

| WETENSCHAP

Darmen

Ongegeneerd scheten
en boeren laten voor
de wetenschap

PAGINA 12-14

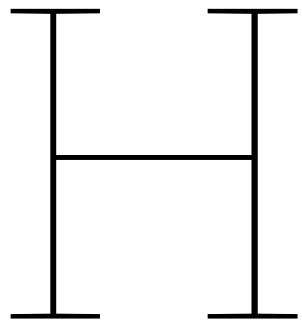
Biologie

In een
luchtdichte
ruimte meten
wat de darmen
met vezels en
eiwitten doen

Een luchtdichte ruimte waar de darmen hun werk doen

In de fermentatiekamer van het Maastricht UMC+ kunnen gasten ongegeneerd boeren en scheten laten. Op deze manier doen wetenschappers onderzoek naar darmbacteriën.

Door **Martine Kamsma** Fotografie **Chris Keulen**

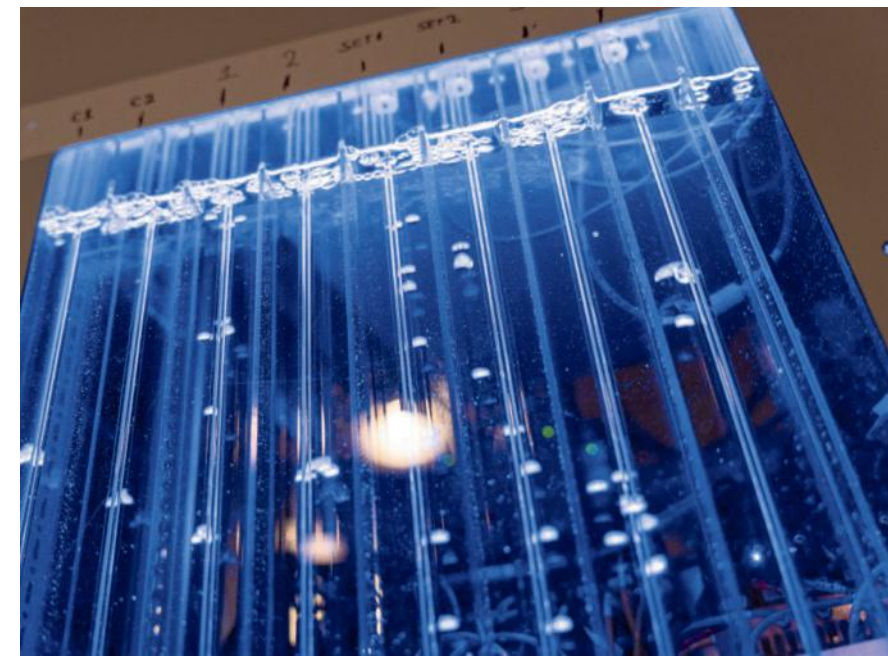


et is woensdagavond 19.30 uur. In een grijze gang in het uitgestorven onderzoeksgebouw bij het Maastricht UMC+ zet Gillian Larik een magnetronmaaltijd voor: aardappelblokjes, boontjes, paprika en biefstukreepjes. Met als toetje vruchtenyoghurt met vezelpoeder.

In snelreïnvvaart vertelt de PhD humane biologie enthousiast wat me de komende dagen te wachten staat en prikt en passant een glucosemeter op mijn bovenarm, om de schommelingen in mijn

bloedsuiker te volgen. Ik ben uitgenodigd om mee te maken hoe het nieuwste onderzoek naar darmbacteriën eruit ziet.

Over een half uur laat ik me vrijwillig 2.160 minuten opsluiten in een kamertje waar ruimte is voor weinig meer dan een eenpersoonsbed, een bureautje en een wastafel. Op tafel ligt een zakje waarmee ik morgen in 28 buisjes moet blazen om de inhoud te vergelijken met de gassen uit mijn lichaam die door sensoren zijn opgepikt. Larik: „Ik leg morgen nog wel



Apparatuur waarmee onder meer de lucht uit de ruimte wordt geanalyseerd.



In de 'borrelbak', buizen gevuld met paraffineolie, borrelt lucht uit de fermentatiekamer naar boven.

Als voeding sneller door de darmen gaat, blijven aan het einde van de darm mogelijk meer vezels over om daar gefermenteerd te worden

Ellen Blaak onderzoeksleider

Vezels en fermentatie

Vezels komen uit de celwanden van planten, het zijn koolhydraten met als gemeenschappelijk kenmerk dat ze niet worden verteerd of opgenomen. Sommige vezels verlaten onveranderd het lichaam. Andere worden in de dikke darm door bacteriën en andere micro-organismen gefermenteerd: afgebroken en omgezet in andere stoffen. Daarbij ontstaan bijproducten zoals darmgassen en korteketenvezuren.

Vezels zitten in groente, fruit, aardappelen, volkoren granen, peulvruchten en noten. Fermenteerbare vezels zijn er in allerlei soorten en maten. Om enkele te noemen: inuline en fructo-oligosacchariden zitten bijvoorbeeld in ui, prei, witlof en groene banaan. Resistent zetmeel zit onder meer in koude aardappel en volkoren granen. Pectine is te vinden in appels, citrusvruchten en wortels.

Verschiedende vezels hebben verschillende gunstige eigenschappen. Om van alle types voldoende binnen te krijgen, helpt een gevarieerd eetpatroon. De aanbeveling voor volwassen vrouwen is minimaal 25 gram vezels per dag en voor mannen 30 gram. Dat is goed voor de spijsvertering en verzadiging en verlaagt het risico op obesitas, diabetes type 2, hart- en vaatziekten en darmkanker.

een keer uit wat je moet doen.”

De eyecatcher in het kamertje is iets wat op een wc lijkt, maar in werkelijkheid een soort vrieskast is met een verwarmde wc-bril. De zak in de pot vangt ontlasting op waarin later kan worden gekeken naar onder meer de compositie van de darmbacteriën. Ernaast een grote fles voor urine, die iets laat zien over de afbraak van eiwit. En dan is er nog net een hoekje voor het stepje waarop ik morgen oefeningen moet doen. Alles wat van buiten naar binnen gaat, moet door een sluis met twee deurtjes, om geen lucht naar binnen te laten glippen.

Deze zogenoemde fermentatiekamer is nieuw. Althans, een van de vijf kamers die de universiteit al had om zuurstof en koolstofdioxide uit de adem van proefpersonen te meten, is dit jaar uitgebreid. Er zat al een systeem in dat gecontroleerd verse lucht binnenlaat om daarna uitgeademde lucht op te vangen. Sinds kort kunnen de stofwisselingsonderzoekers ook gassen meten die mensen uitstoten wanneer bacteriën in de darmen eiwitten en onverteerbare vezels uit voedsel afbreken: methaan, waterstof en waterstofsulfide - bekend van de geur van rotte eieren.

Ademen gaat vanzelf, boeren en scheten mogen hier ook ongegeneerd ontsnappen. Graag zelfs. In de ruimte naast de fermentatiekamer staan transparante buizen gevuld met paraffineolie waarin lucht uit de fermentatiekamer naar boven borrelt. Elk belletje wordt een stijpe op een grafiek. Larik: „Alles wat los zit aan jou, vangen we op.”

Het is in deze setting niet moeilijk om je even koe te voelen, als methaanuitstoter. Of muis, als proefdiertje in een kooitje. Of om je in elk geval even te verplaatsen in de zestien deelnemers die hier eerder verbleven ten behoeve van dit experiment.

Larik maakt me wegwijs en wenst me een goede nacht. „Om tien uur gaat het ganglicht uit. Als er wat is, bel gerust.” Zelf slaapt hij in een kantoorje verderop in de gang, zoals altijd als er proefpersonen overnachten. Hij duwt de zware metalen deur dicht. Ik mag elk moment vertrekken. Maar 36 uur moet te doen zijn. Er hebben hier weleens mensen 60 uur gezeten, zonder te eten. En waarschijnlijk ook zonder te douchen.

Om 20.18 uur produceer ik de eerste flatus - althans de eerste die ik zelf opmerk. Rond 22.30 uur geef ik me over aan het geruis van de luchtververser, zoals je je in een vliegtuig door de airco in slaap kunt laten sussen.

Inwendige brouwerij

Zo sober als de fermentatiekamer eruit ziet, zo simpel was het bouwen van de kamers niet. Vijf ingenieurs zijn zo'n twee jaar bezig geweest met het ontwerpen van een prototype, dat als eerste ter wereld van minuut tot minuut kan meten

wat de darmbacteriën doen.

Tot voor kort werd dit soort fermentatieonderzoek alleen bij dieren gedaan, waren de tijdsintervallen tussen de metingen groter, of werd alleen methaan opgevangen. Of onderzoekers beperkten zich tot het eindproduct: poep. „Dan ben je eigenlijk al te laat”, zegt Larik.

Mensen die veel voedingsvezels eten zijn gemiddeld gezonder. Maar waar komt dat door? Wat gebeurt er nou precies in de darmen waardoor bacteriën allerlei andere processen in het menselijk lichaam kunnen beïnvloeden? Wat is het effect van voedingsvezels en bacteriën op de stofwisseling? Welke verschillen zijn er tussen mensen met en zonder overgewicht?

Om vervolgens te onderzoeken hoe je die inwendige brouwerij bij verschillende typen mensen een beetje zou kunnen bijsturen. En om op den duur betere voedingsadviezen, gepersonaliseerde diëten of supplementen te kunnen ontwikkelen, die helpen overgewicht tegen te gaan en te voorkomen dat mensen diabetes type 2 krijgen.

Met elk deelonderzoek wordt een klein stukje van een grote puzzel over voeding en obesitas gelegd. Het experiment waar ik een stukje van meepik, moet inzichtelijk maken hoe darmbacteriën reageren op een supplement van inuline uit witlof en resistent aardappelzetmeel, vezels die gewoonlijk onverteerd het einde van het spijsverteringskanaal halen.

Aan het einde van de dikke darm worden ook eiwitten gefermenteerd, met minder gunstige effecten in de darmen. De studie moet meer duidelijkheid verschaffen over de relatie tussen de afbraak van eiwitten, suikers, vetten en vezels (koolhydraten), de darmbacteriën die daarbij aan werk zijn, en de stoffen die ze produceren als ze voedingsstoffen afbreken.

Bekend is dat darmbacteriën bij het fermenteren van voedingsvezels korteketenvezuren vormen, die op hun beurt allerlei positieve effecten op de stofwisseling kunnen hebben. Korteketenvezuren helpen onder meer om de lever gevoeliger te maken voor insuline, infecties te dempen en in het brein het signaal van verzadiging af te geven: genoeg gegeten. De belangrijkste korteketenvezuren, acetaat (azijnzuur) en butyraat (boterzuur), vinden de onderzoekers terug in het bloed en de feces van de proefpersonen.

Bifi-worstjes

In totaal zullen 28 vrijwilligers meedoen aan dit onderzoek. De helft met overgewicht en een licht verstoorde suikerhuishouding - een voorbode van diabetes type 2 - en de helft met een normaal gewicht en gezonde bloedwaarden. Zij komen hier allemaal twee keer 36 uur. Eén keer voor het supplement en één keer voor een placebo - zonder dat zij of de on-

derzoekers weten wat ze bij welke sessie krijgen.

Darmgassen, energieverbruik, bloed, bloedsuikerwaarden, urine, ontlasting, speeksel - alles wordt gemeten en verzameld, geanalyseerd en zo mogelijk bevestigd. Er wordt zelfs een geheugentestje afgenomen, want wie weet of later iemand nog wil uitzoeken of vezelrijke voeding helpt bij een spelletje memory. De proefpersonen krijgen een infuus en moeten ongeveer elk uur hun arm door een slurf steken om bloed af te geven.

Gevaarlijk is het allemaal niet, maar een infuus laten plaatsen is geen pretje. En anderhalve dag in een klein kamertje, zonder zelf te kunnen beslissen wat je wanneer eet en hoeveel je beweegt, en ook nog in je slaap gestoord worden om bloed af te geven - daar kan niet iedereen tegen. Voor vegetariërs zal alleen al het dagmenu met Bifi-worstjes en kipfilet een dealbreaker zijn.

Tegenover het ongemak staat wel een vergoeding van 500 euro. En een uitstekende wiferverbinding. „Tot nu toe is maar één proefpersoon voortijdig naar huis gegaan, vanwege een flinke verkoudheid”, zegt Larik. „Er zijn ook mensen naar buiten gekomen die opgetogen zeiden: ik heb in 36 uur nog nooit zoveel werk verzet.”

Smaakt naar niks

Voor mij als nepdeelnemer is een sjoemelproefje opgezet: het infuus blijft me bespaard en ik weet dat ik het vezel supplement krijg - voor de placebo hoef ik niet nog eens 36 uur terug te komen. Geld krijg ik niet. Wel volg ik braaf de aanwijzingen van de onderzoekers door de intercom.

Vanaf 8 uur 's ochtends blaas ik veertien keer twee buisjes vol, vul ik veertien keer dezelfde vragenlijst in over honger en verzadiging, doe twee keer de voorgeschreven step-oefeningen, neem drie tussendoortjes, eet drie keer keurig mijn bordje leeg. Daarna lepel ik een fruit-yoghurtje op, nadat ik er een zakje vezelpoeder doorheen heb geroerd. Het witte goedje ziet eruit als maizena en smaakt naar niks. Het is niet vies, het is niet lekker, het klontert alleen een beetje.

Precies om 20.30 uur, na de traktatie van de dag (een paar blokjes melkchocolade) maak ik op een iPad nog de geheugentest. Als om 21.55 uur het hele programma is afgewerkt, constateer ik dat ik door alle onderbrekingen - er is zelfs een zwaaimoment met hoogleraar humane biologie Ellen Blaak, de onderzoeksleider - nauwelijks aan werk ben toegekomen. Of komt dat door de hoofdpijn door het uitblijven van mijn dagelijkse dosis cafeïne? Hoe dan ook, mijn verblijf in hotel De Dikke Darm vliegt voorbij.



Een luchtdicht afgesloten deur scheidt de fermentatiekamer van het Maastricht UMC+ van de controleruimte waar de onderzoekers werken.



Onderzoeker Gillian Larik (rechts) en masterstudent Iris Boelen in de controleruimte.

» **Vervolg van** pagina W13

Als Gillian Larik de volgende ochtend om 8.00 uur de deur opendoet, heeft hij de eerste resultaten al uitgewerkt - anders dan bij echte deelnemers, die pas na één of twee jaar te zien krijgen hoe hun darmen op de vezels reageerden.

De puntjes op het scherm laten zien dat mijn fermentatiefabriek 's nachts op volle toeren draaide en de tweede avond een flinke piek bereikte: 7.200 microliter waterstof per minuut, omgerekend bijna een halve liter per uur. Dat lijkt veel, zegt Larik, maar hoeveel dat is ten opzichte van anderen, valt nog niet te zeggen.

Ik blijf bij het type te horen dat geen waterstof omzet in methaan: dat broeikasgas is in de grafiek niet terug te zien. „Je bent dus wel milieuvriendelijk”, zegt Larik lachend.

Voor de omzetting van waterstofgas naar methaan zijn bepaalde bacteriën nodig, die ik waarschijnlijk niet heb, zegt Larik. „Hoe dat komt, weten we niet precies, maar daardoor kunnen sommige groepen anders op bepaalde vezels reageren dan de andere.”

Er is ook nog een truc om te zien hoe snel de vezels door het lichaam gaan

Zo'n waterstofprofiel zou weleens goed nieuws kunnen zijn, zegt Ellen Blaak tijdens een later gesprek. Waterstofmensen produceren meer butyraat (boterzuur), methaanmensen relatief meer acetaat (azijnzuur). Mensen met overgewicht produceren over het algemeen minder butyraat dan slankere mensen. „Beide zijn goede korteketenvezuren, maar we zien dat met name butyraat gunstige effecten heeft op gewicht, insulinegevoeligheid en ontstekingen.”

„Kijk, nog een leuke”, zegt Larik, wijzend naar het scherm. „Aan de verhouding tussen de inademing van zuurstof en uitstoot van CO₂ kun je zien of je verhoudingsgewijs meer suikers of vet verbrandt. Dat schommelt gedurende de dag. Na elke maaltijd gaat je suikerverbranding omhoog, in de nacht verbrand je relatief meer vet.”

Hoe meer deelnemers, hoe groter de dataset, hoe beter de onderzoekers kunnen zien wat vezels en darmbacteriën doen bij groepen mensen. „We zien dan of methaanmensen bijvoorbeeld meer vet verbranden”, zegt Larik. „En of water-

stofproducenten lagere ontstekingswaarden hebben.”

Er is ook nog een truc om te zien hoe snel de vezels door het lichaam gaan. Bepaalde vezels in rietsuiker, ananas en maïs bevatten van nature hogere concentraties van een bijzondere koolstofvariant, ¹³C. Door die vezel toe te voegen - en deelnemers te vragen vóór het experiment die drie dingen niet te eten - kunnen ze aan de uitstoot zien hoe lang het duurt voordat het supplement het laatste station in de darmen bereikt.

Blaak: „Als voeding sneller door de darmen gaat, blijven aan het einde van de darm mogelijk meer vezels over om daar gefermenteerd te worden. Het is uniek dat we dit patroon van fermentatie nu over de tijd kunnen meten en kunnen zien wat er tegelijkertijd met energieverbranding en de verbranding van vetten en koolhydraten gebeurt. Zodra we dat beter in beeld hebben, kunnen we mogelijk ook ontdekken hoe fermentatie gestuurd wordt door de biologische klok, en hoe we dit patroon met vezels of voedingspatronen kunnen beïnvloeden.”

Stofwisselingstypen

Zien we over twee jaar bevestigd dat de proefpersonen met overgewicht minder darmgassen, minder waterstof en minder butyraat produceren? En dat inuline en resistent aardappelzetmeel dat kunnen verbeteren? Larik kan het nog niet zeggen. Als hij nu al in de data zou kijken, is hij tijdens het experiment al gekleurd, en dat kan de uitkomsten verstoren.

Fascinerend is het, om zo gedetailleerd naar de stofwisseling van een individu te kunnen kijken. Maar wat heeft de gemiddelde Nederlander eraan?

Ellen Blaak memoreert nog maar eens dat de helft van de volwassen Nederlanders overgewicht heeft. Alleen daarom al, zegt ze, zijn de uitkomsten relevant voor grotere groepen. „Als we meer inzicht krijgen in de mechanismen bij kleine groepen, kunnen we bij grotere cohorten kijken of het werkt zoals we denken, en een vertaalslag maken naar steeds grotere groepen.”

Misschien kunnen alle mensen over een aantal jaar met een simpele biomarker in het bloed of in de uitgeademde lucht ontdekken tot welk stofwisselingstype ze behoren, zodat ze met specifieke vezels hun diabetesrisico kunnen verkleinen.

Het onderzoek met de fermentatiekamers is werk van de lange adem. Larik: „Uiteindelijk wil je weten wat de verschillen tussen gezonde en ongezonde mensen zijn om te kijken: wat werkt wél bij deze groep, zodat ieder individu de voeding kan krijgen waar die de meeste baat bij heeft.”