



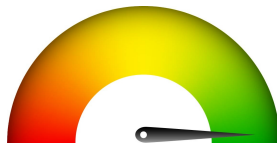
laboratorium *rapport*

Diagnose, Pagina 1 van 14

Benodigd Onderzoeksmateriaal: ontlasting, drinkwater

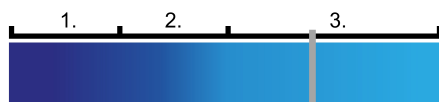
Testuitslag - Darm microbioom

Diversiteit



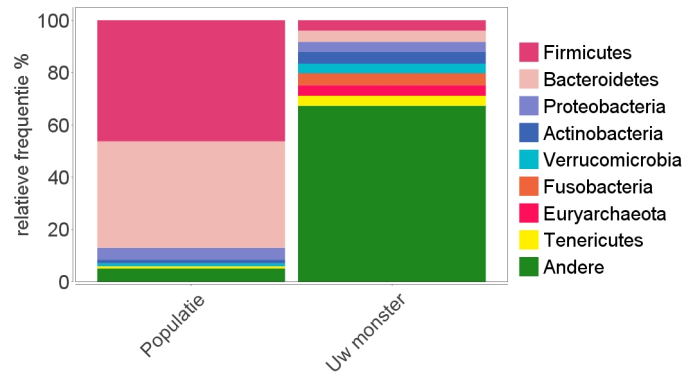
De diversiteit komt overeen met de verscheidenheid van de bacteriële flora in de darm. Het vertegenwoordigt de stabiliteit en kolonisatieresistentie.

FODMAP-Index



FODMAP-arme voeding wordt aanbevolen voor de verbetering van prikkelbare darm-achtige of gastro-intestinale klachten.

frequentieverdeling bacteriënstammen



De frequentieverdeling vormt een overzicht van de verhoudingen onder de meest voorkomende bacteriënstammen en vergelijkt uw monster met de gemiddelde verdeling binnen de populatie.

Dysbiose

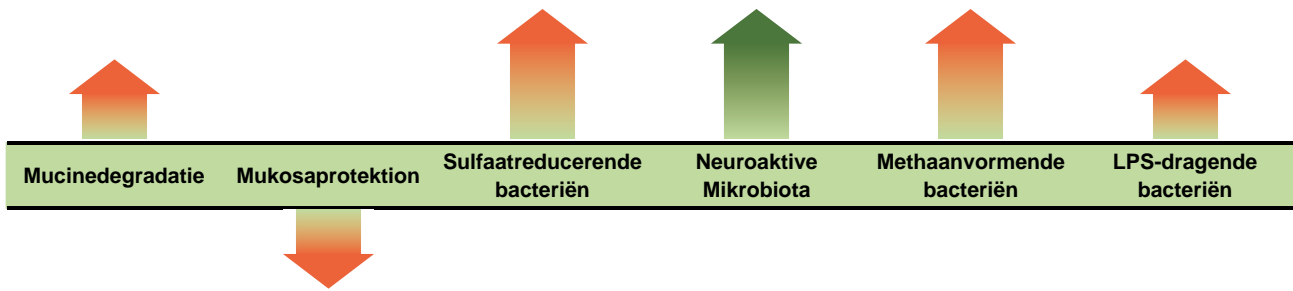


Algemene beoordeling dysbiose



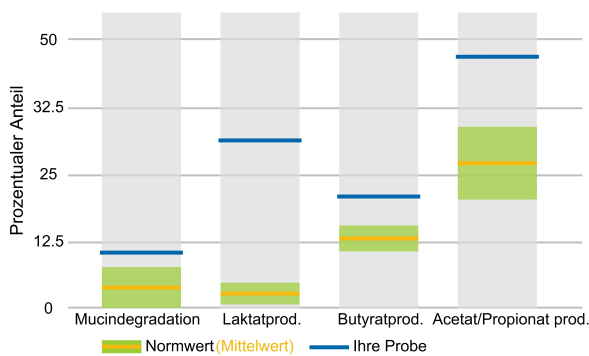
De dysbiose-pijlgrafiek verduidelijkt de afwijkingen van de pH-waarde, het rottingsflora, het verzurende en histaminevormende flora evenals de gisten en schimmels van de onderliggende referentiebereiken.

Functionele bacteriegroepen



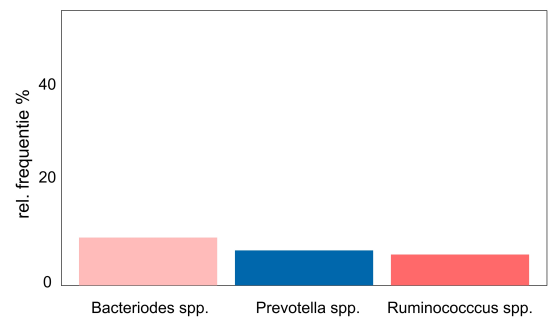
De pijlgrafiek toont de gemeten afwijkingen van de functionele bacteriegroepen van de populatiewaarden.

Bacteriële Stoffwisselactiviteit



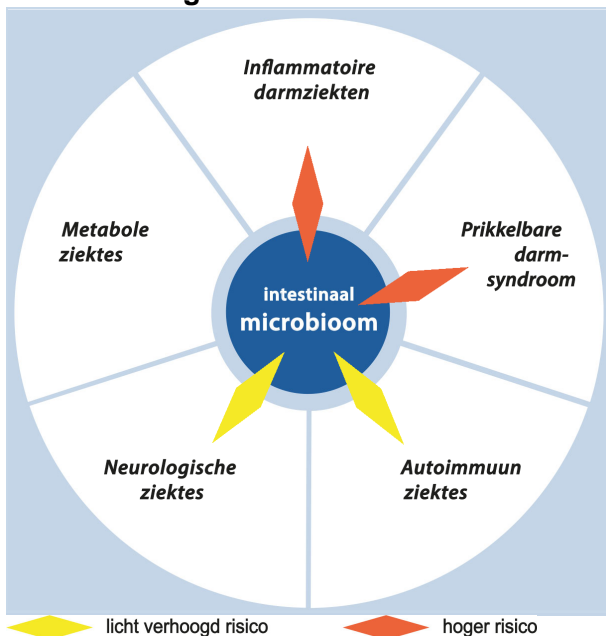
Een toewijzing tot de groepen gebeurde op basis van de bij de bacteriesoorten bekende overheersende metabole prestatie (gemodificeerd volgens Brown et al. 2011).

Enterotyp 2



Het darm microbiom kan vanwege de dominerende bacteriën in 3 enterotypes verdeeld worden, die conclusies mogelijk maken over langetermijn-eetgewoonten.









Microbiom-geassocieerde risico's






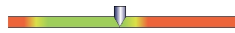




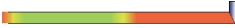
Het microbiom heeft invloed op bepaalde gezondheidsrisico's. Het optreden van deze risico's kan worden veroorzaakt door het ontbreken van beschermende bacteriën of door de aanwezigheid van potentieel pathogene bacteriën. Pijlen in de grafiek duiden op een verhoogd microbiom-geassocieerd risico in dit gebied.



Bio-indicatoren

Biodiversiteit (Shannon index)**	3,88		> 2,8
Firmicutes / bacteroidetes-verhouding**	0,9		1,4 - 2,1
Butyraat vorming**	21,2	% 	11,0 - 16,0
Lactaat vorming**	32,0	% 	0,8 - 5,0
Acetaat- / propionaatvorming**	48,1	% 	21,0 - 35,0
Mucinedegradatie**	10,4	% 	0,1 - 8,0
Prevotella / bacteroides-verhouding**	0,7		< 1,8
LPS-dragende bacteriën**	54,100	% 	< 2,0




Bacteriestammen (phyla)

Firmicutes**	4,000	% 	50,0 - 58,0
Bacteroidetes**	4,300	% 	27,0 - 36,0
Proteobacteria**	3,900	% 	2,0 - 5,0
Actinobacteria**	4,400	% 	1,1 - 5,0
Verrucomicrobia**	3,700	% 	0,006 - 1,8
Fusobacteria**	4,500	% 	< 0,003
Cyanobacteria**	4,200	% 	0,005 - 0,5
Euryarchaeota**	4,100	% 	< 0,03
Tenericutes**	3,800	% 	0,003 - 0,100

Functionele bacteriegroepen




Mucinedegraderende bacteriën

Akkermansia muciniphila**	3,600	% 	0,01 - 1,50
Prevotella spp.**	6,800	% 	0,005 - 4,0
Prevotella copri**	0,700	% 	< 0,365

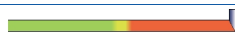
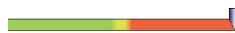




Mukosaprotektive Mikrobiota








Akkermansia muciniphila**	3,600	% 	0,01 - 1,50
Faecalibacterium prausnitzii**	1,700	% 	1,9 - 5,0



Sulfaatreducerende bacteriën

Bilophila wadsworthia**	2,400	% 	< 0,189
Desulfobacter spp.**	5,200	% 	< 0,005
Desulfovibrio spp.**	8,500	% 	< 0,1
Desulfuromonas spp.**	8,400	% 	< 0,001




Neuroaktive Mikrobiota

Bifidobacterium adolescentis**	2,800	%		0,001 - 1,7
Bifidobacterium dentium**	0,011	%		> 0,001
Lactobacillus brevis**	0,003	%		> 0,001
Lactobacillus plantarum**	0,060	%		> 0,001
Lactobacillus paracasei**	0,020	%		> 0,001
Oscillibacter spp.**	7,100	%		< 0,02
Alistipes spp.**	9,600	%		1,6 - 5,0



Methaanvormende bacteriën

Methanobacteria**	9,700	%		< 0,03
Methanobrevibacter smithii**	1,000	%		< 0,03


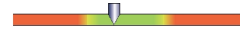
LPS-dragende bacteriën

Citrobacter spp.**	9,000	%		< 0,001
Enterobacter spp.**	8,000	%		< 0,005
Escherichia spp.**	7,800	%		< 0,13
Klebsiella spp.**	4,900	%		< 0,002
Providencia spp.**	6,700	%		< 0,001
Pseudomonas spp.**	6,400	%		< 0,001
Serratia spp.**	5,900	%		< 0,001
Sutterella spp.**	5,400	%		< 2,0





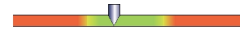
Immunmodulation

Escherichia spp.**	7,800	%		< 0,13
Enterococcus spp.**	7,900	%		0,001 - 0,1

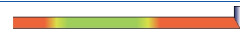


Fiber degrading microbiota

Bifidobacterium adolescentis**	2,800	%		0,001 - 1,7
Ruminococcus spp.**	6,000	%		4,9 - 8,1

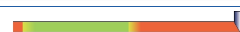



Butyraatvormende bacteriën

Butyrivibrio crossotus**	2,200	%		0,001 - 0,01
Eubacterium spp.**	5,100	%		0,3 - 2,3
Faecalibacterium prausnitzii**	1,700	%		1,9 - 5,0
Roseburia spp.**	6,200	%		0,5 - 2,4
Ruminococcus spp.**	6,000	%		4,9 - 8,1

Acetaat-/ Propionaatvormende bacteriën

Alistipes spp.**	9,600	%		1,6 - 5,0
Bacteroides spp.**	9,300	%		12,0 - 25,0
Dorea spp.**	8,200	%		0,3 - 0,8

Lactaatvormende / saccharolytische bacteriën

Bifidobacterium spp.**	9,200	%		0,6 - 4,5
Bifidobacterium adolescentis**	2,800	%		0,001 - 1,7
Enterococcus spp.**	7,900	%		0,001 - 0,1
Lactobacillus spp.**	7,500	%		0,01 - 0,05

Clostridiaceae



Clostridium spp.**	8,900	%		1,0 - 2,3
Clostridium difficile**	2,100	%		< 0,001
Clostridium scindens**	2,000	%		> 0,01

Overige bacteriën

Fusobacterium nucleatum**	1,500	%		< 0,001
Oxalobacter formigenes**	0,900	%		> 0,001
Anaerotruncus colihominis**	3,400	%		0,03 - 0,08
Streptococcus spp.**	5,500	%		0,2 - 1,3

Gisten en schimmels

Candida spp.**	9,100	%		< 0,05
Candida albicans**	0,200	%		< 0,05
Geotrichum candidum**	1,400	%		< 0,03
Saccharomyces cerevisiae**	0,400	%		< 0,7
Schimmels**	positiv			negativ


Magen-Darm-Diagnostik
Verdauungsrückstände:

Vet in de ontlasting**	2,0	g/100g		< 4,6
Vanwege de optimalisatie van de meetmethode (NIR-spectroscopie) en de huidige referentiebepaling, is het referentiebepaling aangepast.				
Watergehalte van de ontlasting**	80	g/100g		75 - 85
Eiwitten in de ontlasting**	0,5	g/100g		< 1,0
Zetmeel in de ontlasting**	2,0	g/100g		< 9,4
Vanwege de optimalisatie van de meetmethode (NIR-spectroscopie) en de huidige referentiebepaling, is het referentiebepaling aangepast.				
Suikergehalte in de ontlasting**	2,0	g/100g		< 2,5


Malabsorption / Entzündung / Leaky Gut:

Alpha-1-Antitripsine in de ontlasting	2,0	mg/dl		< 27,5
Zonulin (Stuhl)	20,0	µU/g		< 60
optimal: < 60 leicht erhöht: 60 - 104 erhöht: > 104 Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.				
Calprotectine in de ontlasting	2,0	µg/g		< 50

Maldigestion:

Pancreaselastase in de ontlasting	250,0	µg/g		> 200
Galzuren in de ontlasting	2			negativ

Schleimhautimmunität:

Secretoir IgA in de ontlasting	540,0	µg/ml		510 - 2040
--------------------------------	-------	-------	--	------------

Overzicht van de moleculaire ontlastingsdiagnostiek, verwijzing naar:

- verstoorde mucosa-bescherming
- met microbiom geassocieerde gezondheidsrisico's

Overzicht ontlastingsdiagnostiek

- Verhoogde spijsverteringsresiduen bij een vermoeden van voedingsfouten?
- Aanwijzing voor een inflammatoire darmziekte

Uitslaginterpretatie van het intestinale microbiom

Diversiteit

In tegenstelling tot menselijke genomen, die 99,99% identiek zijn, vertoont het intestinaal microbiom een **hoge genetische diversiteit**. Met diversiteit wordt de soortenrijkdom bedoeld, die in een microbiom voorkomen. Fysiologisch bezit het microbiom een hoge diversiteit, dus een groot aantal van verschillende species. Bij een lage diversiteit is de mens zeer gevoelig voor verschillende ziektes, zoals het prikkelbaredarmsyndroom, voedingsintoleranties, chronisch inflammatoire darmziekten en infecties. De belangrijkste en meest voorkomende oorzaak voor een verminderde verscheidenheid is het gebruik van antibiotica, waarvan het spectrum een directe invloed op de vermindering van de diversiteit heeft.

FODMAP-Index

De term FODMAP („Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols“) beschrijft bepaalde, kortketenige, gemakkelijk fermenteerbare koolhydraten alsook suikeralcoholen, die van nature in talrijke voedingsmiddelen aanwezig zijn. Patiënten met prikkelbare darm-achtige, gastro-intestinale klachten kunnen, afhankelijk van de samenstelling van hun intestinale microbiom, van een FODMAP-arme voeding profiteren.

Literatuurbronnen:

Staudacher H. The impact of low fodmap dietary advice and probiotics on symptoms in irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial. Gut 2015; 64:A51.

Halmos E. P. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2014; 146(1):67-75.

Dysbiose

De ontlastingsuitslag vertoont een **aanzienlijk toegenomen rottingsflora**, die van nature in de menselijke darm aantoonbaar is, maar die alleen tot een bepaald kiemgetal getolereerd zou moeten worden. Rottingsbacteriën metaboliseren versterkt eiwit en vet, wat leidt tot de vorming van gassen en toxisch werkende metabolieten. Dat kan op lange termijn leiden tot schade aan het darmslijmvlies. De in de darm ontstane alkaliserende stofwisselingsproducten worden voor het grootste deel door de lever ontgift, waardoor het orgaan toch door de endogene intoxicatie aanzienlijk belast wordt. Door deze endogene intoxicatie kan het komen



tot een zo genaamde niet-alcoholische leververvetting (NASH resp. NAFLD) of tot een risico op maligne.

De ontlastingsflora wordt grotendeels door **sterk verhoogde kiemgetallen van histamine-vormende bacteriën** gekenmerkt, die maar tot een bepaald kiemgetal getolereerd zou moeten worden. Ze kunnen dus tot een aanzienlijke belasting van het organisme bijdragen. Histamine wordt door de dysbiotische darmflora via de decarboxylering van met de voeding opgenomen histidine gevormd. De oorzaken voor het woekeren van histaminevormers zijn divers, maar in principe door een verhoogd aanbod aan vet en eiwit of een onvoldoende antagonistiserende werking van de fysiologische darmbacteriën.

Er zijn **verhoogde kiemgetallen van facultatief-pathogene gisten en schimmels** gedetecteerd.

Schimmels zijn in principe geen bestanddeel van de fysiologische darmflora, maar worden echter dagelijks via de voeding - in het bijzonder van plantaardige oorsprong - opgenomen, zodat aan een positieve uitslag in veel gevallen slechts de betekenis van een **transiënte mycoflora** toekomt. Deze situatie kan echter op elk moment veranderen door immunosuppressieve en milieu-destabiliserende invloeden. Zo kan uit een tijdelijk "wandeling door" de darm een permanente kolonisatie en in het slechtste geval een opportunistische mycose worden. Om de klinische waarde van een positieve schimmeldetectie in de ontlasting te beoordelen, moet daarom altijd een onderscheid worden gemaakt tussen transiënte, commensale en pathologische kolonisatie.

Een modulatie van de microbiota in de darm door pro- of prebiotica kan in dit geval gunstig uitwerken op de intestinale homeostase en zou een therapeutische optie kunnen zijn.

Enterotype-bepaling

Het enterotype van uw ontlastingsmonster komt overeen met type 2.

Het intestinale microbioom kan in drie zogenaamde **enterotypes** ingedeeld worden. Deze zijn onafhankelijk van leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en nationaliteit. Studies wijzen erop, dat jarenlange voedingsmonsters, bijvoorbeeld de consumptie van dierlijke vetten en proteïnen een verandering tussen enterotypes kunnen veroorzaken. Ook worden eerste verbanden tussen enterotype III en de ziekte atherosclerose beschreven (Karlsson FH et al, Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome, Nat. Commun. 3:1245 (2012)).

Bio-indicatoren

Firmicutes/Bacteroidetes-verhouding

De stammen van de **firmicutes** en de **bacteroidetes** zijn met **meer dan 90%** de beide dominerende bacteriegroepen in de menselijke darm.

Daarbij kunnen darmbacteriën van de **firmicuten**-stammen door **afbraak van onverteerde voedselbestanddelen** aan het menselijk lichaam kortketenige koolhydraten en vetzuren als **aanvullende energiebron** ter beschikking stellen.

In talrijke studies kon aangetoond worden, dat de verhouding van firmicutes tot bacteroidetes met het lichaamsgewicht van de mens samenhangt. Door een



Prevotella spp. is de dominerende bacteriegroep van **enterotype II**, die het metabolisme van mucines, mucoglycoproteïnen en de thiamine-biosynthese wezenlijk ondersteunt.

verhoogd aandeel van firmicutes wordt een verhoogde koolhydraathoeveelheid via het menselijke darmslijmvlies geresorbeerd.



Mucosaprotectieve flora

De mucosaprotectieve flora van uw monster ligt in het **suboptimale bereik**. De bescherming van de intestinale mucosa door *Akkermansia muciniphila* en *Faecalibacterium prausnitzii* is licht gereduceerd. Het kiemgetal van de mucosaprotectieve flora kan door een vezelrijke voeding behouden en verhoogd worden.

Akkermansia muciniphila is een gramnegatief obligaat anaeroob staafje. Het is een mucine splitsende kiem, die onder andere door metabole splitsproducten wezenlijk aan de het behoud van de ***Faecalibacterium prausnitzii*** bijdraagt. Actuele studies toonden een positieve invloed van de bacterie op gezondheidsfactoren aan. Bovendien kon in studies een **anti-inflammatoire werking** en een positieve invloed van *Akkermansia muciniphila* op het behoud van een **intacte darmbarrière** aangetoond worden.

Faecalibacterium prausnitzii is een gramnegatief obligaat anaeroob staafje, dat tot de stam van de firmicutes behoort. De bacterie behoort tot de drie meest voorkomende anaërobe bacteriën van de darmflora. Bij patiënten met **inflammatoire darmziekten, prikkelbaredarmsyndroom** en **coeliakie** werden veranderingen bij specifieke bacteriënsoorten van de darmflora aangetoond. Een dergelijke verandering is de afname van het kiemgetal *Faecalibacterium prausnitzii*. In diverse studies konden belangrijke effecten van de bacterie op cellen van het immuunsysteem aangetoond worden. Bovendien is bekend, dat door de productie van boterzuur ontstekingsprocessen in de darm aanzienlijk gereduceerd worden. *Faecalibacterium prausnitzii* behoort aantoonbaar tot de grootste boterzuurvormende bacteriën in de dikke darm.

Alles bij elkaar reduceert *Faecalibacterium prausnitzii* intestinale ontstekingsprocessen en heeft een gunstige invloed op inflammatoire darmziekten, zoals de ziekte van Crohn en Colitis ulcerosa.

Butyraatvormende bacteriën

Butyraatvormende bacteriën zijn vooral *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium spp.*, *Roseburia spp.*, *Ruminococcus spp.* en *Butyrivibrio crossotus*.

Dergelijke bacteriën verminderen darmontstekingsprocessen door de vorming van regulerende T-cellen te bevorderen en door de vorming van pro-inflammatoire cytokinen van macrofagen en dendritische cellen te remmen. Butyraat verhoogt bovendien het zuurstofverbruik van de colonocyten en verbetert het fenomeen van "fysiologische hypoxie" van het mucosa, dat bijdraagt aan de ondersteuning van de darmbarrièrefunctie. Bij kankercellen remt het de proliferatie en induceert het apoptose.

Een vermindering van de butyraatvormers kan ontstekingsprocessen bevorderen die de permeabiliteit van het darmslijmvlies (lekkende darm) verhogen en de verschijning van ontstekingsziekten (ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa), prikkelbaredarmsyndroom, voedselintoleranties en coeliakie bevorderen.

Mucinedegraderende bacteriën

Mucinedegraderende bacteriën zijn vooral *Akkermansia muciniphila* en *Prevotella*-species. Dergelijke bacteriën kunnen mucine afbreken en zijn essentieel voor de vernieuwing van de fysiologische mucinelaag. Daardoor ondersteunen ze het behoud van een intacte darmbarrière door butyraatvormende bacteriën, zoals *Faecalibacterium prausnitzii*.

Sulfaatreducerende bacteriën

Sulfaatreducerende bacteriën zoals *Desulfovibrio spp.*, *Desulfomonas spp.* en *Desulfobacter spp.*, zijn anaërobe bacteriën die energie krijgen door sulfaatreductie en grote hoeveelheden sulfaat vormen. Het metabole eindproduct van de bacteriën



Door veel recente studies kon een positieve correlatie van hoge kiemgetallen van de ***Akkermansia muciniphila*** en volgende toestanden aangetoond worden:

- ▶ Laag lichaamsgewicht
- ▶ Laag vetpercentage
- ▶ Gereduceerde metabole endotoxemie door bacteriële lipopolysacchariden
- ▶ Verminderde adipose weefselontsteking
- ▶ Verminderde insulineresistentie (diabetes type 2)



In verschillende studies konden de volgende **immunologische effecten** van ***F. prausnitzii*** aangetoond worden:

- ▶ Remming van de transcriptiefactor NF- κ B → Remming van het pro-inflammatoire interleukins 8 (IL-8)
- ▶ Productie van boterzuur, die bovendien de factor NF-KB remt.
- ▶ Differentiatie van de regulatoire T-cellen daardoor toename van het anti-inflammatoire interleukins 10 (IL-10), afname van het pro-inflammatoire interleukins 12 (IL-12)



is zwavelwaterstof, dat cytotoxische eigenschappen bezit. Zwavelwaterstof kan een remming van de butyraatoxidatie teweeg brengen, die essentieel is voor de energievoorziening van de colonocyten. Een toename van de sulfaatreducerende bacteriën kan een chronische ontsteking van het darmepitheel veroorzaken.

Methaan-producerende bacteriën

Methaan-producerende bacteriën zoals *Methanobrevibacter spp.* en *Methanobacterium spp.* behoren tot het domein van de Archaea. Ze worden gekenmerkt door het feit dat ze bacteriële primaire en secundaire fermentatieproducten, zoals waterstof en kooldioxide in methaan kunnen omzetten. Daardoor spelen ze een grote rol bij het optimaliseren van de energiebalans. Bovendien heeft methaan een remmend effect op de intestinale motiliteit, wat kan leiden tot een versterking van chronische obstipatie. Deze bacteriën kunnen ook dendritische cellen van het darmmucosa activeren en de vorming TNF-alpha en andere pro-inflammatoire cytokinen induceren.

Saccharolytische bacteriën

Saccharolytische bacteriën in de darm zijn verantwoordelijk voor de splitsing van complexe poly- en oligosacchariden zoals bijv. resistent zetmeel. Het melkzuur dat bij de splitsing ontstaat, dient andere bacteriën zoals *Ruminococcus bromii* of *Faecalibacterium prausnitzii* als basis voor de productie van boterzuur. Een sleutelrol speelt hierbij *Bifidobacterium adolescentis*, wat in een studie met gezonde proefpersonen onderzocht is (Venkataraman et al. Microbiome 2016).

LPS-bacteriën

LPS-bacteriën zijn gramnegatieve bacteriën, die in het buitenmembraan lipopolysacchariden (LPS) als zogenaamd endotoxine leiden en na het binnendringen in de darmmucosa bij een Leaky-Gut pro-inflammatoire processen kunnen activeren. De activering van het immuunsysteem kan als consequentie een laaggradige chronische ontsteking ("silent Inflammation") hebben.

Microbioom-geassocieerde gezondheidsrisico's

Metabole ziekten	Prikkelbare-darmsyndroom	Inflammatoire darmziekten	Autoimmuunziektes	Neurologische ziektes
Adipositas	Prikkelbare darm	Chronisch-inflammatoire darmaandoeningen	Coeliakie	Depressie
Diabetes mellitus type 2	Leaky gut syndroom	Colorectaal carcinoom	Reumatoïde artritis	Chronisch vermoeidheidssyndroom
Cardiovasculaire ziektes	Histamine-intolerantie	Dysbiose	Psoriasis	Autisme Spectrum Stoornis
Niet-alcoholische leververvetting	Voedselintolerantie	Kolonisatieresistentie	Allergie / astma	De ziekte van Parkinson
Alcoholische leververvetting	SIBOS	Gastrointestinale gevoeligheid voor infecties	Diabetes mellitus type 1	De ziekte van Alzheimer

Metabole ziekten

Verdere diagnostiek over het risicogebied van metabole aandoeningen

Vanwege het geïdentificeerde risico op het gebied van metabole ziekten, wordt de volgende **verdere laboratoriumdiagnostiek** aanbevolen:

- 11-beta-HSD index
- HbA1c
- Insulineresistentie
- Omega-3-index
- Leptine
- Cytokeratine-18
- Ethylglucuronide in de urine

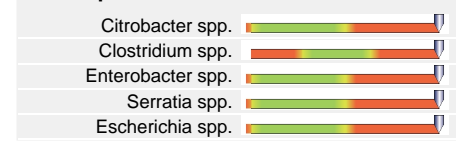
Prikkelbaredarmsyndroom

Histamine-intolerantie

Histamine speelt een centrale rol bij allergische reacties en fungeert als een bemiddelaar bij ontstekingsprocessen. Verhoogde fecale histamineconcentraties kunnen veroorzaakt zijn door een toegenomen histamine-inname via de voeding of verhoogde intestinale rottingsactiviteit en histamine-synthese van darmbacteriën. Deze bacteriële metabole activiteit wordt voornamelijk veroorzaakt door het hoge aantal Proteobacteria. Bij een gelijktijdig gereduceerde diversiteit kunnen symptomen zoals bij histaminine-intolerantie voorkomen. Een toereikend aantal van boterzuurproducerende bacteriën zoals *Faecalibacterium prausnitzii* alsook een grote verscheidenheid van de bacteriën in de darm kunnen oorzakelijk deze symptomen tegengaan.



Risicoparameters histamine-intolerantie



Inflammatoire darmaandoeningen en gevoeligheid voor infecties

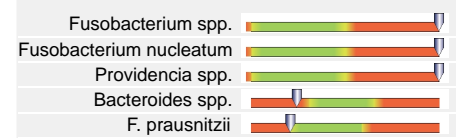
Colorectaal carcinoom

Het darm microbiom bevordert verschillende fysiologische functies, die in verband staan met de celproliferatie, de angiogenese en de apoptose. In diverse nieuwe studies werd vastgesteld, dat de samenstelling van het darm microbiom invloed heeft op de tumorontwikkeling in de dikke darm. In deze studies werd een duidelijke verschuiving in de samenstelling van het intestinale microbiom bij patiënten met colorectaal carcinoom in vergelijking tot gezonde controlegroepen vastgesteld. Dit fenomeen van dysbiose betreft zowel het lumenale, alsook het mucosa-geassocieerde microbiom.

Bacteriën, die bij verhoogde incidentie met een hoger risico op de ontwikkeling van een colectorale tumor correleren, zijn diverse *Fusobacterium*-Spezies en in het bijzonder *Fusobacterium nucleatum*, *Providencia*-species en de *Firmicutes*-stam. Daarentegen heeft de aantoonbaarheid van een verhoogde frequentie van verschillende *Bacteroides*-species, *Bacteroides uniformis* en van *Faecalibacterium prausnitzii* een beschermend effect.



Risicoparameters colorectaal carcinoom



Verdere diagnostiek over het risicogebied van inflammatoire darmaandoeningen

Vanwege het geïdentificeerde risico op het gebied van inflammatoire aandoeningen wordt de volgende **verdere laboratoriumdiagnostiek** aangeraden:

- Alfa-1-antitrypsine
- Calprotectine
- Galzuren
- Pancreas-elastase
- Secretair IgA
- Zonuline



- Bloed in de ontlasting (iFAB)
- Hemoglobine-haptoglobine-complex
- M2PK in de ontlasting

Autoimmuunziektes

Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1 geldt als een autoimmuunziekte. In studies met patiënten met diabetes mellitus type 1 werd een duidelijke correlatie tussen de ziekte en de relatieve frequentie van de bacteriën van de soorten *Prevotella*, *Clostridium*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* en *Bacteroides* waargenomen (Murri et al. BMC Medicine 2013, 11:46). In een ander onderzoek stelden onderzoekers nog meer verbanden vast, die betrekking hebben op de diversiteit en de verhouding tussen kortketenige vetzuren producerende (*Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*) en de mucine-afbrekende bacteriën (*Prevotella* en *Akkermansia*) (PLOS ONE October 2011, Volume 6, Issue 10, e25792).

Verdere diagnostiek over het risicogebied van autoimmuunziektes

Vanwege het geïdentificeerde risico op het gebied van autoimmuunziektes wordt de volgende **verdere laboratoriumdiagnostiek** aanbevolen:

- Glutengevoeligheid in het serum
- DQ2/DQ8
- HLA-B27
- Groot reumaprofiel
- Autoimmuunscreening
- Astma/rhinitis seizoensgebonden resp. het hele jaar

Neurologische ziektes

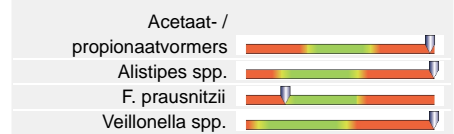
Depressie

Depressie is een complexe chronische affectieve stoornis met veel etiologische invloedsfactoren, zoals bijvoorbeeld genetische en omgevingsfactoren. De laatste jaren werd in veel studies ook het verband met veranderingen van het intestinale microbioom onderzocht. In vergelijking tot controlegroepen was het aandeel aan **Bacteroidetes** en **Proteobacteria** in monsters van depressieve patiënten duidelijk hoger (kwam vaker voor), terwijl het aandeel van **Firmicutes** significant minder voorkwam. Aan de verhoging van de Bacteroidetes droegen hoofdzakelijk *Parabacteroides spp.* en *Alistipes spp.* bij. *Alistipes*-species sind indol-positief en kunnen dus de tryptofaan-beschikbaarheid beïnvloeden. Omdat tryptofaan de voorloper van serotonine is, zou het verhoogde gehalte aan bacteriën van *Alistipes spp.* daarom het evenwicht van het serotonerge systeem in de darm kunnen verstoren.

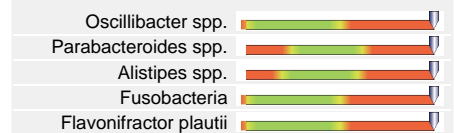
Oscillibacter spp., een bacterie van de clostridie-categorie, werd significant vaker in monsters in depressieve patiënten in vergelijking met die van tot controlegroepen aangetroffen. *Oscillibacter* vormt valeriaanzuur als belangrijkste metabooliet. Valeriaanzuur heeft een structurele gelijkenis met gamma-aminoboterzuur (GABA)



Risicoparameters diabetes mellitus type 1



Risicoparameters depressie



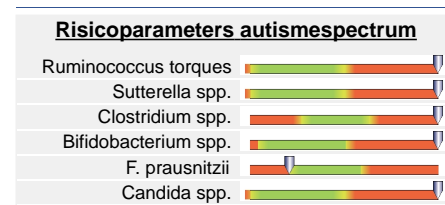
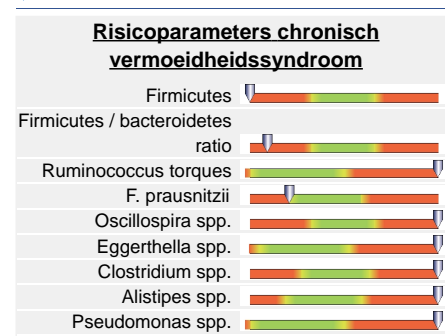
en bewezen is, dat deze zuren, net als GABA aan de GABA_A-receptor binden kan. Vermoed wordt, dat bacteriën, die bij de productie of metabolisme van valeriaanzuur betrokken zijn, een verband met depressie kunnen hebben. Verdere bacteriën, die bij depressieve patiënten hoger gedetecteerd werden, zijn *Fusobacteria* en *Flavonifractor plautii*. Anderzijds werd *Faecalibacterium prausnitzii* vaker in monsters van de gezonde controlegroepen aangetroffen. In veel studies werd aangetoond, dat depressies met een chronische laaggradige inflammatie geassocieerd zijn. *Faecalibacterium prausnitzii* wordt door een ontstekingsremmende activiteit in de darm gekarakteriseerd. Vermoed wordt, dat de lagere frequentie van deze bacterie bij depressieve patiënten tenminste deels een inflammatoire pathogenese zou kunnen verklaren. Andere bacteriën, die met een lagere frequentie bij depressieve patiënten aangetroffen werden, zijn *Ruminococcus spp.* en *Dialister spp.*

Chronisch vermoeidheidssyndroom

Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS), ook Myalgische Enzephalomyelitis (ME) genoemd, is vaak een niet scherp begrensd ziektebeeld, dat gekenmerkt wordt door geestelijke en lichamelijke uitputting en eventueel spierpijn na slechts geringe belasting. De oorzaken van deze psychische stoornissen zijn meestal van complexe aard en worden toegeschreven aan immunologische, postinfectieuze of op de bacteriële samenstelling van de darmflora en diens stofwisselingsmetabolieten zoals de kortketenige vetzuren. In een studie met zieke en gezonde mensen werd vaak een verband tussen CVS en een prikkelbaredarmsyndroom (IBS) waargenomen. De darmflora van zieke personen was door een geringe frequentie van bacteriesoorten zoals *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium spp.* en *Odoribacter spp.* gekenmerkt, daarentegen waren *Clostridium spp.* en *Ruminococcus torques* aanzienlijk verhoogd. Bij enkele bacteriën werd zelfs een correlatie met de ernst van de symptomen vastgesteld. Een laag aantal van de soort *Alistipes* kon worden geassocieerd met een hogere vitaliteit en motivatie, bij lagere frequentie van de *Faecalibacterium prausnitzii* daarentegen, waren de symptomen aanzienlijk sterker (Nagy-Szakal et al. Microbiome (2017) 5:44).

Autism Spectrum Disorder - ASD

Het autisme-spectrum omvat het autisme in de vroege kinderjaren, het Asperger-syndroom en enkele zeldzame atypische vormen. Een vroegtijdige diagnose kan patiënten helpen, compensatiemechanismen te ontwikkelen, waarmee belemmeringen in de sociale communicatie te lijf gegaan kunnen worden. In een studie met patiënten en gezonde controlepersonen kon een significante correlatie tussen de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies, gemeten door middel van zonuline in het serum, en de hoogte van de Autismus Rating Score (Esnafoglu et al. J Pediatr. 2017 Mai 11) waargenomen worden. De integriteit van het darmslijmvlies wordt aanzienlijk door de darmbacteriën beïnvloed. Aldus kan een sterke reductie van boterzuur producerende bacteriën zoals *Faecalibacterium prausnitzii* tot onvoldoende regeneratie van de colonocyten leiden en de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies bevorderen. Een dominantie van de Proteobacteria en in het bijzonder een hogere dichtheid van de soort *Sutterella* wordt vaak bij autistische patiënten waargenomen. Bij *Ruminococcus torques* van de stam Firmicutes werd zelfs het 10voudige in monsters van zieke patiënten in vergelijking met monsters van gezonde mensen geregistreerd (Wang et al. Molecular Autism 2013, 4:42). In een andere studie werd bij kinderen met autisme een significant lager aantal van mucinedegraderende *Akkermasia muciniphila* en kortketenige vetzuren producerende *Bifidobacterium spp.* waargenomen.





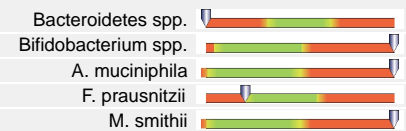
De ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson is een van de meest voorkomende ziekten van het zenuwstelsel. Daarbij komen typische symptomen voor, zoals trillen in rust, stijfheid van de spieren en vertraagde bewegingen. Deze klachten worden door de ontoereikende productie van dopamine in het centrale zenuwstelsel (CZS) door het afsterven van dopaminebevattende cellen in de hersenen veroorzaakt. De precieze oorzaken van deze aandoening zijn onduidelijk en dus wordt het ook wel **idiopathisch Parkinson-syndroom (IPS)** genoemd.

In de darm ligt, na de hersenen, de op een na grootste opeenhoping van zenuwcellen in het menselijk lichaam. In de laatste jaren wordt in toenemende mate over een verbinding van deze organen via de zogenaamde „hersens-darm-as“ gesproken. Daarbij zouden de hersenen niet alleen de darmactiviteit via de Nervus vagus kunnen beïnvloeden, maar ook de communicatie in de andere richting werken. De darm produceert dopamine, serotonine en andere boodschappersstoffen, die in de hersenen als neurotransmitter fungeren. Opvallend is ook, dat veel CZS-aandoeningen gepaard gaan met darmklachten en mensen met de ziekte van Parkinson vaak last hebben van ontstekingen in de darm en/of obstipatie, die al jaren aan de ziekte voorafgaan. Verdere inzichten over het verband werd onthuld in een nieuwe studie, waarinde samenstelling van de dikkedarmbacteriën van Parkinson-patiënten en gezonde mensen vergeleken werd. Zo werden de boterzuurproducerende bacteriën van de soorten *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* en *Faecalibacterium prausnitzii* bij gezonde mensen in aanzienlijke hogere concentraties gemeten als bij zieken. Aan de andere kanten waren de „proinflammatoire“ *Proteobacteria* met lipopolysaccharide-biosynthese bij patiënten met de ziekte van Parkinson sterk verhoogd. Vermoed wordt, dat de bacteriële overgroei de alfa-synucleïne-productie in de darm en de afzetting ervan in de hersenen induceert, wat uiteindelijk tot de voor de ziekte van Parkinson kenmerkende motorische stoornissen leidt (Keshavarzian et al. Mov Disord. 2015).



Risicoparameters Parkinson

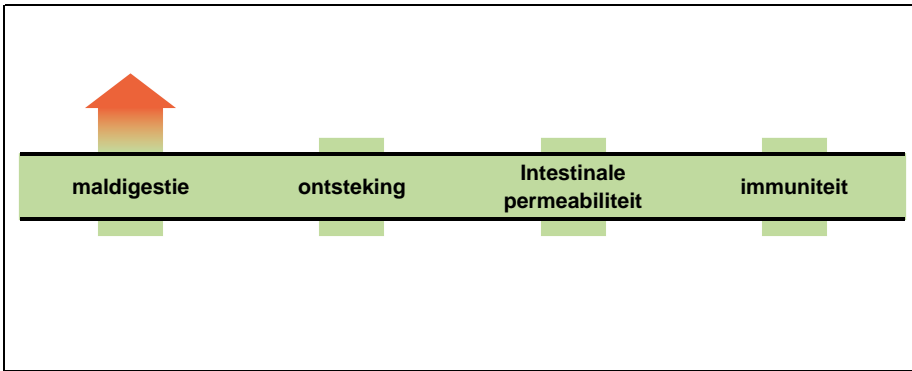


Verdere diagnostiek over het risicogebied van neurologische aandoeningen

Vanwege het geïdentificeerde risico op het gebied van neurologische aandoeningen adviseren wij de volgende **verdere laboratoriumdiagnostiek**:

- Bijnier-stressindex in het speeksel
- Groot hormoonprofiel (vrouw/man)
- Schildklierprofiel
- Totale T3/reverse T3-verhouding
- Q10
- Oxidatieve stress
- Vitamine B1, B2, B3, B5
- Methylmalonzuur in de urine

Maag-darm-diagnostiek - interpretatie van de diagnose



malabsorptie / ontsteking

Calprotectine in de ontlasting

De **calprotectinewaarde** vertoont **geen bijzonderheden**.

Calprotectine is een eiwit waarvan neutrofiële granulocyten bij **inflammatoire darmziekten** meer produceren. Verhoogde calprotectinewaarden komen vooral voor bij chronisch-inflammatoire darmziekten. De hoogte van de calprotectinewaarde correleert met de ontstekingsactiviteit en vormt dan ook een uitstekende parameter voor het verloop bij chronisch-inflammatoire darmziekten zoals M. Crohn of colitis ulcerosa. Calprotectinewaarden boven ca. 400 mg/l duiden bij een bekende IBD op een acute exacerbatie. Verhoogde calprotectinewaarden met een onduidelijke oorzaak dienen in ieder geval te worden opgehelderd.

Zonulin im Stuhl

Eine **normale Zonulinkonzentration** im Stuhl spricht gegen eine gestörte Funktion der Tight-junctions. Bei weiter bestehendem Verdacht auf ein „leaky gut“ empfiehlt sich die ergänzende Bestimmung von alpha-1-Antitrypsin im Stuhl sowie von LPS im Serum.

Maldigestie

Galzuren in de ontlasting

De oorzaak voor een **toegenomen uitscheiding van galzuren** kan diarree (verkorte darmpassagetijd) of een verstoorde terugresorptie van galzuur in het terminale ileum zijn, bijvoorbeeld ten gevolge van een inflammatoire darmziekte.



Weiterführende Diagnostik zur Erfassung eines "leaky gut":

- ▶ Alpha-1-Antitrypsin
- ▶ LPS
- ▶ Darmcheck Inflammation
- ▶ Mukosaprotective Flora
- ▶ kurzkettige Fettsäuren im Stuhl



Weiterführende Informationen hierzu entnehmen Sie bitte unseren Fachbroschüren "Leaky gut", "Endotoxinämie" sowie "Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität"



Empfehlenswerte weitere Diagnostik:

- ▶ Mikrobiom-Analyse
- ▶ Darmcheck Inflammation

Medisch gevalideerd door Frau Sabine Hein
Released by Dr. med. Patrik Zickgraf

De met * gekenmerkte onderzoeken werden uitgevoerd door een van onze geaccrediteerde laboratoria partners.

** Accreditatie in voorbereiding



Principes van de microbiom-therapie

De ontwikkeling, de diversiteit en de stabiliteit van het intestinale microbiom zijn nauw met de leef- en voedingsgewoontes van de mens verbonden. Daarom is het intestinale microbiom altijd als product van onze leefwijze te beschouwen. Omgekeerd kan daaruit afgeleid worden dat een duurzame stabilisering van het intestinale microbiom alleen door het wegnemen van voedingsfouten en andere, ongunstige leefomstandigheden mogelijk is.

Dus is de microbiom-therapie enerzijds gebaseerd op een **aanpassing van de voeding op lange termijn** en anderzijds op de toediening van **prebiotische preparaten**. Met deze therapie worden op biologische wijze de intestinale milieucondities gestabiliseerd, wat als het ware de gewenste aanpassing van het microbiom met zich mee brengt. Daarmee wordt duidelijk dat niet de toediening van levensvatbare microben in de vorm van **probiotica** op de voorgrond kan staan, maar veelmeer de prioriteit worden gegeven aan een geschikte substraatkeuze voor de gewenste modulatie.

Voorwaarde voor een fysiologisch darmmicrobiom bij hoge diversiteit is dus een blijvend gevarieerde, vetarme, vezelrijke en secundaire planten-inhoudsstoffen bevattende voedingsvorm, zoals die bijvoorbeeld overeenkomt met de vegetarische natuurvoeding!

Hoe dan ook is volgens de *Deutschen Gesellschaft für Ernährung* ('Duitse maatschappij voor voeding') (DGE) vegetarische voeding met veel fruit, groente en volle granen – waar mogelijk altijd uit de biologische landbouw - aan te raden. In zekere zin kenmerkt een „microbiom-gezonde voeding“ zich door een verregaande onthouding van kunstmatige voedingsadditieven, zoals bijv. conserveringsmiddelen, voedingsemulgatoren, kunstmatige aroma's, kleurstoffen etc.

Storende invloeden op de ontwikkeling van een gezond microbiom

Daartegenover staan de in onze regionen vrij ongunstige voedingsgewoonten, die vaak al in de zuigelingenleeftijd door het gebruik van (kunstmatige) babyvoeding hun oorsprong vinden. In de jeugd en in de volwassenleeftijd komt daar nog stress, een gestoord slaap-waak-ritme, de te hoge consumptie van industrieel vervaardigde levensmiddelen, de overmatige consumptie van koolhydraatrijke voeding als ook de regelmatige inname van additieven zoals kunstmatige geurstoffen, kleurstoffen, suikervervangers en voedingsemulgatoren bij. Op dezelfde wijze remmen alcohol alsook verschillende toxische resten in de voedingsmiddelen de ontwikkeling van een gezond microbiom. Bovendien zijn vaak **onnodige antibiotica-therapieën** een belangrijke reden voor de ontwikkeling van dysbiose. Daarom moet tijdens en ook aansluitend aan een toediening van antibiotica een preventieve, probiotische of synbiotische therapie uitgevoerd worden.



Aanvullende informatie over therapie vindt u in onze brochure voor professionals '**Intestinales Mikrobiom**' in ons downloadcentrum via www.ganzimmun.de



Substraten, die een **fysiologisch microbiom bevorderen**

Vezels (prebiotica) zoals:

- * Psyllium (vlozaad)
- * Lijnzaad
- * Acaciavezels
- * Tarwezemelen
- * Resistent zetmeel (bijv. dextrine)
- * Fructo-/galacto-oligosaccharide
- * Amylopectine / citruspectine
- * Volkoren gierst
- * Boekweit
- * Aardamandelen
- * Baobab (afrik. apenbroodboom)

Secundaire plantenstoffen uit de groep van de polyfenolen zoals:

- * (Epi-)catechine (groene thee)
- * Procyanidine (rode druiven)
- * Flavanole (cacao)
- * Tannine (thee)



Substraten, die een **onfysiologisch microbiom bevorderen**:

- ▶ Eiwit in te hoge hoeveelheden (onafhankelijk van de bron; ook ontstekings-eiwit staat het rottingsflora als substraat ter beschikking)
- ▶ Vet in te hoge hoeveelheden
- ▶ Geraffineerde koolhydraten/zetmeel

Voedingsvezels

Voedingsvezels zijn onverteerbare koolhydraten van plantaardige voeding, die uitsluitend bevordelijk zijn voor het microbiom als voedingssubstraat, echter niet voor de mens. Uit dit simpele feit kan direct worden afgeleid, dat een onvoldoende inname van vezels onvermijdelijk leidt tot „voorzieningsstoornissen“ van het microbiom, die leiden tot ernstige en uitsluitend nadelige veranderingen voor de totale gastrointestinale microbiota, die uiteindelijk in dezelfde mate ook de gastheer treffen.

Prebiotica

Prebiotica zijn voedingsmiddeleningredienten uit de groep oplosbare vezels. Ze bestaan uit onverteerbare natuurlijke fructo-oligosacchariden (FOS) of galacto-oligosacchariden (GOS), zijn maagzuurstabiel en staan - overeenkomstig de bovengenoemde principes over vezels - als voedingssubstraat ter beschikking aan het microbiom en niet aan het menselijke organisme. Dus beïnvloeden prebiotica in de dikke darm selectief de groei als ook de metabole prestaties van het intestinale microbiom. Men komt daarom een belangrijke gezondheidsbehoudend effect toe. Mengsels van verschillende prebiotica, zoals aanwezig in kant-en-klare formuleringen in verschillende combinaties, hebben zich als betrouwbaar bewezen.

Secundaire planten-inhoudsstoffen

Secundaire planten-inhoudsstoffen worden door planten o.a. als antistoffen tegen parasieten en ziektes, als groeiregulatoren of als kleurstoffen gevormd. Vanuit evolutionair oogpunt kan worden aangenomen dat bioactieve planten-inhoudsstoffen essentieel betrokken zijn bij het behoud en de bevordering van de gezondheid en het prestatievermogen van de mens. Dit schijnt ook te gelden voor het intestinale microbiom, dat in het bijzonder door polyfenolen gemoduleerd wordt. Tot de groep van de polyfenolen behoren stoffen als **procyanidine** en kleurstoffen zoals **flavonoïde** en **anthocyaan**. Een gevarieerde voeding, rijk aan vers fruit en groente, bevat voldoende hoge concentraties aan secundaire planten-inhoudsstoffen.

Een recente studie* bevestigt het belang van secundaire planten-inhoudsstoffen ook voor de species **Akkermansia muciniphila**. Door polyfenolen verkrijgt *Akkermansia* bruikbare substraten, die overlevingsvoordelen tot gevolg hebben en zo kunnen bijdragen aan een stabilisering resp. aanwas.

Probiotica

Probiotica zijn levende, metabolisch actieve micro-organismen, die vanwege hun zuurresistentie de maagpassage overleven en in de darm specifieke en niet-specifieke effecten ontwikkelen. Door hun metabole activiteit versterken ze de fysiologische, patiënteigen flora, zodat ongewenste bacteriesoorten verdrongen kunnen worden. Door substraatconcurrentie remmen ze rottingsbacteriën, zoals bijv. histaminevormers en stabiliseren zo een fysiologisch microbiële darmomgeving.

In de microbiom-therapie dient de toediening van probiotica de aanvulling van de boven beschreven prebiotische maatregelen om de omgevingsomstandigheden verder te optimaliseren. Met behulp van verschillende bacteriesamenstellingen die heden ten dage ter beschikking staat, kunnen de maatregelen afhankelijk van de uitslag als ook van het klinische beeld gevarieerd worden.



Prebiotische oligosacchariden, de belangrijkste groep binnen de prebiotica, zit ook in moedermelk. Ze zijn voorwaarde voor een gezonde ontwikkeling van het microbiom van een kind. Daarmee wordt duidelijk dat het gebruik van prebiotica ook al in de kindertijd zinvol kan zijn.



Literatuur:

* Anonye, B. O. 2017. Commentary: Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Front Immunol.* 8:850.



Om een efficiënt probiotisch effect te bereiken, zijn zowel de dagelijkse toediening van **hooggeconcentreerde probiotica** (minstens 1×10^9) als ook een zo hoog mogelijke verscheidenheid van de gebruikte bacteriesoorten vereist zoals in zogenaamde **multispecies-probiotica**.