maar zes op de duizend kinderen voor hun eerste verjaardag: een opmerkelijke vooruitgang. De afgelopen anderhalve eeuw zijn de volkeren in de ontwikkelde landen steeds gezonder geworden.¹ Dat kan worden toegeschreven aan riolering, rattenbestrijding, schoon drinkwater, gepasteuriseerde melk, kindervaccinaties en moderne medische methodes zoals narcose, maar natuurlijk ook aan de sinds bijna zeventig jaar bestaande antibiotica.

Tegenwoordig groeien kinderen op zonder de misvormde botten door een gebrek aan vitamine D en zonder 'troebele' si-

nussen ontstaan door infecties. Bijna alle vrouwen overleven hun bevalling. Tachtigjarigen die in het verleden tot een plek op hun veranda waren veroordeeld, meppen nu vrolijk tennisballen in het rond, vaak met behulp van een kunstheup.

Niettemin is er de laatste decennia ondanks al deze medische vooruitgang iets radicaal misgelopen. Het lijkt erop dat we aan steeds meer aandoeningen zijn gaan lijden. Elke dag is er weer een in het nieuws. We gaan gebukt onder een geheimzinnige verzameling 'moderne kwalen', zoals obesitas, kinderdiabetes, astma, hooikoorts, voedselallergie, oesofagale reflux, kanker, coeliakie, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, autisme en eczeem. Zeer waarschijnlijk kamp jij, een familielid of een bekende met een van deze aandoeningen. In tegenstelling tot het merendeel van de dodelijke kwalen uit het verleden, die relatief snel en hard toesloegen, betreft dit chronische ziektes die gedurende tientallen jaren steeds meer afbreuk doen aan de kwaliteit van het leven.

De duidelijkst aanwezige van deze kwalen is obesitas, die wordt gedefinieerd aan de hand van de queteletindex of de body mass index (BMI). De BMI koppelt iemands lengte aan zijn gewicht. Van een persoon met een gezond gewicht ligt de BMI tussen de 20 en de 25. Wie een BMI tussen de 25 en 30 heeft, kampt met overgewicht. Iedereen met een BMI boven de 30 geldt als obees. Barack Obama heeft een BMI van ongeveer 23. De BMI van het merendeel van de Amerikaanse presidenten lag onder de 27. Een uitzondering was William Howard Taft, die ooit vastgeklemd zat in de badkuip van het Witte Huis. Zijn BMI bedroeg 42.

In 1990 gold ongeveer 12 procent van de Amerikanen als obees. In 2010 was dit gestegen naar meer dan 30 procent. Wie in een luchthaventerminal, in de supermarkt of het winkelcentrum om zich heen kijkt, kan zelf zijn conclusies trekken. De obesitasepidemie is een wereldwijd probleem. Volgens de Wereldge-

zondheidsorganisatie (w h o) kampten in 2008 anderhalf miljard volwassenen met overgewicht. Van hen werden ruim tweehonderd miljoen mannen en bijna driehonderd miljoen vrouwen als obees aangemerkt. Velen wonen in ontwikkelingslanden die we eerder met honger associëren dan met zich overeten.

Dit zijn schokkende cijfers. Het werkelijk schrikbarende feit is echter dat deze wereldwijde toename van het lichaamsgewicht niet gedurende een paar eeuwen heeft plaatsgevonden, maar in slechts twintig jaar. Niettemin is vet- en suikerrijk voedsel, dat zo vaak de schuld krijgt van al deze extra kilo's, al veel langer dan twintig jaar overal verkrijgbaar (in elk geval in de ontwikkelde landen) en ook zijn niet alle nieuwe generaties met overgewicht in de derde wereld plotseling overgestapt op Amerikaans fast-food. Uit epidemiologische onderzoeken is gebleken dat de consumptie van calorierijk voedsel onvoldoende verklaring is voor de wereldwijde toename van obesitas en de regionale verdeling ervan, hoewel fastfood die natuurlijk ook niet tegengaat.²

Tegelijkertijd is vastgesteld dat het aantal personen in de geïndustrialiseerde wereld dat aan de auto-immuunvariant van diabetes lijdt (juvenile diabetes ofwel diabetes type-1, die in de kindertijd begint en waartegen insuline-injecties nodig zijn), elke twintig jaar verdubbelt. In Finland, waar dit nauwgezet wordt bijgehouden, is sprake van een toename van 550 procent van diabetes type-1 sinds 1950.³ Deze stijging komt niet voort uit het feit dat de aandoening sneller wordt onderkend. Voordat in de jaren twintig van de vorige eeuw insuline werd ontdekt, was diabetes altijd dodelijk. Tegenwoordig overleeft het merendeel van de kinderen bij de juiste behandeling ervan. De ziekte is dezelfde gebleven, maar iets in ons is veranderd. Diabetes type-1 slaat ook op steeds jongere leeftijd toe. In het verleden werd de diagnose op een leeftijd van gemiddeld negen gesteld. Nu ligt dat rond de zes jaar. Sommige kinderen worden al op hun derde diabetespatiënt.

De recente toename van astma – een chronische ontsteking van de luchtwegen – is even schrikbarend. In 2009 leed één op de twaalf inwoners van de Verenigde Staten (8 procent van de hele bevolking ofwel ongeveer 25 miljoen mensen) aan astma, waar dat tien jaar eerder nog één op de veertien was. Van alle Amerikaanse kinderen kampt 10 procent met een piepende ademhaling, ademtekort, benauwdheid en hoesten. Zwarte kinderen hebben er de meeste last van: van hen lijdt één op de zes aan astma. Hun aantal is tussen 2001 en 2009 met 50 procent toegenomen. De aandoening neemt echter toe binnen alle bevolkingsgroepen en alle sociale geledingen. De percentages verschilden van meet af aan per bevolkingsgroep, maar overal is een stijging te constateren.

Astma wordt vaak in gang gezet door iets in de directe omgeving, zoals tabaksrook, schimmels, luchtvervuiling, uitwerpselen van kakkerlakken, verkoudheid of griep. Astmatici die een aanval hebben, krijgen bijna geen lucht meer. Als ze niet snel medicijnen krijgen, moeten ze onmiddellijk naar de spoedeisende hulp. Zelfs met de beste medische hulp kunnen ze erdoor overlijden, zoals de zoon van een collega-arts overkwam. De ziekte spaart niets of niemand.

Ook voedselallergie steekt overal de kop op. Dertig jaar geleden kwam pinda-allergie nauwelijks voor, maar wie nu een Amerikaanse voorschool bezoekt, ziet overal briefjes hangen met de tekst NOTENVRIJE ZONE. Steeds meer kinderen vertonen immuniteitsreacties op eiwitten in ons voedsel, en dan niet alleen in noten, maar ook in melk, eieren, soja, vis en fruit. Je kunt het zo gek niet bedenken of iemand is er allergisch voor. Coeliakie ofwel intolerantie voor gluten, het belangrijkste eiwit in tarwemeel, tiert welig. 10 procent van de kinderen heeft last van hooikoorts. Eczeem, een chronische huidontsteking, treft meer dan 15 procent van de Amerikaanse kinderen en 2 procent van de volwassenen. In geïndustrialiseerde landen is de afgelo-

pen dertig jaar het aantal kinderen met eczeem verdrievoudigd.

Al deze kwalen bij elkaar wekken de indruk dat onze kinderen in een nooit eerder vertoonde mate met immuniteitsproblemen kampen en met aandoeningen zoals autisme, die zeer veel besproken en bediscussieerde moderne kwaal waarnaar mijn laboratorium onderzoek verricht. Volwassenen ontsnappen evenmin aan deze kwalen. Overal om ons heen neemt ook het aantal gevallen toe van IBD (*inflammatory bowel disease* ofwel inflammatoire darmziekte), waartoe de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa behoren.

Toen ik nog geneeskunde studeerde, was oesofagale reflux, de oorzaak van brandend maagzuur, een ongewoon verschijnsel. Maar de mate waarin deze aandoening voorkomt, is de voorbije veertig jaar explosief gestegen. De slokdarmkanker waartoe brandend maagzuur leidt, is de snelst toenemende kanker in de Verenigde Staten en in elk ander land waar dat wordt bijgehouden. Vooral blanke mannen worden erdoor getroffen.

Waardoor verspreiden al deze ziektes zich zo snel en bovendien tegelijkertijd in de hele westerse wereld en komen ze ook steeds vaker voor in de ontwikkelingslanden naarmate die meer westerse? Is dat louter toeval? Hebben al die moderne kwalen een afzonderlijke oorzaak? Dat lijkt niet waarschijnlijk.

Is er dan misschien één onderliggende oorzaak dat al die gelijktijdige toenames in gang zet? Eén enkele oorzaak is makkelijker te bevatten en heeft de charme van de eenvoud. Maar welke oorzaak is zo veelomvattend dat zij leidt tot zowel astma, obesitas, oesofagale reflux en juveniele diabetes als tot voedselallergieën en nog zoveel meer? Een overdaad aan calorieën verklaart obesitas, maar niet astma. Veel kinderen die aan astma lijden, zijn juist mager. Luchtvervuiling kan astma verklaren, maar geen voedselallergie. Er zijn vele theorieën aangedragen ter verklaring van al deze kwalen afzonderlijk: je wordt dik door slaapttekort;

autisme is het gevolg van vaccinaties; genetisch gemodificeerde graansoorten zijn schadelijk voor het menselijk darmstelsel enzovoort.

De populairste verklaring voor de toename van ziektes bij kinderen betreft de zogeheten hygiënehypothese. Het idee daarbij is dat alle moderne kwalen optreden doordat we onze leefomgeving te schoon hebben gemaakt. Zodoende is het immuunsysteem van onze kinderen in slaap gesust en reageert het nu op elk vals alarm en allerlei onbetekenende signalen. Vandaag de dag proberen veel ouders het immuunsysteem van hun kinderen een impuls te geven door ze bloot te stellen aan huisdieren, aan vee en het boerderijleven. Maar de beste methode is ze modder laten eten.

Ik denk hier anders over. Naar mijn idee zijn zulke confrontaties nauwelijks van invloed op onze gezondheid. De microbes in modder zijn aangepast aan hun omgeving, niet aan ons. De microbes in huisdieren en vee staan nagenoeg helemaal los van de evolutie van de mens. De hygiënehypothese is verkeerd opgevat, zoals ik zal aantonen.

In plaats daarvan moeten we de blik richten op de micro-organismes die zich in leven houden in en op ons lichaam, op de enorme verzameling met elkaar wedijverende en samenwerkende microbes die gezamenlijk bekendstaan als het microbioom. De ecologie duidt met bioom alle planten en dieren aan die in een bepaalde omgeving leven, zoals een oerwoud, bos of koraalrif. Zeer uiteenlopende soorten, groot en klein, vormen met elkaar ingewikkelde systemen waarin de een de ander van dienst is. Wanneer een essentiële soort verdwijnt of uitsterft, lijdt het hele ecologische systeem daaronder. Het kan zelfs instorten.

Ieder van ons vormt de leefomgeving voor een even divers ecologisch systeem van microbes, die in zich in de loop van vele duizenden jaren samen met ons hebben ontwikkeld. Ze gedijen in onze mond, darmen, neusgaten en gehoorgangen en op onze

huid. Bij vrouwen bedekken ze de vagina. De microbes die met elkaar het microbioom vormen, maken doorgaans al vroeg hun opwachting. De inwendige populatie van een driejarige heeft verbazingwekkend genoeg al veel weg van die van een volwassene.⁴ Met elkaar zijn ze van doorslaggevende betekenis voor het immuunsysteem en voor het te lijf gaan van ziektes. Kortom, het is het microbioom dat ons gezond houdt. Delen ervan verdwijnen.

De oorzaken van deze ramp kunnen we overal waarnemen, zoals het bovenmatige toedienen van antibiotica aan mens en dier, keizersneden en het wijdverbreide gebruik van desinfecterende zeep en antiseptische middelen. De toenemende resistentie tegen antibiotica is een enorm probleem. Van oudsher dodelijke ziektes, zoals tbc, zijn op de weg terug, maar er zijn ook nieuwe opgedoken. Mensen raken nu besmet met kwelgeesten als *Clostridium difficile* (*C. diff*), een bacterie in het spijsverteringskanaal die resistent is tegen allerlei antibiotica en tot de ziekenhuisbacteriën behoort, en met de steeds vaker de kop opstekende ziekteverwekkende meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), die we overal kunnen oplopen. De selectieve werking van antibiotica draagt overduidelijk bij aan hun aanwezigheid.

Maar hoe erg deze resistente ziekteverwekkers ook kunnen zijn, er gaat nog veel meer gevaar uit van het verlies aan diversiteit binnen ons microbioom. Dat verlies is van invloed op onze fysieke ontwikkeling, op onze stofwisseling, immuniteit en cognitieve vaardigheden.

Ik heb dit proces 'het verdwijnen van het microbiota' genoemd.⁵ Microbiota is een merkwaardige term die niet lekker bekt, maar naar mijn idee is het wel de juiste. Door een aantal oorzaken raken we onze aloude microbes kwijt. Die precare situatie staat centraal in dit boek. Het verlies aan bacteriële diversiteit in en op ons lichaam moeten we duur betalen. Ik voorspel

dat het nog erger zal worden. Zoals in het verleden de uitvinding van de verbrandingsmotor, de toepassing van pesticiden en het splijten van atomen, brengt ook het huidige misbruik van antibiotica en andere medische of pseudomedische middelen (bijvoorbeeld desinfecterende zeep) onvoorziene gevolgen met zich mee.

Als we ons gedrag niet aanpassen, dreigt er zelfs een nog donkerder scenario: een scenario even angstaanjagend als een sneeuwstorm in een verijsd landschap en dat ik 'de antibiotische winter' noem. Ik wil niet dat kleine kinderen straks hetzelfde lot ondergaan als mijn tantes. Daarom luid ik nu de alarmbel.

De lange weg tot mijn besef dat onze vriendelijke microbes in de problemen zitten, begon 9 juli 1977, de dag waarop ik voor het eerst van de microbe *Campylobacter* hoorde. Ik was nog maar net verbonden als onderzoeksassistent in infectieziektes aan het Medical Center van de University of Colorado in Denver. Op die ochtend werd ik gevraagd even langs te komen bij een drieëndertigjarige patiënt die een paar dagen daarvoor was opgenomen. Hij had hoge koorts en was verward. Uit een ruggenmergpunctie bleek dat hij meningitis had, een ernstige ontsteking van het zenuwstelsel. Zijn dokters zonden monsters van zijn bloed en ruggenmergvocht naar het kweeklab om vast te laten stellen of een bacteriële besmetting misschien de oorzaak was, en zo ja, welke bacterie dan de boosdoener was. Terwijl de uitslag nog op zich liet wachten, begonnen ze hem al antibiotica te geven omdat hij er flink beroerd aan toe leek. Ze besloten meteen tot grote doses antibiotica omdat hij anders zou overlijden. Dat bleek de juiste beslissing.

Uit de onderzoeksresultaten bleek dat de patiënt besmet was met een langzaam groeiende bacterie, geïdentificeerd als *Campylobacter fetus*, een organisme waarvan nog niemand in het ziekenhuis had gehoord. Daarom werd ik erbij geroepen. Hoe-

wel ik nog maar negen dagen in dienst was, werd ik geacht de antwoorden op alle vragen te weten.

De *Campylobacter*-organismes vormen een geslacht van spiraalvormige bacteriën. Net als bij zoveel andere minuscule kurentrekkerachtige wezens helpt hun helixstructuur hen om door het gelatine-achtige slijm heen te dringen dat zich in het hele maag-darmkanaal bevindt. Maar waarom die vreemde soortnaam *foetus*? (Binnen de biologie wordt elk organisme aangeduid met eerst de geslachtsnaam, in dit geval *Campylobacter*, en vervolgens de soortnaam, in dit geval *foetus*. Elk geslacht kent vele soorten en ondersoorten. De mens wordt aangeduid als *Homo sapiens*: behorend tot het geslacht *Homo* en van de soort *sapiens*.) Ik dook in de medische literatuur en ontdekte dat deze microbe haar vreemde naam te danken had aan het feit dat zij vooral actief was bij zwangere schapen en ander vee, met miskramen tot gevolg. Ze besmette zelden mensen. Hoe onze patiënt besmet had kunnen raken, was een raadsel. Hij woonde in de stad en was musicus.

Nu we wisten met welk organisme we te maken hadden, konden we het juiste antibioticum toedienen. De patiënt herstelde binnen enkele weken. Ondertussen was ik op het programma gezet van een klinische conferentie met de bedoeling daar een praatje te houden. Ik besloot over de *Campylobacter* te spreken. Naar mijn idee was er geen beter onderwerp dan een zeldzame bacteriële besmetting waarvan niemand iets wist. Mijn ondeskundigheid als nieuwkomer zou daardoor niet opvallen.

Ik verdiepte me in *Campylobacter fetus* en ontdekte al snel dat hij een neefje heeft: de *Campylobacter jejuni* (het jejunum is de nuchtere darm die deel uitmaakt van de dunne darm). De weinige literatuur veronderstelde dat wie de *C. fetus* oploopt, doorgaans met een bloedbaaninfectie kampt en dat slachtoffers van de *C. jejuni* vaak last krijgen van diarree. Ik had hier dus te maken met twee bijna identieke organismes met een zeer ver-

schillende uitwerking op het lichaam. Hoezo bleef de ene *Campylobacter* in het darmkanaal hangen, waar hij ook min of meer op zijn plaats was, en ontsnapte de andere als een ninja naar de bloedbaan? Ik was gegrepen.

In de jaren daarna, terwijl ik van de universiteit naar de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ging en terug naar de universiteit (de University of Colorado en Vanderbilt University), werd ik deskundig in de *C. fetus*, mijn 'favoriete' bacterie, en ontdekte ik het een en ander over haar Houdini-achtige aard.

De *C. fetus* speelde zodoende een voortrekkersrol in de ontwikkeling van mijn hypothese van het verdwijnende microbiom. Door dit wezen ontdekte ik fundamentele waarheden over hoe bacteriën overleven in hun gastheer. Ja, ze veroorzaken ziektes, maar in de loop der jaren ben ik steeds meer waardering gaan opbrengen voor hoe in ons levende bacteriën allerlei overeenkomstige middelen inzetten om aan ons immuunsysteem te ontsnappen. Doorgaans doen ze ons geen kwaad, maar beschermen ze ons juist. Ik ontdekte dat bacteriën talloze trucs toepassen, die ze door een miljoenen jaren durend proces van trial-and-error steeds verder hebben verfijnd, om te doen wat ze willen doen, waarbij afhankelijk van de omstandigheden hun gastheer gebaat is of juist niet.

C. fetus in het bijzonder maakte me duidelijk hoe micro-organismen hun camouflagetechnieken opdoen om te ontsnappen aan de verdedigingssystemen van hun gastheer. Waar 99,9 procent van alle bacteriën, inclusief *C. jejuni*, gedood worden door stoffen in het bloed, lukt het *C. fetus* de bloedbaan in te duiken door zich te hullen in een soort 'onzichtbaarheidsmantel'.⁶ Niettemin kan de microbe door de cellen van een gezonde lever in een hinderlaag worden gelokt. Maar als de lever beschadigd is en de bacterie niet uit het bloed wordt verwijderd, kan dit tot meningitis leiden. (Later ontdekte ik dat de patiënt bij wie ik langs was geweest, zwaar alcoholverslaafd was.)