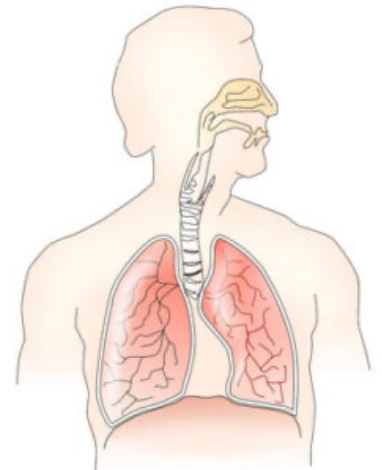


De darm-long-as: verbinding tussen longen en darmen

Het longmicrobioom heeft minder bacteriën dan het darmmicrobioom. De overheersende bacteriesoorten in de longen zijn hetzelfde als in de darmen.

Ondanks dat de darmen en de longen anatomisch van elkaar verschillen hebben zij invloed op elkaar via de **darm-long-as**. De afgelopen jaren is er veel onderzoek geweest naar het darmmicrobioom (darmflora). Opvallend is dat er nu ook steeds meer aandacht komt voor het **longmicrobioom** (longflora).

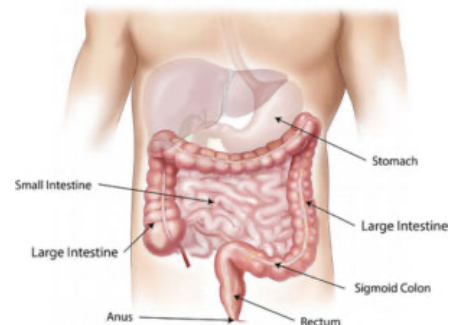
De overgrote meerderheid van de onderzoeken concentreerde zich altijd vooral op bacteriën bij gezondheid en ziekte. Recent onderzoek richt zich nu ook op schimmels in zowel de darmen (spijsvertering) als de longen (luchtwegen). Er komt steeds meer bewijs dat er interactie is tussen **bacteriën (bacteriobiota)**, **schimmels (mycobiota)** en **virussen (virobiota)** binnen en tussen deze orgaansystemen zowel direct als indirect bij het handhaven van evenwicht tussen gezondheid en ziekte.



Interacties binnen de darm-long-as

Het darmmicrobioom is tot nu toe het meest onderzochte microbioom. Het bevat ongeveer **150 verschillende bacteriesoorten**. Dit zijn vnl. Firmicutes en Bacteroidetes, maar ook Proteo-, Actino-, Cyano- en Fusobacteriën worden bij gezonde mensen aangetroffen. Ook schimmels maken delen uit van het darmmicrobioom en spelen een rol bij gezondheid en ziekte. De diversiteit aan schimmels bij gezonde mensen is beperkt tot een paar soorten zoals de *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia restricta* en *Candida albicans*.

Tussen deze bacteriën en schimmels is er sprake van interactie. Gisten zoals bijvoorbeeld de *Saccharomyces boulardii* en *Candida albicans* of componenten van schimmels (bèta-glucanen) zijn in staat om de overgroei van een aantal pathogene (ziekmakende) bacteriën in de darmen te remmen. De *Saccharomyces boulardii* produceert protease en fosfatase die toxinen inactieveert die geproduceerd worden door darmbacteriën zoals *Clostridium difficile* en *Escherichia coli*. Wanneer er sprake is van een dysbiose in het darmmicrobioom (door o.a. antibiotica-, medicijngebruik, een ongezond eetpatroon, stress) kunnen schimmelsoorten de functies van de bacteriën overnemen om het immuunsysteem te moduleren om schade aan het darmslijmvlies te voorkomen.



Omgekeerd kunnen bacteriën dit ook bij schimmels. Korte keten vetzuren die geproduceerd worden door bacteriën door de fermentatie van voedingsvezels (glyconutriënten) kunnen invloed hebben op *Candida albicans*. Ook het longmicrobioom heeft dus invloed op het evenwicht tussen gezondheid en ziekte.

De samenstelling van het longmicrobioom

Het longmicrobioom heeft minder bacteriën dan het darmmicrobioom. De overheersende bacteriesoorten in de longen zijn hetzelfde als in de darmen, voornamelijk Firmicutes en **Bacteroidetes** gevolgd door **Proteo- en Actinobacteriën**. De belangrijkste schimmels die bij gezonde mensen worden aangetroffen zijn **Ascomycota (Aspergillus, Cladosporium, Eremothecium en Vanderwaltozyma)** en **Microsporidia (Systemostrema)**. Er is sprake van interactie tussen bacteriën en schimmels. Deze verloopt via verschillende routes. Dit is zowel een fysieke interactie als via quorum sensing signaalmoleculen, de productie van antimicrobiële stoffen, immuneresponsmodulatie en de uitwisseling van nutriënten.

In onderzoeken zijn **interacties aangetoond tussen Candida en Streptococcus**. Waargenomen is dat wanneer er een toename is aan *Streptococcus* dit invloed heeft op de groei van de biofilm (slijm laag) in de darm en op de pathogeniteit van *Candida*. In aanwezigheid van de *Pseudomonas aeruginosa* werd er een toename gezien in groei van de *Aspergillus fumigatus*. Deze schimmel heeft het vermogen om zwavelverbindingen van de

Pseudomona aeruginosa te assimileren. De modulatie van het microbioom komt ook tot stand door interactie tussen de darmen en de longen onderling. Gedurende het hele leven is er een nauwe samenwerking in de samenstelling van bacteriën, schimmels en virussen tussen het darm- en het longmicrobiom.

Veranderingen in het longmicrobiom

De gezondheidstoestand van de gastheer heeft ook invloed op de interactie tussen de darmen en de longen. De ademhalingsverschijning van pasgeborenen met Cystic Fibrosis (CF) waarvan de darmen overmatig bevolkt waren met **Roseburia, Dorea, Coprococcus, Blautia of Escherichia bacteriën** leverde bewijs op dat het darmmicrobiom invloed heeft op de longen.

Dat geldt ook voor **bacteroïdes spp.** (darmbacteriën) die in het longmicrobiom aangetroffen werden na sepsis (bloedvergiftiging). Omgekeerd kan het longmicrobiom ook de samenstelling van de bacteriën in het darmmicrobiom beïnvloeden. In een preklinisch model veroorzaakte een **besmetting met het griepvirus** een toename van **Enterobacteriën** en een afname van Lactobacillus en Lactococcus in de darmen.

De immuniteit van het longmicrobiom

De kolonisatie aan bacteriën in de luchtwegen heeft invloed op de lokale immuuncellen in de longen en de regulering en rijping van de luchtwegen wat consequenties heeft voor de gezondheid op de lange termijn. Kiemvrije muizen vertoonden een **verhoogde IgE productie en Th2 geassocieerde cytokinen**, waardoor een allergie ontstaat die een luchtwegontsteking kan veroorzaken. Consequente blootstelling van de longen aan commensale bacteriën (van nature aanwezig in of op de gastheer) vermindert de productie van Th2 geassocieerde cytokinen nadat ze in contact zijn gekomen met antigenen.

Dit leidt tot de regulering van immuuncellen op jonge leeftijd. Hierdoor ontstaan er B-geheugencellen in de longen vooral met betrekking tot immuniteit tegen virussen zoals griep. Interacties tussen het longmicrobiom en de immuniteit zijn ook een tweerichtingsproces. Tevens kan een ernstige luchtwegontsteking de samenstelling van het longmicrobiom nadelig veranderen.



Chronische en acute aandoeningen aan de longen

Gunstige micro-organismen in het maagdarmkanaal helpen bij de ontwikkeling van een gezond werkend immuunsysteem inclusief verdediging door de regulering van T-cellen, systemische ontsteking en tolerantie. Pathogene micro-organismen veroorzaken een onbalans in het immuunsysteem en zorgen voor een **verschuiving van de T-cellen naar allergie en auto-immuniteit**.

Immuuncellen in de longen worden door geactiveerde immuuncellen vervoerd via de lymfevaten van de maag en de darmen. Wanneer we worden blootgesteld aan een ziekteverwekker in de sinussen, mond of keel, dan komt deze het lichaam binnen en wordt deze gelezen door de lymfevaten in de darm (GALT) die afweerstoffen produceert om een infectie te voorkomen. Het immuunsysteem roept in de longen de afweermiddelen op om de ziekte af te weren.

Een dysbiose in de darmen kan bijdragen aan een dysbiose in de mond en de longen die allemaal kunnen resulteren in **exacerbaties (verergering) van de longziekte**. Onderzoek heeft aangetoond dat bij meer dan 70% van de mensen met een ernstige longziekte er ook sprake is van een **gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)**.

Het **longmicrobiom is nauw verbonden met het mondmicrobiom**. Tijdens de slaap vindt er overdracht plaats van bacteriën van de mond naar de longen. Tandplak en parodontale pockets zijn bronnen van micro-organismen, daarom is mondhygiëne belangrijk en moet ook het **mondmicrobiom goed verzorgd** worden om ziekten te voorkomen.

COPD

Meerdere onderzoeken hebben de impact van het microbioom van de darmen en longen onderzocht op chronische aandoeningen van de luchtwegen, zoals **COPD, chronische bronchitis en/of emfyseem, astma en Cystic Fibrosis (CF)**. Een verminderde diversiteit aan bacteriën in de longen en een uitbreiding van proteobacteriën is geassocieerd met zowel de ernst en het aantal exacerbaties (longaanvallen) bij COPD.

Naast het long- is ook het darmmicrobioom betrokken bij exacerbaties door een verhoogde darmpermeabiliteit bij patiënten die opgenomen werden voor exacerbaties bij COPD. Verdere onderzoeken zijn nodig om de rol van de darm-long-as bij COPD en de causaliteit te beoordelen.



Astma

Een onbalans in schimmels en bacteriën in de darmen op jonge leeftijd en een lage diversiteit aan bacteriën in de darmen (bijvoorbeeld door antibioticagebruik na de geboorte) is belangrijk om de ontwikkeling van astma bij kinderen te induceren.

Het injecteren van bacteriën die afwezig zijn in het microbioom van astmapatiënten, zorgt ervoor dat de luchtwegontsteking afneemt. Verder lijkt de **Bacteroides fragilis** een belangrijke rol te spelen in het evenwicht van het immuunsysteem, het in balans brengen van de verhouding Th1/Th2 waardoor er bescherming is tegen luchtwegaandoeningen die door allergenen worden veroorzaakt.

Cystic Fibrosis (CF)

Orale toediening van probiotica aan CF-patiënten leidt tot een verminderd aantal exacerbaties. De rol van interacties tussen de twee organen en de verschillende koninkrijken in de darm-long-as bij longziekten moet verder worden bevestigd en de causaliteit moet worden beoordeeld. Dieet, probiotica en verdere specifieke interventies kunnen in de nabije toekomst nieuwe inzichten opleveren in de behandeling van meerdere luchtwegaandoeningen.

Acuut longletsel

Het darmmicrobioom draagt bij aan acuut longletsel. Wanneer **lipopolysacchariden** (endotoxine producerende bacteriën, afgekort tot LPS) zich aan het **eiwit TLR4 (Toll-Like-Receptor 4)** binden, krijgen de immuuncellen het signaal om stoffen uit te scheiden die een ontsteking veroorzaken om de bacteriën op te ruimen, maar door overreactie van het immuunsysteem kan er ook weefselschade ontstaan. Het onder controle houden van LPS'ers kan helpen om de immuun- en ontstekingsreactie in balans te houden.

Immuunmodulatie binnen de darm-long-as

Naast de regulatie van het immuunsysteem door het longmicrobioom, wordt nu ook erkend dat het darmmicrobioom impact heeft op het immuunsysteem van de longen. Het lymfestelsel is een belangrijke route tussen de longen en de darmen waardoor metaboliëten van bacteriën (bijvoorbeeld korte keten vetzuren) zich verplaatsen en de immunrespons van de longen moduleren. Korte keten vetzuren fungeren in de longen als signaalmoleculen wanneer er antigenen aanwezig zijn, om ontstekingsreacties en allergische reacties te verzwakken.

Schimmels, waaronder de **Aspergillus fumigatus**, kunnen ook **korte keten vetzuren produceren of een biofilm** creëren die de bacteriële productie van korte keten vetzuren verbeterd, maar aan de andere kant kunnen bacteriële korte keten vetzuren er ook voor zorgen dat de schimmelgroei afneemt. Andere belangrijke spelers van dit effect op het immuunsysteem zijn gesegmenteerde filamenteuze bacteriën. Dit is een bacteriesoort welke aanwezig is in het ileum en betrokken is bij de modulatie van het immuunsysteem. Gesegmenteerde filamenteuze bacteriën reguleren **CD4+ T-cellen in de Th17-route**. Th17-cellen produceren interleukinen 17 (IL-17) en beschermen het immuunsysteem tegen schimmelinfecties en auto-immuunziekten

aan de longen. Dit is een taak waarvoor de Th1- of Th2-immuniteit niet geschikt is. Filamenteuze micro-organismen kunnen bacteriën, schimmels of algen zijn.

Onlangs is aangetoond dat lymfcellen die betrokken zijn bij het weefselherstel in de richting van de longen gaan, als reactie op **IL-25 ontstekingsignalen**. Het toevoegen van voedingsvezels (**glyconutriënten**) aan het eetpatroon kan invloed hebben op de hoeveelheid korte keten vetzuren (KKV) of probiotica die invloed kan uitoefenen op de immuunrespons van de longen en de progressie van ademhalingsstoornissen. De darm-long-as blijft een tweerichtingsproces.

Een luchtweginfectie moduleert de samenstelling van het darmmicrobioom. Deze dysbiose in het darmmicrobioom lijkt niet in verband te staan met het griepvirus, maar wordt gemedieerd door Th17-cellen. De darm-long-as is het resultaat van complexe interacties tussen de verschillende bacteriën van zowel de darmen als de longen gecombineerd met effecten op het lokale en systemische immuunsysteem. Al deze interacties laten zien dat de darm-long-as een belangrijke rol speelt bij luchtwegaandoeningen.

Commentaar van Natuur Diëtisten Nederland

Om gezond te blijven is het belangrijk om het immuunsysteem op de juiste manier te voeden en te versterken. Ongeveer 70% van het immuunsysteem bevindt zich in de darmen. De darmen hebben via de darm-long-as een intensieve interactie met de longen en dit is een tweerichtingsproces.

In de **traditionele Chinese geneeskunde (TCM)** worden de longen en de dikke darm nooit afzonderlijk van elkaar behandeld. Deze geneeskunde heeft al eeuwenlang de visie dat deze organen onlosmakelijk met elkaar zijn verbonden. De bacteriën, schimmels en virussen in beide organen spelen een belangrijke rol in de interactie tussen gezondheid en ziekte. De rol van schimmels en virussen binnen de darm-long-as moet nog verder onderzocht gaan worden.



Een gezond darmmicrobioom (darmflora) heeft ook een positief effect op de ernst en het verloop van een infectie met het **virus SARS-CoV-2 (COVID-19)** door de interactie met het immuunsysteem (darmen) en de longen die in dit artikel beschreven is. Dysbiose in het darmmicrobioom leidt tot darmpermeabiliteit welke leidt tot secundaire infectie en meervoudig orgaanfalen. Omgekeerd kan een verstoring in de darmbarrière als gevolg van dysbiose leiden tot een verplaatsing van SARS-CoV-2 van de longen naar het darmlumen via de bloedsomloop en het lymfestelsel. Dit alles is nog een reden te meer om **te zorgen voor een goede balans in uw darmmicrobioom**. Hiermee investeert u in een goede gezondheid.

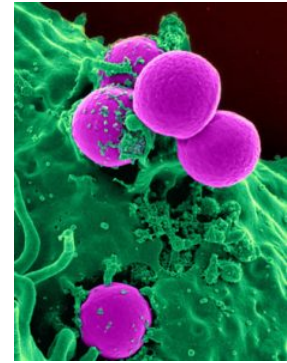
Monique van Iwaarde
Natuurdiëtist en orthomoleculair therapeut



[Lees hier meer over prebiotica.](#)
[Lees hier meer artikelen over het darmmicrobioom.](#)

De microbiële opbouw van tandplak

De filamenteuze *Corynebacterium* (roze) binden aan een bestaande biofilm met *Streptococcus* (groen) en *Actinomyces* (wit) op het tandoppervlak. Aan de losse uiteinden van *Corynebacterium* vormen zich een soort maïskolfstructuren doordat bolvormige bacteriën zoals *Streptococcus* en *Porphyromonas* (blauw) de uiteinden omringen en andere bacteriën zoals *Haemophilus* / *Aggregatibacter* weer aan *Streptococcus* hechten. De Streptokokken (groen) zorgen voor een micro-omgeving in de tussenlaag die rijk is aan CO₂, lactaat en acetaat, en peroxide bevat maar arm is aan zuurstof. De filamenteuze *Fusobacterium* (geel) en *Leptotrichia* (lichtblauw) vermenigvuldigen goed bij deze lage zuurstofconcentratie en hoog CO₂-gehalte in de tussenlaag, net als *Capnocytophaga* (rood).



Referenties

- [1] <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/copd/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-nieuwe-gevallen-copd-huisartsenpraktijk>
- [2] Dharmage S.C. et al. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr.*, 18 June 2019
- [3] Dickson R.P. et al. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016 February 10; 78: 481–504
- [4] He Y. et al. Gut–lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Journal of Microbiology* Volume 43, 2017 – issue 1, pages 81-95
- [5] Samuelson D.R. et al. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085.
- [6] Hermann G.E. LPS-induced suppression of gastric motility relieved by TNFR:Fc construct in dorsal vagal complex. *American Journal of Physiology.* Volume 283- issue 3, September 2002, Pages G634-G639.
- [7] <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20170829/lower-respiratory-tract-infections-remain-leading-infectious-cause-of-death-worldwide>
- [8] Enaud R. et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Volume 10-artile 9, February 2020.
- [9] Bowerman K.L. et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun.* 2020; 11: 5886.
- [10] Aktas B. Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J. Biol.* 2020; 44(3): 265-272.