

## Hygiënehypothese opnieuw bezien

Over de negatieve effecten van het uitbannen van infecties op de stijging van allergieën en auto-immuunziekten.

Ing. Harry Zandvliet  
In samenwerking met Cisca Buis

## Inhoud

|  |    |
|--|----|
| VOORWOORD .....  | 3  |
| 1. De paradox .....  | 4  |
| 1.1 Enige cijfers omtrent de stijging van allergie, auto-immuunziekten.....  | 7  |
| 1.2 Verband tussen Stijging ADHD /regressief autisme en de<br>hygiënehypothese ?.....  | 8  |
| 1.3 Verband hygiëne en stijging immuun afwijkingen aangetoond bij dieren   | 9  |
| 2. De ontdekking van de hygiënehypothese in relatie tot allergie type-1 .....  | 10 |
| 2.1 De epidemiologische bewijzen over de hygiënehypothese.....   | 12 |
| De Noord-Zuid en Oost-West verdeling van allergie en auto-immuunziekten.<br>.....  | 12 |
| Migratie van Zuid naar Noord leidt tot stijging afweer afwijkingen .....   | 14 |
| Overige epidemiologische onderzoeken aangaande de rol van de<br>hygiënehypothese: .....  | 15 |
| 3. Hoe allergie type-1 en auto-immuniteit ontstaat.....  | 16 |
| 3.1 Het ontstaan van allergie .....  | 17 |
| 3.2 Het ontstaan van auto-immuniteit .....   | 19 |
| 4. De biologische bewijzen van de hygiënehypothese. ....   | 20 |
| 4.1 Theorie over Th1 die de afweer weglukt van de Th2 .....  | 20 |
| 4.2 De ontdekking van de dirigenten van het immuunsysteem, de T-reg<br>cellen.....   | 23 |
| 4.3 De preventieve werking van virusziekten tegen het ontstaan van allergie<br>zoals astma, de rol van de Natural Killer T-cel.....                                  | 26 |
| 4.4 Te weinig infecties op jonge leeftijd heeft onomkeerbare gevolgen voor<br>het immuunsysteem op volwassen leeftijd met kans op immunologische<br>afwijkingen..... | 27 |
| 5. Darmflora, vitaminen en de hygiënehypothese.....  | 28 |
| 5.1 Persistierende subklinische infecties beschermen tegen allergie en auto-<br>immuunziekten. ....  | 30 |
| 5.2 Vitamine D en A verhoogt het aantal T-regs .....   | 31 |
| 5.3 Meer over hygiënehypothese en darmflora .....  | 32 |
| TOT SLOT.....  | 33 |

'Een boom groeit niet door aan de takken te trekken, maar door de wortels water te geven.' (Carl van de Velde)

## **VOORWOORD**

In de afgelopen decennia, met name vanaf begin jaren '70, zijn allergieën en auto-immuunziekten enorm gestegen in westerse ontwikkelde landen. Steeds meer wetenschappers denken dat dit zeer wel mogelijk verband houdt met hoe wij in het westen omgaan met infectieziekten en de preventie hiertegen. Volgens de hygiënehypothese bestaat er een verband tussen het zeer ver doorgevoerde beleid van eliminatie van infecties en infectiebronnen en de stijging hierdoor van allergie en auto-immuunziekten. In de laatste jaren is het inzicht in dit verband gegroeid.

Wij willen via dit pamflet dit onderwerp agenderen door de nieuwste feiten hierover publiek te maken om zodoende tot een evenwichtiger beleid te komen op het gebied van preventie tegen infecties en infectieziekten.

NB 1: *Dit pamflet is voorzien van grijze tekstblokken, die u kunt lezen als "verdieping", of die u kunt overslaan. Het doet geen afbreuk aan de inhoud als u ze niet leest.*

NB 2: *Vrijwel alle voetnoten zijn voorzien van een link naar de samenvatting van het betreffende onderzoek uit met name de pubmed library.*

## 1. De paradox

In westerse landen is de afgelopen eeuw erg veel vooruitgang geboekt bij de bestrijding van infectieziekten. In de 20<sup>e</sup> eeuw (met name in de eerste helft daarvan) is het sterftcijfer voor infectieziekten spectaculair gedaald. De grootste daling viel samen met de toenemende hygiëne en verbetering van de overige leefomstandigheden. Sinds mensen in het westen gevarieerder gingen eten, en bijvoorbeeld scheurbuik definitief tot het verleden behoorde, daalde de sterfte, met name onder jonge kinderen, spectaculair. Gingen in 1900 nog 25 per 1000 zuigelingen onder de 1 jaar dood aan met name infectieziekten, in 1925 (ver voor de invoering van antibiotica) was dit al gedaald naar 10, om vervolgens verder af te nemen tot 6 per 1000 in 1950<sup>1</sup>. In gebieden in bijvoorbeeld Afrika, waar omstandigheden nu vergelijkbaar zijn met die van westerse landen in de 19<sup>e</sup> eeuw, sterven nog altijd zeer veel kinderen aan infectieziekten. De toepassing op grotere schaal van antibiotica betekende in westerse landen nog een stap verder in het indammen van sterfte aan infectieziekten.

Vanaf 1956 kennen we in Nederland het Rijksvaccinatieprogramma, waardoor vaccinatie op grote schaal kon plaatsvinden en de sterfte aan difterie of mazelen met enkele tientallen per jaar verder omlaag gebracht kon worden. Dit is overigens, vergeleken met de reuzenstappen die hiervoor zijn gezet, zeer bescheiden. Ter vergelijking, op de schaal van 1000 spreek je over een terugdringing van het aantal sterfgevallen van 0,2 per 1000 zuigelingen per jaar. Dat is bescheiden vergeleken met de daling van 25 naar 6 zuigelingen in de ervoor liggende 50 jaren. In vergelijking met bijvoorbeeld het aantal verkeersdoden (ongeveer 600) per jaar zijn dit dus geen indrukwekkende aantallen. Daarbij moet nog worden opgemerkt dat in dit aantal de negatieve gevolgen van de bijwerkingen van vaccins en sterfte na/door vaccins niet zijn meegerekend. Jaarlijks komen bijvoorbeeld gevallen voor van apneu (ademstilstand) onder recent gevaccineerde prematuren (te vroeg geboren baby's). Onder bewaking van een ademhalingsmonitor worden deze te vroeg geborenen baby's gevaccineerd, mits ze in het ziekenhuis zijn. Ondanks dat vaccins op dit punt wel verbeterd zijn<sup>15</sup> komen apneus in deze groep nog steeds voor en deze worden geregistreerd bij Lareb<sup>2</sup>. Een recente studie in ontwikkelde landen toont een statistisch verband tussen de hoeveelheid vaccins en de sterfte van zuigelingen onder de 1 jaar. In landen waar minder gevaccineerd wordt blijkt deze sterfte gemiddeld significant lager te zijn<sup>3</sup>.

Als de baten groter zouden zijn dan de lasten dan is het vaccinatiebeleid van de overheid zeker toe te juichen. Maar zijn die baten wel groter dan de lasten? Of zijn we in onze drang naar het uitbannen van infectiebronnen te ver doorgeschooten?

Wat opvalt is dat de jaren '60 generatie, die meer infecties doormaakten (waaronder de klassieke kinderziekten, zoals bof, mazelen en rode hond) veel minder kampen met allergie, auto-immuunziekten of gedragsstoringen (ADHD of regressief autisme) ten opzichte van de huidige generatie.

Is hier een verband tussen?

In een eerder verschenen artikel van de NVKP over de hygiënehypothese wordt de paradox beschreven die sommige immunologen en virologen zien tussen enerzijds de daling van de infectiedruk en anderzijds de stijging van allergie en auto-immuunziekten. Professor Galama (viroloog) vergelijkt het uitroeien van kinderziekten en de mogelijke reactie hierop van het lichaam (bijvoorbeeld allergie) met de fantoompijn na amputatie van een lichaamsdeel.

Citaat uit de rede van Galama ter aanvaarding van het ambt van hoogleraar virologie in februari 2001<sup>4</sup>:

*'Inderdaad zijn er tekenen dat de preventie een prijs vraagt, een fantoompijn van een immuunsysteem dat zonder werk zit. Zo is gebleken dat onder kinderen die op natuurlijke wijze mazelen doormaken minder allergie of hooikoorts voorkomt dan onder gevaccineerde kinderen<sup>5</sup>*

Uit het onderzoek in *The Lancet*<sup>5</sup> waar Galama naar verwijst, blijkt dat onder kinderen die op natuurlijke wijze mazelen hebben doorgemaakt de prevalentie van diverse allergieën **de helft** is t.o.v. de gevaccineerde kinderen die de mazelen niet hebben doorgemaakt.

Overigens, dezelfde conclusie, namelijk dat mazelen preventief werkt tegen het krijgen van allergie, werd getrokken door de PARSIFAL studie<sup>8</sup>.

Uit ander onderzoek waaraan Galama refereert, blijkt dat bij muizen met aanleg voor diabetes type-1 de kans op diabetes type-1 afneemt bij verhoogde blootstelling aan virale infecties.<sup>6</sup> Dit soort onderzoeken roept vragen op over het verband tussen de pogingen om kinderziekten uit te roeien en de stijging van allergie en auto-immuunziekten.

Vanuit de hygiënehypothese worden ook andere infectiebronnen genoemd, die preventief kunnen werken tegen allergie en auto-immuunziekten. Het is nog onduidelijk welke hiervan van het grootste belang zijn en hierover is nog altijd veel discussie onder immunologen. In ieder geval blijken persisterende subklinische infecties - dat zijn lang aanhoudende infecties die niet leiden tot ziekteklachten - preventief te werken voor zowel allergie als auto-immuunziekten. Uit de PARSIFAL<sup>7, 8</sup> studie blijkt dat kinderen die opgroeien op een boerderij de helft minder vaak allergie krijgen. Het is nog onduidelijk aan welke infectiebronnen op een boerderij deze preventieve rol kan worden toebedeeld.

### **1.1 Enige cijfers over de stijging van allergie, auto-immuunziekten**

Allergieën en auto-immuunziekten zijn beide explosief gestegen in westerse landen. De afgelopen decennia is allergie iedere 15 jaar verdubbeld.

Een citaat hierover uit het boek: Immunologie Rijkers/Kroese ISBN 9789031342631 (pag. 291):

*'Niet alleen genetische factoren zijn bepalend voor het ontwikkelen van allergie, maar ook omgevingsfactoren. Ter illustratie kan genoemd worden dat de incidentie van hooikoorts en andere vormen van allergie, zoals allergische astma en constitutioneel eczeem gedurende de laatste 40 jaar dramatisch is toegenomen.' (...) Voorzichtige schattingen laten zien dat er in Westerse landen iedere 15 jaar een verdubbeling plaatsvindt van de incidentie van allergische ziekten. Op dit moment heeft ongeveer 50% van de bevolking in westerse landen een atopie.'*

Allergie moet niet verward worden met atopie. Met atopie wordt bedoeld de erfelijk bepaalde aanleg die iemand heeft om allergie te ontwikkelen. Ongeveer 1 op de 2 mensen heeft antistoffen (IgE antistoffen) die opgewekt zijn tegen onschuldige indringers zoals pollen (hooikoorts) of andere stoffen die allergie kunnen veroorzaken zoals bijvoorbeeld pinda's. Deze mensen hebben dus aanleg voor allergie type-1. Echter, indien iemand aanleg heeft voor allergie (atopisch dus), dan hangt het af van de omgevingsfactoren of deze persoon ook daadwerkelijk allergisch wordt. Het overgrote deel van mensen dat atopisch is, zal tegenwoordig ook allergisch worden, waarbij soms meerdere allergieën tegelijk voorkomen. Anderzijds bestaat er nog altijd een groep mensen die wel atopisch is, doch niet allergisch wordt.

Ongeveer 1 op de 3 mensen heeft een allergie.

Overige cijfers allergie:

- 20% van de mensen in het westen ontwikkelt hooikoorts
- 12% heeft astma (waarvan 87% de allergische vorm)
- 1% van de volwassenen, en 7% van de kinderen krijgt voedsel allergie. (Voedselintolerantie valt hier niet onder).

## 1.2 Verband tussen stijging ADHD /regressief autisme en de hygiënehypothese?

De grootste stijging van allergieën heeft zich voorgedaan onder zuigelingen. Uit onderzoek blijkt dat de mate waarin één of beide ouders allergisch is, de kans vergroot dat de zuigeling ook allergisch is<sup>9,10,11</sup> Een hefboom effect dus:

De kans op allergie van een zuigeling is:

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| - indien vader en moeder allergisch zijn:       | 75%                              |
| - indien moeder wel en vader niet allergisch is | 35%                              |
| - indien vader wel doch moeder niet             | 25%                              |
| - indien vader en moeder niet allergisch zijn   | 20% (in de jaren 60 was dat 10%) |

Mogelijk spelen epigenetische factoren (omkeerbare erfelijke veranderingen door het aan- of uitzetten van genen onder invloed van omgevingsfactoren) een rol in de stijging van allergie onder zuigelingen bij het doorgegeven door de ouder(s). zie verdieping 1.

### Verdieping 1: Epigenetica

Tegenwoordig weet men dat het samenspel van genetische en omgevingsfactoren zeer complex is. De wetenschap die zich hiermee bezig houdt heet *epigenetica*. Om een illustratie te geven betreffende de complexiteit hiervan:

Een generatie die grote hongersnood heeft doorgemaakt geeft een aanzienlijke hogere kans op diabetes in de **derde** erop volgende generatie! Hoe is dat mogelijk? Men weet tegenwoordig dat DNA de mogelijkheid heeft om in bijzondere omstandigheden een gen aan- of uit te zetten. De persoon in kwestie merkt hier niets van, doch dit gen wordt wel doorgegeven aan de volgende generatie waarbij deze aan- of uitstand van het gen zich kan manifesteren in een ziektebeeld.

De definitie volgens wikipedia: '*Epigenetica is het vakgebied binnen de genetica dat de invloed bestudeert van de omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder wijzigingen in de sequentie (volgorde van de basenparen) van het DNA in de celkern.*'

De toename van allergie onder zuigelingen zou overigens wel eens kunnen samenhangen met de grote stijging van gedragsstoornissen zoals ADHD en regressief autisme. [De NVKP heeft een 30 tal onderzoeken uit pubmed verzameld over de relatie tussen afwijkingen in het immuunsysteem \(darmen\) en de prevalentie van ADHD of regressief autisme.](#)

In een publicatie in The Lancet in 2011 van de INCA-studie van een groep wetenschappers verbonden aan Nederlandse universiteiten en instellingen is een verband aangetoond tussen voedselallergie en ADHD bij een bepaalde groep kinderen. Een deel van de kinderen met ADHD bleek te kunnen worden geholpen met een allergeenvrij dieet en kon zo stoppen met de medicatie.<sup>12</sup>

In 2007 is in Elsevier Health Journal een artikel gepubliceerd over het verband tussen de hygiënehypothese en de stijging van autisme.<sup>13</sup> In dit onderzoek wordt geconcludeerd dat de stijging van autisme samenhangt met veranderingen in het immuunsysteem veroorzaakt door overmatige hygiëne. De NVKP heeft dit onderzoek behandeld in een eigen publicatie.<sup>14</sup>



### 1.3 Verband hygiëne en stijging immuun afwijkingen aangetoond bij dieren

Uit diermodellen blijkt dat dieren die gevoelig zijn voor allergie of auto-immuunziekten, deze ziekten vrijwel allemaal krijgen indien ze zijn opgegroeid in een steriele omgeving. Bij verhoging van de infectiedruk neemt dit verschijnsel af tot zelfs het aantal van 0 is bereikt.<sup>6,18</sup>

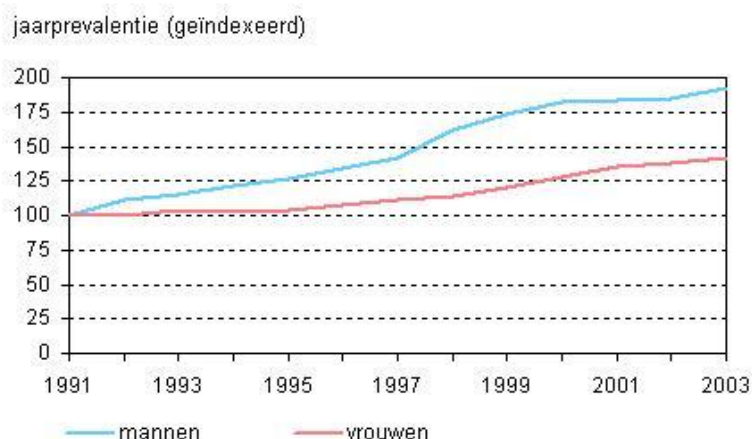
Deze diermodellen hebben misschien de sleutel aangereikt ter verklaring van dit fenomeen. In hoofdstuk 4 komen de biologische verklaringen aan bod omtrent de preventieve werking van infecties tegen allergie en auto-immuunziekten.

Het percentage van mensen met een allergie stabiliseert thans en daalt zelfs licht. Dit zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door betere vaccins die minder antigenen bevatten<sup>15</sup> al is deze daling wel zeer marginaal.

Naast allergie zijn ook auto-immuunziekten in het westen explosief gestegen. Dit geldt bijvoorbeeld voor diabetes type-1, de ziekte van Crohn en Multiple Sclerose (MS). Zo is de incidentie van MS bij mannen tussen 1990 en 2004 verdubbeld en bij vrouwen anderhalf keer zoveel geworden.

#### Trend van het aantal Nederlandse MS patiënten tussen 1990-2004, 1991 is 100

Figuur 1: Jaarprevalentie van multiple sclerose in de periode 1990-2004 (3-jarig voortschrijdend gemiddelde); gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1990 en geïndexeerd (1991 is 100) (Bron: *RNH-Limburg*).



## **2. De ontdekking van de hygiënehypothese in relatie tot allergie type-1**

Al vele decennia zijn er wetenschappers die denken dat de verbeterde hygiëne leidt tot meer allergie. Echter, buiten epidemiologische aanwijzingen was niemand in staat om deze theorie goed te onderbouwen. De eerste wetenschapper die dit wel kon was een Brit, David Strachan.

Deze Britse Epidemioloog, (*thans Professor in de epidemiologie, werkzaam in: Division of community Health Sciences te St Georges, University of London*) las medio jaren '80 als lector in een boek dat kinderen die opgroeiden in een schone omgeving een grotere kans hadden op allergie. Geheel onbekend was dat mogelijke verband in de jaren '80 niet, alleen was er nog nooit serieus onderzoek naar gedaan. Het idee van de hygiënehypothese hing dus al heel lang in de lucht. Strachan woont in Downe, dicht bij de plek waar Darwin het grootste deel van zijn leven heeft gewoond!

Strachan onderzocht met name de prevalentie van hooikoorts en atopisch (allergisch) eczeem. Hij deed eind jaren '80 onderzoek onder 17.414 medische dossiers van Britse jongeren, geboren in maart 1958 en heeft deze daarna over een periode van 23 jaar medisch geëvalueerd (tot 1981). Er was geen sprake van voorkennis tijdens het invullen van deze medische dossiers met betrekking tot Strachans onderzoek dat pas eind jaren '80 plaatsvond! Enkele belangrijke bevindingen hieruit zijn:

- De theorie klopte met de gegevens. Bijvoorbeeld: indien een 23-jarige opgegroeid is met 2 oudere broer(s)/zus(sen) heeft deze de helft van de kans op hooikoorts ten opzichte van een 23 jarige die opgegroeid is als enig kind. De grafieken laten een duidelijk patroon zien. Hoe groter het gezin, hoe minder allergie (hooikoorts of allergisch eczeem).
- Ook de volgorde van geboorte is van belang. De jongste kinderen hadden minder vaak allergie. Dit is in overeenstemming met de hygiënehypothese, aangezien jongere kinderen in een gezin opgroeien tussen meer bloedverwanten onder hogere infectiedruk.
- Onderzoek is ijzersterk omdat de kinderen in min of meer dezelfde omstandigheden (voeding, levensstijl) zijn opgegroeid en allen putten uit dezelfde genenpool zodat verschillen in hygiëne beter geduid kunnen worden. Het onderzoek is gepubliceerd in 1989 in de British Medical Journal.<sup>16</sup> U kunt hier het hele onderzoek lezen: [BMJ](#)

In verdieping 2 leest u de conclusies van David Strachan.

Verdieping 2: Conclusies David Strachan

'De hogere prevalentie van allergie kan verklaard worden indien allergische ziekten voorkomen worden door infecties gedurende de jonge kinderjaren, overgebracht door onhygiënisch contact met oudere bloedverwanten, of prenataal opgelopen via de moeder die besmet kan zijn door contact met haar oudere kinderen. Latere infecties of infecties die opgelopen zijn via jongere bloedverwanten, kunnen toegevoegde bescherming bieden tegen hooikoorts.

In de afgelopen decennia verkleinden de gezinnen, werden verbeteringen aangebracht in leefbaarheid en hogere normen aangehouden aangaande de persoonlijke hygiëne, die de mogelijkheid reduceerden van het besmetten van bloedverwanten met infecties in jonge gezinnen. Dit zou geresulteerd kunnen hebben in een grotere verspreiding van klinische expressie van atopische ziekten, die steeds jonger verspreid raken bij welvarende mensen, zoals te zien bij hooikoorts.'

Van veel recenter datum – 2012 - is het artikel van Prof. Graham Rook die vanuit een Darwinistisch perspectief de hygiënehypothese beschrijft. Hij legt hierin iets andere accenten, maar blijft toch in lijn met Strachan. Hij benadrukt de rol en onmisbaarheid van 'old friends' voor een gezonde ontwikkeling van ons immuunsysteem en hij beschouwt de 'urban living', de stadse leefstijl, als versturende factor. Hij geeft in schema's weer met welke (micro)organismen ('old friends') wij tezamen zijn geëvolueerd en waar de gezonde functie en evenwichtige rijping van ons immuunsysteem dus nog altijd mede van afhankelijk zijn.<sup>17</sup>

## **2.1 De epidemiologische bewijzen over de hygiënehypothese**

In epidemiologische onderzoeken over de hygiënehypothese worden de volgende factoren genoemd als verklaring waardoor infecties in o.a. het westen veel minder vaak voorkomen dan vroeger:<sup>18</sup>

1. Vaccinatie tegen kinderziekten
2. Antibioticum gebruik
3. Ontsmetting van water
4. Sanitatie
5. Pasteurisatie en sterilisatie van melk en andere voedselproducten
6. Koeling van voeding
7. Schone huiselijke omgeving
8. Stedelijke omgeving

### **De Noord-Zuid en Oost-West verdeling van allergie en auto-immuunziekten.**

In landen of gebieden waar genoemde veranderingen minder sterk zijn doorgevoerd is de incidentie van allergie en auto-immuunziekten laag. Echter, indien in deze gebieden genoemde maatregelen ter verbetering van hygiëne worden doorgevoerd, leidt dit tot een stijging van allergie en auto-immuunziekten.<sup>18</sup>

Een voorbeeld waar dit verband zichtbaar is, betreft de Noord - Zuid verdeling van allergie en auto-immuunziekten. In 'schone' noordelijke gebieden blijkt veel vaker allergie of auto-immuunziekten voor te komen dan in zuidelijke minder hygiënische gebieden. Als alternatieve verklaring voor dit fenomeen, buiten het hygiëne argument, werd gegeven dat dit zou komen doordat in zuidelijke gebieden (bijvoorbeeld Afrika) meer zonlicht is, dus wellicht een belangrijke rol voor vitamine D ter voorkoming van allergie of auto-immuunziekten. Echter, andere epidemiologische onderzoeken laten zien dat dezelfde verdeling te vinden is in een Oost-West verdeling, waar de zon evenveel schijnt maar het verband met de hygiëne toch bevestigd wordt. Dit sluit overigens het belang van vitamine D in preventie tegen allergie en auto-immuunziekten niet uit, maar laat zien dat andere factoren wellicht belangrijker zijn.

Anderen zoeken de verklaring voor de opmerkelijke Noord - Zuid verdeling van allergie en auto-immuunziekten in de genen. Wellicht dat bijvoorbeeld Afrikaanse mensen genetisch beter beschermd zijn tegen allergie of auto-immuunziekten? Ook deze verklaring blijkt zwak, aangezien de kinderen van migranten die naar het schone Europa verhuizen vergelijkbaar vaak allergie of auto-immuunziekten gaan vertonen als de kinderen in het gastland en daarmee dus veel vaker dan in het vaderland van hun ouders. Het sluit overigens de genetische rol niet uit, maar laat zien dat een genetische aanleg alleen niet bepalend is voor het ontwikkelen van allergie of auto-immuunziekte.

De volgende onderzoeken tonen aan dat omgevingsinvloeden verantwoordelijk zijn voor de stijging van allergieën en auto-immuun aandoeningen waarbij hygiëne een kandidaat is die nadrukkelijk op de voorgrond treedt.

#### Noord - Zuid

- De Noord Zuid verdeling in hygiëne en prevalentie van afweer afwijkingen is aangetoond in Amerika.<sup>19</sup>
- De Noord Zuid verdeling in hygiëne en prevalentie van afweer afwijkingen is aangetoond in Europa.<sup>20</sup> Als belangrijke oorzaak van de stijging van allergie en auto-immuunziekten wordt in deze publicatie ook *vaccinatie* nadrukkelijk genoemd:  
*'Concomitantly, there has been an obvious decrease in the incidence of many infectious diseases in developed countries as a result of vaccinations...'*
- De Noord Zuid verdeling in hygiëne en prevalentie van diabetes type-1 is aangetoond in China.<sup>21</sup>

#### Oost - West

- De incidentie van diabetes type-1 in Bulgarije of Roemenië is lager vergeleken met die van West Europa.<sup>22</sup>
- Het aantal gevallen van Diabetes type-1 onder Finnen is 6 maal hoger vergeleken met hun achter de Russische oostgrens levende verwanten.<sup>23</sup> Het artikel toont een sterke aanwijzing dat omgevingsfactoren van invloed zijn op deze stijging.
- De prevalentie van astma was in Oost Duitsland veel lager dan in West Duitsland kort nadat de muur viel, toen de omgevingsfactoren in Oost Duitsland nog zeer verschilden met die van West Duitsland.<sup>25</sup> Zie ook verdieping 3.

In verdieping 3 een uitleg waarom luchtvervuiling niet de oorzaak kan zijn van de grote stijging van astma.

Verdieping 3: Weerlegt, de rol die luchtvervuiling zou spelen in de grote stijging van astma. Een hardnekkige mythe is dat de toename van astma alleen veroorzaakt zou zijn door meer luchtvervuiling. Uit een Japans onderzoek bleek namelijk dat kinderen die opgroeiden bij een snelweg een iets hogere kans hadden op astma. Overigens beweerden critici al snel dat de luchtvervuiling niet de oorzaak is van allergisch astma maar veeleer de ontwikkeling van allergisch astma versneld.

Luchtvervuiling alleen kan niet de grote stijging van allergisch astma verklaren. De incidentie van astma in Nederland is sinds begin jaren '70 verviervoudigd. Astma is zeker geen onschuldige aandoening. Gevolgen in Nederland: 3 tot 4 duizend ziekenhuisopnamen en rond de 100 doden per jaar.

Astma is explosief gestegen.<sup>24</sup> De prevalentie van astma was in het toenmalige Oost-Duitsland (veel luchtvervuiling) juist veel lager dan in West Duitsland.<sup>25</sup> Het is genoegzaam bekend dat de Oost-Duitsers vóór het vallen van de muur te maken hadden met een veel hogere blootstelling aan luchtvervuiling. Aangezien Oost-Duitsers genetisch nauw verwant zijn aan West-Duitsers betrof het een ideaal onderzoeksgebied om de relatie tussen blootstelling aan luchtvervuiling en de kans op het krijgen van astma op de proef te stellen. Tot verrassing van de onderzoekers was de prevalentie van astma in het toenmalige Oost-Duitsland juist veel lager, maar kampten deze kinderen wel veel vaker met virale bronchitis. Later onderzoek toonde aan dat in die dagen de Oost-Duitse kinderen blootstonden aan een veel hogere infectiedruk dan de West-Duitse kinderen (Prof. Galama, Nederlands Dagblad). De laatste decennia stijgt astma ook in Oost-Duitsland gestaag naar West-Duitse cijfers hetgeen wordt toegeschreven aan de hygiënehypothese (Immunologie, Rijkers/Kroese pagina 291).

Astma blijft stijgen ondanks dat luchtvervuiling sterk daalt.

**EPA (Environmental Protection Agency, USA)**, een belangrijk orgaan met een adviesfunctie aan de Amerikaanse overheid met betrekking tot bewaking van de volksgezondheid, schreef in *America's Children and the Environment*:

*'Merk op dat luchtvervuiling daalt maar de prevalentie van astma blijft stijgen. Eén mogelijke conclusie hieruit is dat luchtvervuiling niet de eigenlijke oorzaak is van astma. In feite is dit de meest plausibele verklaring. Elke vervuiling die we maten toont aan dat deze vrijwel overal al decennia daalde, terwijl astma prevalentie overal fors bleef stijgen. Dit geldt voor de gehele Westerse wereld, niet alleen in de VS. Sterker nog, astma incidentie is hoger in landen met lage niveaus luchtverontreiniging. Astma is zeldzaam in onderontwikkelde landen met veel luchtvervuiling. Astma is simpelweg niet gerelateerd aan luchtvervuiling.'*

Het is opmerkelijk dat de genoemde constatering van EPA de hygiënehypothese als oorzaak voor de toename van astma geenszins weerleggen!

### **Migratie van Zuid naar Noord leidt tot stijging afweer afwijkingen**

Als het klopt dat de stijging van afwijkingen in het immuunsysteem vooral afhankelijk is van omgevingsfactoren en niet van genetische factoren (al spelen genetische factoren wel degelijk een rol), dan zou migratie van lage incidentie immuunsysteem afwijkingen naar gebieden met een hoge incidentie moeten betekenen dat in het nageslacht van migranten deze afwijkingen fors zouden moeten toenemen. Uit veel onderzoek blijkt dit inderdaad te kloppen. Het is zelfs zo dat het aantal migranten met afwijkingen van het immuunsysteem de cijfers van de oorspronkelijke bevolking na verloop van tijd gaan benaderen.

#### **Prevalentie allergie en auto-immuunziekten bij nageslacht na migratie**

- Kinderen van Aziatische migranten vertonen na verloop van tijd net zo vaak diabetes type-1 als de oorspronkelijke Engelse bevolking.<sup>26</sup>
- Een grote studie in Israël naar MS laat zien dat deze ziekte vaak voorkomt bij Europese immigranten, maar zeldzamer is bij Afrikaanse immigranten. Echter, onder nageslacht van deze zelfde groep immigranten zijn de cijfers gelijkwaardig en net zo hoog als die bij Europese immigranten. Conclusie van het onderzoek is dat de stijging van MS niet zozeer gelegen is in geografische ligging noch in genetische factoren maar vooral getriggerd wordt door omgevingsfactoren.<sup>27</sup>
- Een Engels onderzoek toont aan dat de incidentie van diabetes type-1 bij kinderen in Pakistan veel lager is dan bij het Pakistaanse nageslacht van verwanten in Engeland. Conclusie van het onderzoek is dat omgevingsfactoren belangrijker zijn in het triggeren van type-1 diabetes dan andere factoren,<sup>28</sup>
- Uit onderzoek blijkt dat bij Japanse en Chinese immigranten in Amerika hun nageslacht veel vaker MS krijgt dan hun verwanten in hun vroegere vaderland.<sup>29</sup> Een verhoogd risico op MS zien we bij het nageslacht van Aziatische immigranten die verhuizen van Azië naar de Verenigde Staten.
- De prevalentie van de auto-immuunziekte Lupus is veel hoger bij Afrikaanse Amerikanen dan bij hun genetische verwanten in West Afrika.<sup>30</sup> In West Afrika komt deze ziekte weer minder vaak voor dan in andere gebieden in Afrika. De onderzoekers poneren de stelling dat deze verschillen te verklaren zijn door het feit dat in West Afrika veel vaker malaria wordt doorgemaakt dan in andere gebieden van Afrika, wat mogelijk preventief zou kunnen werken tegen deze auto-immuunziekte, ofschoon deze stellingname uiterst moeilijk te bewijzen is.

## **Overige epidemiologische onderzoeken aangaande de rol van de hygiënehypothese:**

Er zijn zeer diverse onderzoeken geweest naar het statistisch verband tussen hygiëne en de prevalentie van allergieën en auto-immuunziekten. De meest in het oog springende zijn in onderstaande tabel samengevat.

### **Overige epidemiologische onderzoeken over de hygiënehypothese**

**A.**

Mensen met een hoger inkomen leven schoner dan mensen met een laag inkomen. In gezinnen met hoger inkomen komt meer diabetes type-1 voor, zoals aangetoond in een Iers onderzoek.<sup>31</sup> In postcode gebieden van stadsdelen waar mensen een zeer laag inkomen hebben komt diabetes type-1 zeer significant minder vaak voor. Met name bij grote gezinnen zien we lage incidentie van diabetes type-1. Als meest voor de hand liggende verklaring wordt de hygiënehypothese genoemd.

**B.**

Hetzelfde onderzoek als bij A werd uitgevoerd in Canada met betrekking tot IBD. Dezelfde conclusie als bij A wordt getrokken, namelijk een hogere incidentie IBD in verstedelijkte schone gebieden. Een sterke relatie wordt ook gevonden met betrekking tot familie grootte. In grote gezinnen komt IBD minder vaak voor.<sup>32</sup> De hygiënehypothese zou dit verschijnsel kunnen verklaren.

**C.**

Hetzelfde onderzoek als bij A gedaan in Duitsland, maar dan met betrekking tot allergisch eczeem, met dezelfde conclusies, meer allergie in gezinnen met hogere inkomens.<sup>33</sup>

**D.**

Een epidemiologisch onderzoek gedaan in Israël toont aan dat verbeterde sanitaire voorzieningen een verhoogde kans op MS geeft.<sup>34</sup>

**E**

Een epidemiologisch onderzoek in Australië laat zien dat mensen die opgegroeid zijn in grote gezinnen minder kans hebben op MS.<sup>35</sup>

**F**

Eveneens een onderzoek naar de relatie tussen grote gezinnen en kans op diabetes type-1 in Noord-Ierland, met de conclusie dat de kans op diabetes type-1 lager is in grote gezinnen.<sup>36</sup>

**G**

Kinderen met oudere broers of zussen of die opgroeien in kinderdagverblijven gedurende de eerste jaren van hun leven hebben minder kans op astma of atopisch eczeem, blijkt uit een Amerikaans onderzoek.<sup>37</sup>

**H**

Blootstelling aan een boerderijomgeving beschermt tegen atopische ziekten, vooral als de moeder hieraan blootstond tijdens de zwangerschap.<sup>38,39</sup>

**I**

Slechte sanitatie en parasitaire infecties beschermen tegen allergische ziekten, toont een Vietnamees onderzoek aan.<sup>40</sup>

**J**

Uit onderzoek in Venezuela blijkt dat anti parasitaire behandelingen meer kans geven op een allergische ziekte.<sup>41</sup> Hetzelfde bleek in Gabon.<sup>42</sup>

### **3. Hoe allergie type-1 en auto-immuniteit ontstaat**

Zoals eerder aangestipt wordt allergie type-1 veroorzaakt door IgE antistoffen die opgewekt worden tegen onschuldige indringers zoals pollen of andere onschuldige stoffen. Ongeveer de helft van de mensen bezit deze IgE antistoffen en de meerderheid daarvan is of wordt thans allergisch. Om inzicht te krijgen in hoe allergie type-1 en auto-immunziekten ontstaan is het van belang te weten dat de afweer uit twee soorten bestaat. Cellulaire afweer en de afweer tegen indringers buiten de cellen, die humorale afweer wordt genoemd. Beiden typen worden hieronder kort uitgelegd.

#### **Cellulaire afweer**

Het immuunsysteem kan onderverdeeld worden in afweer gericht tegen indringers buiten lichaamcellen en afweer gericht op het opruimen van zieke lichaamcellen. Zieke cellen kunnen geïnfecteerd zijn met een virus of bacterie. Ook is het mogelijk dat lichaamcellen muteren in kankercellen of versleten zijn. Deze zieke lichaamcellen kunnen opgeruimd worden door de celafweer. Celafweer vindt plaats door T-cellen (verworven afweer) of door natural killer cellen (aangeboren afweer) met hulp van nog een aantal cellen.

T-cellen zijn gericht op een specifiek pathogeen (bijvoorbeeld een mazelenvirus in een cel) of een specifieke intracellulaire bacterie in een cel, zoals de TBC bacil. Een geïnfecteerde lichaamscel presenteert een deeltje van de indringer (antigeen) aan het immuunsysteem. Indien een T-cel een bijpassende receptor heeft (NB: een T-cel kan wel 100.000 identieke receptoren op zijn oppervlakte hebben) kan deze (naïeve) T-cel geactiveerd worden. Een geactiveerde T-cel zal zichzelf gaan delen in T-effectorcellen (T-effector wil zeggen klaar voor de aanval) en T-geheugencellen. De T-effectorcellen zijn in staat cellen met een bijpassend antigeen te vernietigen. De T-geheugencellen blijven tientallen jaren, misschien wel een leven lang, in het lichaam circuleren. Bij een volgende aanval van dezelfde ziektekiem kunnen deze T-geheugencellen zich razendsnel, veel sneller dan 'gewone' (naïeve) T-cellen, delen in effector T-cellen met bijpassende receptor, zodat de ziekte zeer snel opgeruimd kan worden zonder dat de persoon in kwestie hiervan iets merkt. Dit heet immunologisch geheugen en dat leidt tot bescherming tegen deze ziekteverwekker (immuniteit).

Bij een eerste contact met een pathogeen bestaan deze geheugencellen nog niet. In dat geval zal de persoon in kwestie ziek kunnen worden (dit hangt af van het soort pathogeen), omdat het afweersysteem tijd nodig heeft om de juiste specifieke- effector T-cellen en T-geheugencellen te maken.



Natural killer cellen worden ingezet tegen zieke lichaamscellen in het algemeen. Deze afweer is minder krachtig dan die van de T-cellen, maar heeft als voordeel dat deze wel meteen voorhanden is en aan het werk gezet kan worden. Het duurt enige tijd voordat T-cellen, actief tegen een bepaalde nog onbekende pathogeen in een lichaamscel, gevormd en op volle sterkte zijn. In de tussentijd kan de natural killer cel de infectie indammen of de kankercel opruimen. T-cellen (T-lymfocyten) zijn dus onderdeel van het *verworven* afweersysteem, natural killer cel van de aangeboren afweer. *Verworven* houdt in dat de geheugenfunctie van de verworven afweer moet worden opgebouwd gedurende een leven.

### **Humorale afweer (afweer tegen indringers via antistoffen)**

Virussen of andere ziektekiemen in het bloed kunnen worden opgeruimd via antistoffen, geproduceerd door B-cellen (B-lymfocyten), die onderdeel zijn van het verworven afweersysteem. Ook voor deze ziektekiemen zijn er afweercellen en stoffen (zie verdieping 4) die meteen voorhanden zijn (aangeboren afweer) doch deze zijn niet zo krachtig en specifiek als de afweer via antistoffen. Echter, ook voor antistoffen geldt dat het enige tijd duurt voordat deze door B-cellen gevormd zijn indien het pathogeen (de ziekteverwekker) voor het afweersysteem nog onbekend is. In de tussentijd kan de aangeboren afweer (bijvoorbeeld de neutrofiële granulocyt) de ziekte indammen. De persoon in kwestie zal wel enige tijd ziek kunnen zijn (dit hangt af van het soort pathogeen) voordat de B-cellen op volle sterkte zijn. Als de geheugencellen voldoende gevormd zijn dan is de persoon immuun voor deze ziekte.

Verdieping 4: Het gaat hier (de afweerstoffen) vooral om het in het bloed aanwezige complementsysteem (dat bacteriën snel en effectief kan doden) en type I interferon (zoals IFN-  $\alpha$  en  $\beta$ ) die virus geïnfecteerde cellen snel en effectief doden.

### **3.1 Het ontstaan van allergie**

Bij afweer tegen indringers via de antistoffen is de Th2 cel (een aparte soort T-lymfocyt, namelijk een T-helper cel) van belang. Th2 stimuleert o.a. de antistofproductie. Dit proces verloopt als volgt:

Een B-cel is in staat een indringer/lichaamsvreemde stof te herkennen (*een antigene geheten, en in het geval van een allergie spreek je van allergeen*) indien deze een onderdeelje (*epitoot*) bevat dat past op de receptor van de betreffende B-cel. De B-cel zal dit kenmerk presenteren aan Th2 cellen. Een Th2 cel met een bijpassend receptor zal boodschappers, cytokinen, produceren waardoor de B-cel opdracht krijgt zich te gaan delen in B-cellen die uitrijpen tot B-plasmacellen of tot B-geheugencellen. Elke plasmacel produceert vervolgens grote hoeveelheden antistoffen met dezelfde receptor en is in staat om de indringer/lichaamsvreemde stof met het betreffende antigeen te laten vernietigen door het afweersysteem.

Onder invloed van een ander type cytokine gaan sommige B-plasmacellen IgE antistoffen met dezelfde antigeen receptor produceren in plaats van IgM antistoffen. Dit veranderen van soort antistof dat wordt geproduceerd heet in de immunologie "isotype switching". Deze IgE antistoffen spelen een belangrijke rol in een allergische reactie!

IgE antistoffen hebben twee belangrijke taken. Parasieten bestrijden of het opwekken van een ontstekingsreactie. Het gaat hier overigens met name om opwekken ontstekingsreacties tegen parasitaire infecties. De ontstekingsreactie moet normaliter ervoor zorgen dat de ziektekiemen beter bereikbaar zijn voor het afweersysteem. In het geval van een allergie echter ontstaat er een allergische ontstekingsreactie waarbij het resultaat een overdreven reactie betreft op een onschuldige component uit de voeding of de leefomgeving.

Er zijn twee afweercellen die door IgE aan het werk worden gezet en die beide voorzien zijn van 'zakjes' die gevuld zijn met bepaalde stoffen die deze ontstekingsreactie in gang zetten. De stoffen die in deze zakjes zitten (vooral serotonine en histamine) worden ontstekingsmediatoren genoemd. In het bloed heb je voor deze taak de basofiele granulocyten en in weefsels vervullen de mestcellen deze taak. Deze beiden typen cellen bekleden zich met grote hoeveelheden IgE antistoffen die uit het bloed gefilterd worden. Indien deze IgE antistoffen getriggerd worden door allergenen wordt dit bekleden *sensibilisatie* genoemd. Omdat in het westen parasieten uitgebannen zijn is de belangrijkste biologische expressie van IgE antistoffen in het westen de sensibilisatie van weefsels voor allergische reacties

Wordt de IgE via zijn receptor getriggerd door een parasitaire worminfectie dan worden de zakjes van de basofiele granulocyt (in bloed) of mestcel (in weefsels, zoals huid) leeggeschud, zodat een functionele afweerreactie op gang gebracht wordt waarbij de parasiet wordt gedood. Echter, indien de IgE getriggerd wordt door een onschuldige allergeen (bijvoorbeeld uit de voeding) dan worden de zakjes ook leeggeschud. Er komt dan een snelle en heftige ontstekingsreactie op gang tegen deze veel voorkomende doch onschuldige allergenen.

Deze heftige ontstekingsreactie wordt allergie van het type-1 genoemd en betekent een ontsporing van dit type afweer. In zeldzame gevallen kan deze zeer heftige reactie zelfs leiden tot een dodelijke anafylactische shock. Wat er precies gebeurt bij een allergische reactie kunt u lezen in verdieping 5.

#### Verdieping 5: Allergische reactie

De ontstekingsmediatoren zorgen ervoor dat de plaats van ontsteking makkelijker bereikbaar wordt voor met name neutrofiële granulocyten (aangeboren afweer). Bloedvaten worden verwijd waardoor het bloed langzamer gaat stromen en de afweercellen tijd krijgen om de bloedbaan te verlaten door naar de wand te 'zwemmen'. De doorlaatbaarheid van de bloedvatwanden wordt vergroot, zodat afweercellen het bloedvat kunnen verlaten. Spieren worden samengetrokken via het gladde spierweefsel (o.a. aanwezig in de bronchiën die aldaar als neveneffect benauwdheid geven) om zo de afweercellen in de juiste richting te dirigeren.

Al deze veranderingen zijn goed waar te nemen, het ontstekingsgebied wordt rood en warm door de verbeterde doorbloeding (hyperemie), zwelt op door het uittreden van vocht met plasma-eiwitten uit de bloedbaan (exsudatie), geeft pijn en heeft als neveneffect dat het getroffen orgaan minder goed functioneert.

Ontstekingseffecten worden dus vooral door het afweersysteem zelf in gang gezet en ze zorgen tevens voor een tijdelijke beschadiging van het getroffen weefsel. Na de ontsteking wordt dit weefsel weer snel hersteld via o.a. fibroblasten. Bij een allergie wordt deze reactie veelvuldig uitgevoerd bij onschuldige indringers waardoor het lichaam belast wordt met zeer frequent voorkomende en onnodige ontstekingsreacties.

Een allergische reactie kan zich voordoen in de bovenste luchtwegen zoals de neus bij hooikoorts en in de bronchiën bij astma, in de darmen bij voedselallergie of op andere plaatsen zoals de huid bij allergisch eczeem.

### **3.2 Het ontstaan van auto-immuniteit**

Ook bij de cellulaire afweer kan sprake zijn van ontsporingen in daarvoor erfelijk bepaalde gevoelige individuen. In dat geval kan het gebeuren dat T-cellen gezonde lichaamseigen cellen ten onrechte aanvallen. Indien dit op grote schaal gebeurt, openbaart zich dit als een auto-immuunziekte, zoals bijv. bij diabetes type-1, waarbij de eilandjes van Langerhans door specifieke T-cellen worden aangevallen en vernietigd, met als gevolg verminderde insulineproductie. Een ander voorbeeld is MS, waarbij de myelineschede van de zenuwvezels ten onrechte wordt aangevallen en vernietigd met verlies van steeds meer lichaamsfuncties.

Vaccinatie wordt vaak gebruikt als model voor een sterke antigene stimulatie zoals bij besmetting met een infectieus organisme. Wanneer muizen herhaaldelijk worden gevaccineerd treedt er een overstimulatie van het immuunsysteem op waarbij auto-immuniteit wordt opgewekt, zelfs in muizen die van nature geen auto-immuniteit ontwikkelen<sup>43</sup>.

De vraag is welke rol de hygiënehypothese speelt in het ontwikkelen van allergie of auto-immuunziekte en via welk mechanisme dat in zijn werk gaat?

#### **4. De biologische bewijzen van de hygiënehypothese.**

We leven in een interessante tijd, aangezien het er op lijkt dat de wetenschap steeds dichterbij is gekomen tot de sleutel van het mysterie waarom infecties beschermen tegen allergieën en auto-immuunziekten.

Al eerder zijn er mechanismes genoemd die een verklaring zouden kunnen zijn voor de preventieve werking van infecties tegen allergie en auto-immuunziekten. Echter, deze bewijzen kunnen slechts ten dele een antwoord zijn. De belangrijkste en tevens oudste theorie was de theorie over Th1 stimulatie via infecties, die de afweer hierdoor weglukt van de Th2 afweer wat een kleinere kans zou geven op allergie.

##### **4.1 Theorie over Th1 die de afweer weglukt van de Th2**

Vooraf virale infectieziekten wekken een ontstekingsreactie op via de Th1 cel (T-helper-1 cel). Anders dan de hiervoor beschreven Th2 cel die de antistofproductie stimuleert, stimuleert de Th1 de cellulaire afweer. Daarnaast activeert Th1 de grote vreters van zieke cellen en pathogenen, macrofagen genoemd. Ook zorgt Th1 ervoor dat bij een infectie een ontstekingsreactie op gang komt zodat het afweersysteem de ziekte makkelijker kan bestrijden.

Th1 en Th2 blijken communicerende vaten te zijn. Hoe meer Th1 cellen gestimuleerd worden door infecties, hoe meer Th1 cellen ontstaan ten koste van de Th2 cellen. Th2 cellen zorgen o.a. voor de aanmaak van grotere hoeveelheden allergeen-specifieke IgE antistoffen, met mogelijk grotere kans op allergie. Na een aantal flinke infecties<sup>44</sup> op jonge leeftijd blijkt de totale afweer meer Th1 gericht te zijn en bij die groep komt minder allergie voor, zo blijkt uit onderzoek.

Hoogleraar van Eden zegt in intermediair van juni 2003, in het artikel 'Baby'tje prikken':

*'Pas nadat het kind een aantal flinke infecties heeft doorgemaakt, komt het afweersysteem in evenwicht en verdwijnt die gevoeligheid. De infectie activeert afweercellen van het type TH-1 en andere regulerende cellen in het immuunsysteem en die maken juist stoffen aan die allergieën en astma onderdrukken. Vaccins verhinderen in feite dat dit systeem in balans komt, zo luidt de theorie die inmiddels bij proefdieren is bevestigd. 'Ze stimuleren juist de TH-2 cellen, en niet de TH-1 cellen, waardoor de kans op allergie mogelijk groter wordt', aldus van Eden.'*

Dit mechanisme werd o.a. ontrafeld in een studie onder Japanse kinderen die blootgesteld waren aan de tuberculose bacterie.<sup>45</sup>  
Immunologie (Rijkers/Kroese) schrijft op pagina 13:

*'Het evenwicht tussen Th1- en Th2- cytokinen is bij infecties en ontstekingsprocessen vaak (tijdelijk) verstoord in de richting van Th1; persisterende verstoring van het evenwicht komt voor bij allergie (in de richting van Th2).'*

En tevens, over deze klassieke theorie schrijft Rijkers/Kroese:

*'Deze (hygiënehypothese) stelt dat contact van het immuunsysteem met micro organismen in de eerste paar maanden/jaren na de geboorte noodzakelijk is om de Th1-lymfocyten respons tot ontwikkeling te laten komen. Daardoor kan het immuunsysteem van de (type-1 allergische) Th2-gedomineerde respons worden weggeleid.'*

Critici kwamen vervolgens met een ijzersterk argument tegen deze Th1/Th2 verklaring. In sommige landen, zoals landen in Afrika, komen veelvuldige parasieten infecties voor. Zoals eerder beschreven stimuleren parasieten juist de Th2 cellen, die ervoor zorgen dat er meer IgE in het bloed komt. IgE is namelijk, naast het op gang brengen van een ontstekingsreactie, ook nodig bij het bestrijden van parasieten. Een derde type cel, de eosinofiele granulocyt bekleedt zichzelf ook met uit het bloed gefilterde IgE antistoffen. Indien deze IgE getriggerd wordt door een parasiet antigeen is de eosinofiele granulocyt in staat parasieten te doden.

Deze Afrikaanse mensen hebben veel hogere gehalten IgE in hun bloed dan de mensen in het westen en desondanks lijden ze veel minder vaak aan allergie. Het lijkt er op dat parasieten zelfs preventief werken tegen het ontstaan van allergie!<sup>49,41,42</sup>

De Th1/Th2 balans theorie geeft overigens alleen een mogelijke verklaring waarom infecties preventief werken tegen allergie. De vraag blijft waarom infecties ook preventief werken tegen auto-immuunziekten. Op deze vraag geeft Th1/Th2 balans theorie geen antwoord.

In verdieping 6 de overige **oude** theorieën over de mechanismes van de hygiënehypothese die deels een verklaring kunnen zijn.

Verdieping 6: Oude verklaringen omtrent de preventieve werking van infecties tegen allergie type-1 en auto-immuunziekten die mogelijk ten dele de preventieve werking verklaren.

#### **Antigenen competitie**

Het is al decennia bekend dat immuun responsen die tegelijkertijd optreden elkaar remmen. Sterke responsen op infecties zouden wellicht kunnen leiden tot afgeremde responsen tegen zwakke antigenen zoals allergenen of zelfs auto-antigenen (auto-antigenen zijn gericht tegen lichaamseigen cellen). Tegenwoordig denkt men dat T-reg's hierin een belangrijke rol kunnen spelen en deze theorie is nog steeds onderwerp van onderzoek<sup>18</sup>.

#### **T-geheugencellen als buffer tegen auto-immuunziekten**

Op 16 april 2004 verscheen een artikel in het wetenschapsblad *Cell*, met de titel: *Homeostatic Expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity*.

De wetenschappers tonen aan dat bij het op peil brengen van de T-cellen (homeostatische expansie) een grotere kans op auto-immuunziekten ontstaat als er een verlaagde hoeveelheid T-geheugencellen aanwezig is. Het afweersysteem kent een soort thermostaatfunctie. Indien de hoeveelheid T-cellen daalt zorgt de afweer ervoor dat deze aangevuld worden. Bij voorkeur worden hier de T-geheugencellen voor gebruikt, die gezonde T-cellen kunnen produceren.

Echter, bij gebrek aan T-geheugencellen neemt de kans toe dat autoreactieve T-cellen deze taak op zich gaan nemen en zich gaan vermenigvuldigen met als gevolg een verhoogde risico van aanvallen op eigen lichaamscellen.

Bij dieren die aanleg hebben voor diabetes type-1 (de NOD-muizen) blijkt dat bij het verhogen van T-geheugencellen, kunstmatig door toediening of via het doormaken van infectieziekten, de kans op diabetes type-1 kan worden teruggebracht tot 0%. Bij een daling van T-geheugencellen, door muizen te laten opgroeien in een steriele omgeving, kan een stijging tot 100% van diabetes type-1 worden bewerkstelligd.

De NVKP heeft dit onderzoek voor u in het Nederlands samengevat:

[Homeostatic Expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity](#)

Een citaat uit het onderzoek vertaald in het Nederlands:

*'Belangrijk, we toonden aan dat immuun stimulatie een toename veroorzaakte in het aantal T cellen, waarbij een populatie van langlevende T cellen wordt gecreëerd, die anders afwezig zouden zijn in de NOD muizen. Een uitgebreide lijst van stimulerende factoren werd gerapporteerd om het ontstaan van diabetes in NOD muizen tegen te gaan, inclusief het volgende: persistente virale infecties, mycobacteriële infecties, CFA en ander bacteriële antigenen.*

*De schone huiselijke omgeving van Westerse samenlevingen zijn vergelijkbaar met de specifieke pathogene vrije condities waaronder NOD muizen zijn gehuisd. Dit concept van hygiëne ontwikkeling is afkomstig van de oorspronkelijke ideeën van Oliver Wendell Holmes, Sr., en Ignaz Philipp Semmelweis in de jaren '40 van de 19<sup>e</sup> eeuw en werd vervolgens populair gemaakt door Louis Pasteur met zijn "germ theorie van ziektes". De toename van auto-immuunziekten in Westerse samenlevingen van de afgelopen jaren zou kunnen samenhangen met het overvloedige gebruik van ontsmettingsmiddelen en antibiotica gedurende de 20<sup>e</sup> eeuw.'*

#### **4.2 De ontdekking van de dirigenten van het immuunsysteem, de T-reg cellen.**

Niet lang geleden zijn de T-regulator cellen (T-regs) ontdekt. Die blijken te fungeren als de dirigenten van het immuunsysteem. Deze cellen lijken de sleutel te zijn tot de ontrafeling van het grote mysterie van de preventieve werking van infecties.

Van belang is dat T-regs aantoonbaar preventief werken op het ontstaan van zowel allergie als auto-immuunziekten. T-regs worden in grote hoeveelheden aangemaakt tijdens het doormaken van acute infectieziekten<sup>48</sup>, maar ook tijdens infecties die niet tot ziekteverschijnselen leiden, de zgn. persisterende subklinische infecties.

T-regs kunnen ingedeeld worden in 2 grote groepen:

- iTreg

Een Th0 cel die door de herkenning van een ziektekiem zichzelf kan omvormen tot een antigeen specifieke iTreg. Een activiteit die vooral plaatsvindt tijdens infecties.

iTreg wordt geactiveerd door een specifiek antigeen en onderdrukt de ontstekingsreactie van het betreffende specifieke antigeen!

- nTreg

Tijdens het rijpen van T-cellen in de thymus, een proces dat zich met name voordoet bij koortsende ziekten, kunnen sommige T-cellen de taak krijgen van nTreg. Als een nTreg wordt geactiveerd onderdrukt deze ontstekingsreacties in het algemeen en is dus niet specifiek!

De iTreg dempt de ontstekingsreactie op een specifiek antigeen. Een nadeel hierbij is dat een specifieke iTreg pas na langere tijd actief wordt. De nTreg daarentegen dempt infecties in het algemeen. De nTreg vormt een pool voor algemeen gebruik die direct beschikbaar is!

Treg-cellen zijn de dirigenten van het immuunsysteem. Zoals eerder uitgelegd zijn Th1, Th2 maar ook de niet in dit artikel behandelde Th17, helpercellen die het immuunsysteem tot actie manen door gebruikmaking van boodschappers. Wanneer deze helpercellen hun werk niet kunnen doen, is het gevolg o.a. te zien bij de ziekte aids. Het HIV virus vernietigt T-helpercellen met alle gevolgen van dien. T-helpercellen vormen het commandocentrum. Ze sturen letterlijk commando's uit aan het immuunsysteem via de boodschappers: cytokinen.

Het afweersysteem moet een ontstekingsreactie dempen als die zijn klus geklaard heeft. Hiervoor zorgen o.a. de Treg cellen. Alle Treg-cellen (iTreg, nTreg) hebben de beschikking over een boodschapper, de cytokine: *interleukine 10*. Deze interleukine 10 remt de vorming van Th1, Th2 en Th17 cellen flink na een infectie. Dit zorgt voor een betere verhouding van de diverse T-helpercellen en bewerkstelligt daarmee suppressie van zowel de B-cellen als de T-cellen.

Immunologen denken dat door herhaaldelijk optreden van deze mechanismen potentiële allergische reacties op tijd kunnen uitdoven.

nTreg-cellen worden met name aangemaakt tijdens koortsende ziektes en spelen een belangrijke rol in het voorkomen van auto-immuunziekten, omdat deze cellen een globaal immuunsuppressief milieu creëren.

Het interessante is dat indien uit een gezond dier de Tregs worden geëlimineerd, het dier gegarandeerd te maken krijgt met veel auto-immuun reacties. Citaat Immunologie Rijkers/Kroese H7 pag. 145:

*'Tregs hebben een onderdrukkende functie op de (cellulaire) immuunrespons (...)  
Bij de muis werd gevonden dat bij afwezigheid van deze Treg cellen een systemische auto-immuunziekte ontstaat met tekenen van colitis, gastritis, auto-immuundiabetes en thyroïditis'.*

Dit toont dus de globale immuunsuppressieve werking aan van de nTreg.

Bovendien, indien het afweersysteem de T-cellen op peil houdt door deze periodiek aan te vullen met nieuwe T-cellen (homeostase), zorgt de nTreg ervoor dat de auto-reactieve T-cellen minder kans krijgen zich te delen.<sup>46</sup> Het gevaar bij uitblijven van infecties is dat door de homeostase niet de T-geheugencellen zich gaan delen (die zorgen voor gezonde T-cellen), maar wel de auto-reactieve T-cellen. Het gevolg hiervan is een verhoogde kans op auto-immuunaandoeningen.

Over nTreg ter voorkoming van auto-immuunziekten schrijven ze, zie H4 pag. 92:

*'Een alternatieve manier van negatieve selectie is dat auto reactieve T-lymfocyten niet uitrijpen tot gewone T-lymfocyten, maar gaan differentiëren in de richting van zogeheten regulatoire T-lymfocyten. Zoals in hoofdstuk 7 verder zal worden besproken hebben deze T-lymfocyten (Tregs) een remmende werking op immuunresponsen (humoraal en cellulair) tegen autoantigenen.'*

In de laatste regel staat dus dat deze nTreg een remmende werking heeft op auto-immuunreacties van zowel de humorale als de cellulaire verworven afweer! Dit betekent een remmende werking op alle auto-immuunreacties!



Immunologie Rijkers/Kroese schrijft in H7 pag.145 over de homeostase:

*'De nTregs zijn vooral van belang voor het onderdrukken van auto-reactieve T-lymfocyten om zodoende de homeostase (HZ: het aanvullen van T-cellen met nieuwe (gezonde) T-cellen) te handhaven. iTregs worden geïnduceerd (HZ: gemaakt tijdens een immuun respons) om een immuunrespons niet uit de hand te laten lopen, zoals dat zou kunnen gebeuren tijdens een ontstekingsreactie op een infectie, of een getransplanteerd weefsel of een inflammatoire auto-immuunreactie.'*

Over de relatie T-reg en de hygiënehypothese meldt Immunologie, Rijkers/Kroese H13 pag. 291:

*'In de huidige hygiënehypothese wordt voor de ontwikkeling van een gebalanceerd Th-systeem de nadruk gelegd op regulatoire T-lymfocyten (Tregs). Ook voor de ontwikkeling van functionele Tregs is vroegtijdig contact met microbiële stimuli noodzakelijk. Doordat in de Westerse landen pasgeborenen en jonge kinderen met steeds minder micro-organismen in aanraking komen, is er een verhoogde kans dat allergie zich kan ontwikkelen.'*

Immunologie, Rijkers/Kroese, H1 pag. 13 over hoe T-regs een immuunreactie onderdrukken:

*'Treg lymfocyten hebben als functie om de balans tussen Th1 en Th2 in stand te houden en daarmee overmatige responsen onder controle te houden. Eén van de manieren waarop deze functie wordt uitgevoerd is door productie van het regulatorisch cytokine IL-10.'*

Een aantal onderzoeken bevestigt de rol van Tregs zeer sterk.<sup>47</sup>

#### **4.3 De preventieve werking van virusziekten tegen het ontstaan van allergie zoals astma, de rol van de Natural Killer T-cel.**

Een spectaculair onderzoek onder muizen onthult de preventieve werking van virale ziekten, aangetoond middels het influenza A virus.<sup>48</sup> Uit dit onderzoek blijkt dat de Tregs van belang zijn om astma te kunnen voorkomen. Echter, zoals aangetoond middels diermodellen beschermt vooral influenza A tegen astma. De vraag is via welk mechanisme?

Het blijkt dat virale infecties en met name influenza-A, een recent ontdekte cel stimuleren, de Natural Killer T-cel (NKT cel). Dit is een bijzondere T-cel, die zeer belangrijk blijkt te zijn voor stimulatie (via cytokinen) van aanmaak van grote hoeveelheden T-regs<sup>49</sup>, die zoals we inmiddels weten, beschermen tegen allergieën en auto-immuunziekten. Bovendien is deze cel van preventief belang tegen het ontstaan van kanker, citaat:

*'Het vermogen van volwassen NKT-cellen om snel zeer grote hoeveelheden cytokinen te produceren schenkt deze NKT cel de capaciteit om een zeer belangrijke regulerende rol in auto-immuniteit, kanker, astma en infectieziekten te spelen<sup>50</sup>.*

Volgens deskundigen blijkt bovendien dat NKT cellen hun werk nog veel beter doen bij mensen dan bij dieren. Mensen met een door aanleg verminderde werking van NKT-cellen blijken een grotere kans te hebben op auto-immuunziekten en kanker!

#### **4.4 Het doormaken van te weinig infecties op jonge leeftijd heeft onomkeerbare gevolgen voor het immuunsysteem op volwassen leeftijd met kans op immunologische afwijkingen**

Ander onderzoek over de NKT-cellen toont aan dat voor het ontwikkelen van een gezond immuunsysteem met betrekking tot het voorkomen van het ontwikkelen van een allergie of auto-immuunziekten op *volwassen* leeftijd, het van groot belang is dat infecties op *jonge* leeftijd worden doorgemaakt. Infecties doorgemaakt op oudere leeftijd bleken geen gewicht in de schaal te leggen als het gaat om preventie tegen allergie/auto-immuunziekten.<sup>51</sup>

Het blad, Medisch Contact (woensdag 28 maart 2012, <http://www.mlds.nl/nieuws/actualiteiten/738/bewijs-gevonden-voor-hygienehypothese/>) vat dit onderzoek als volgt samen:

*'Volgens Torsten Olszak e.a. spelen de zogenaamde invariant natural killer T-cells (iNKT) hierbij een belangrijke rol. Bij lage blootstelling aan bacteriën stapelen de iNKT-cellen zich op in de darmen en longen van kleine kinderen. Factoren die op latere leeftijd optreden kunnen deze cellen triggeren, met een auto-inflammatoire respons als gevolg.*

*Olszak e.a. onderzochten twee groepen muizen: bacterievrije en niet-bacterievrije. Bij de bacterievrije muizen was een hogere stapeling van iNKT-cellen te vinden. Op volwassen leeftijd hadden deze muizen een verhoogd risico op een geïnduceerde colitis en astma.*

*Herintroductie van bacteriën bij deze volwassen muizen drong het aantal iNKT-cellen niet terug; de schade was onomkeerbaar. Als bacterievrije muizenmoeders vlak voor de bevalling aan bacteriën werden blootgesteld, hadden hun jongen wel een normaal aantal iNKT-cellen.*

*Contact met bacteriën in het neonatale stadium lijkt dus het verschil te maken, aldus de auteurs. Zij concluderen dat bacteriën jonge kinderen beschermen tegen astma en colitis op latere leeftijd.'*

## 5. Darmflora, vitaminen en de hygiënehypothese

De definitie van enige jaren geleden over de hygiënehypothese, die door de NVKP is gebruikt, blijkt nog altijd actueel te zijn. De definitie heeft zich in de loop van decennia verbreed. Na de ontdekking van Strachan - eerder in dit artikel genoemd- spitste de hygiënehypothese zich alleen toe op allergie. Tegenwoordig omschrijven we de hygiënehypothese als volgt:

*De hygiënehypothese stelt dat een tekort aan blootstelling van infectieziekten, parasieten, schimmels en/of verstoringen in de darmflora tijdens de vroege kinderjaren een grotere gevoeligheid geeft voor allergieën of auto-immuunziekten. Infecties beïnvloeden het afweersysteem dusdanig dat deze minder gevoelig wordt voor het ontwikkelen van diverse afwijkingen aan het immuunsysteem zoals allergieën en auto-immuunziekten.*

Men komt er steeds meer achter dat de samenstelling van de darmflora van groot belang is voor de gezondheid. Een gezonde darmflora verkleint de kans op allergie en auto-immuunziekten zoals diabetes type-1. De samenstelling van de darmflora blijkt tevens alles te maken te hebben met de hygiënehypothese. Het blijkt dat in gebieden met hoge infectiedruk de darmflora anders, meer beschermend, is dan de darmflora van mensen in westerse landen. Onze darmflora is in de loop van decennia veranderd met negatieve gevolgen.

Weinig mensen beseffen dat wat in de darmen gebeurt de kern van het immuunsysteem raakt. 70% van alle afweercellen houdt zich bezig met de afweer in de darmen. Anders dan bij afweer in bloed of weefsels buiten de darmen, is het binnen de darmen van groot belang dat het afweersysteem onderscheid kan maken tussen lichaamsvreemde stoffen die getolereerd moeten worden (voeding) en lichaamsvreemde stoffen die pathogeen zijn (ziekteverwekkers). Daarnaast moeten grote kolonies van bacteriën, die onschadelijk zijn voor mensen, getolereerd worden. Dit verkleint bovendien de kans dat schadelijke bacteriën de overhand kunnen krijgen en dit proces van tolereren is een bijzondere vorm van afweer bescherming. Daarnaast zijn de bacteriën van belang voor het verteren van voedsel en de productie van sommige vitaminen die we zelf niet kunnen aanmaken. Deze bacteriën worden ook wel "de commensalen" genoemd. Vrij vertaald: "Samen aan tafel", de mens en zijn bacterievrienden.

Zoals bekend tast antibioticumgebruik de samenstelling van de darmflora aan. Het is ook al lang bekend, dat de kans op allergie of astma zeer significant toeneemt indien een zuigeling de eerste 6 maanden een antibioticum moet slikken, zelfs in families waar astma niet voorkomt.<sup>52</sup>

Omgekeerd blijkt dat als een zuigeling een goede darmflora heeft, de kans op allergische ziekten kleiner is. Bekend is dat zuigelingen geboren met een keizersnede een andere darmflora samenstelling hebben in vergelijking met zuigelingen geboren via het geboortekanaal.<sup>53</sup>

Een vertaling van een passage van 'Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy' uit The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011':

*'Dit is gebaseerd op het feit dat kinderen geboren door middel van een keizersnede, anders dan kinderen geboren via de vagina, niet blootgesteld zijn aan vaginale en fecale bacteriën van hun moeder. In een recente studie van de bacteriële samenstelling van de huid, het mondslijmvlies en de darmen, bleken vaginaal geboren baby's bacteriële populaties te bevatten die overeenkomen met de samenstelling van de vaginale flora van de moeders. Bij baby's geboren door middel van een keizersnede ontbraken deze bacteriën.<sup>54</sup> In eerste instantie worden kinderen, die geboren worden door middel van een keizersnede, gekoloniseerd door bacteriën afkomstig uit het ziekenhuis en huidbacteriën die niet van de moeder afkomstig zijn<sup>55,56</sup> met als gevolg een vertraagde kolonisatie van de darm door de nuttige bacteriën en een andere samenstelling van verschillende darmbacteriën.'*

Naast de vaginale geboorte blijkt ook moedermelk preventief te werken tegen zowel allergie<sup>57</sup> als auto-immuniteit, met name diabetes type-1.

Het diabetesfonds sponsort onderzoek hiernaar en heeft hieraan een zeer aanbevelenswaardig artikel gewijd met de stand van zaken<sup>58</sup>

In tegenstelling tot vaccins, die bescherming bieden tegen specifieke pathogenen (ziekteverwekkers), biedt moedermelk bovendien bescherming tegen een groot scala aan uiteenlopende pathogenen en zorgt er zodoende voor dat infecties sneller onder controle komen op de plaats waar dit nodig is, nl. de slijmvlies.

Citaat immunologie Rijkers/Kroese H9 pag. 201:

*'Moedermelk heeft al direct na de geboorte een belangrijke functie omdat via de moedermelk IgA-antilichamen rechtstreeks in de darm van de baby terechtkomen. (...) . Het IgA in moedermelk (met antilichaamactiviteit tegen micro organismen waar ook het kind mee in aanraking kan komen) kan in de babydarm binden aan micro-organismen en zo hechting aan het darmepitheel voorkomen. Moedermelk bevat verder een aantal factoren met een duidelijke antimicrobiële werking zoals lactoferrine, lysozym, mucinen en bepaalde oligosachariden die aanhechting van bacteriën aan darmepitheel kunnen tegengaan. Daarnaast bevat moedermelk ten minste tachtig verschillende oligosachariden die de groei van probiotische bacteriën (de al eerder genoemde lactobacillus en bifidobacterium species) bevorderen. Ten slotte bevat moedermelk vitamines, mineralen en sporenelementen die allemaal in meer of mindere mate bijdragen aan de ontwikkeling van het immuunsysteem van de baby. Opvallend is het grote aantal witte bloedcellen in moedermelk, vooral in de eerste melk (colostrum). Macrofagen en neutrofiële granulocyten zijn hierbij verreweg in de meerderheid en vormen samen zo'n 90% van de aanwezige cellen. De rest wordt gevormd door lymfocyten, vooral T-lymfocyten (...) en ondersteunt dus bovendien de afweer van de baby.'*

Hierbij is het aanbevelenswaardig langdurig borstvoeding te geven tot ongeveer één jaar. Tegenwoordig zijn werkgevers overigens verplicht om mee te werken als de moeder wil kolven.

Moedermelk bevat tevens een aantal grote voordelen voor een gezond immuunsysteem t.o.v. koemelk die de kans op allergie verkleinen, zie verdieping 7.

Verdieping 7: Voordelen moedermelk t.o.v. koemelk

Moedermelk bevat veel vitamine A en D maar relatief weinig calcium en zink. Er komen verder immunomodulatorische cytokines (regulerende cytokines IL-10 en TGF- $\beta$ ) en kortketenige vetzuren (linoleenzuur en geconjugeerd linoleenzuur) in voor. De oligosacchariden zijn veel diverser en komen voor in hogere concentraties dan in koemelk en zorgen voor een sterk bifidogene darmflora in gezonde kinderen. De aantallen bifidobacteriën zijn veel lager in allergische kinderen. In vergelijking tot koemelk komen er in borstvoeding geen b-lactoglobuline en  $\alpha$ 2-caseïne voor, hetgeen bijdraagt tot hun immunogeniciteit en allergeniciteit.

Niet alleen zijn omgevingsinvloeden van belang tijdens en kort na de geboorte, ook tijdens de zwangerschapsfase (prenatale fase) zijn omgevingsinvloeden van belang.

De gevoeligheid voor de ontwikkeling van ziekten, zoals allergie of auto-immuunziekten, in het kind wordt deels al bepaald door de interactie tussen omgevingsfactoren en darm microbiota *tijdens de zwangerschap*. Met name antibiotica inname tijdens de late zwangerschap geeft verhoogde kans op allergie, auto-immuunziekten of andere ontstekingsziekten bij het kind, zie verdieping 8.

Verdieping 8: Microbiota tijdens de zwangerschap

De microbiota hebben een anti-allergisch effect door beïnvloeding van het immuunsysteem. Antibioticumbehandeling tijdens de late zwangerschap werkt dit tegen en leidt vaak tot een verhoogd risico op astma bij het kind. Ook de hiervoor genoemde keizersnede bevalling, gehydrolyseerd melkdieet, ziekenhuisopname, vroeggeboorte leiden (naast antibiotica) tot een verhoogd risico op de ontwikkeling van allergie, astma en eczeem, maar ook van auto-immuniteit en ontstekingsziekten bij het kind. De kenmerkend optredende chronische dysbiose in de darm (ontstekingsziekte) leidt dan tot langdurige overproductie van Th1 en Th17 cytokines die aanleiding geven tot inflammatoire darmziekte (IBD), auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE), reumatoïde artritis (RA), multiple sclerose, psoriasis, terwijl een Th2-cytokine profiel gekoppeld is aan astma en allergische ziekten.

### **5.1 *Persisterende subklinische infecties beschermen tegen allergie en auto-immuunziekten.***

Met subklinische infecties worden infecties bedoeld met geen of nauwelijks waarneembare ziekteverschijnselen. Persisterend wil zeggen: langdurig. Zulke infecties doen zich in het bijzonder voor bij mensen die wonen in boerderijen of in de directe omgeving daarvan. Het is bekend dat allergie veel minder voorkomt onder kinderen die zijn opgegroeid op een boerderij. Één van de meest in het oog springende onderzoeken betreft de PARSIFAL studie.<sup>7,8</sup> Het RIVM schreef eerder in het infectieziekten bulletin, in een artikel genaamd: 'Keerzijde':

*'Uit het onderzoek blijkt dat boerenkinderen ongeveer de helft minder kans op allergische aandoeningen hebben dan kinderen die wel op het platteland, maar*

*niet op een boerderij wonen. Boerenkinderen staan bloot aan hogere niveaus van bacterie- en schimmelcomponenten.'*

Onder de antroposofische kinderen (veelal niet gevaccineerd) kwam overigens een kwart minder allergie voor, waarbij opgemerkt moet worden dat ook binnen die groep het aantal infecties door de kudde immuniteit, veroorzaakt door de hogere vaccinatiegraad buiten deze groep, sterk afneemt.<sup>59</sup>

Om het effect van persisterende subklinische infecties na te bootsen doet men onderzoek naar ongevaarlijke parasitische wormen zoals de helminth, *Trichuris suis*. Tot nu toe zijn de resultaten met betrekking tot preventie van ontsporing van het immuunsysteem via parasitische wormen nog niet bevredigend. Men denkt daarom dat een grotere variëteit aan pathogenen nodig is om dit te bewerkstelligen. Het onderzoek bevindt zich nog in de kinderschoenen! We gaan er zeker meer van horen.

Daarnaast heeft consumptie van rauwe melk (melk direct van de koe) een beschermend effect tegen allergie omdat er ook in koemelk vele immunomodulerende factoren zitten die ook bij de mens actief zijn. Door verhitting (pasteurisatie in meerdere of mindere mate) worden deze factoren grotendeels vernietigd<sup>60</sup>.

## **5.2 Vitamine D en A verhoogt het aantal T-regs**

Uit onderzoek blijkt dat vitamine D ondersteunend werkt bij de aanmaak van T-regs.<sup>61,62</sup> Vitamine D zorgt ervoor dat dendritische cellen dusdanig gemoduleerd worden dat de productie van T-reg cellen in een hogere versnelling komt. Dit geldt ook voor vitamine A dat door darmepitheelcellen wordt omgezet in retinoïnezuur dat bijdraagt aan de ontwikkeling van T-reg.

Uit eerder onderzoek bleek dat vitamine D preventief werkt tegen diverse afwijkingen in het immuunsysteem, hetgeen naar men vermoedt dus samenhangt met deze verhoogde productie van T-reg cellen.

Naast het allergieremmende effect van Treg (vanwege hun IL-10 productie) remt vitamine D ook rechtstreeks de isotype switching naar IgE in B-cellen<sup>63</sup>.

### 5.3 Meer over hygiënehypothese en darmflora

De darmflora van mensen wonend in landen met hoge infectiedruk is gezonder dan die van mensen in westerse landen. Een passage uit het artikel [‘Immuunregulatie bij de ontwikkeling van allergie op de jonge kinderleeftijd’](#) uit het Nederlands Tijdschrift voor Allergie (2002).<sup>64</sup>

*‘Bij westerse kinderen blijkt de gekoloniseerde darmflora heel stabiel, terwijl deze bij kinderen in ontwikkelingslanden sterk fluctueert zowel in aantallen als in samenstelling. Verschillende dieetfactoren, waaronder lange keten- en essentiële vetzuren kunnen daarbij de intestinale microflora (*Lactobacillus spp* en *Clostridium spp*) beïnvloeden. Daarnaast treedt er in de darm wellicht vanwege antibioticumgebruik slechts langzame kolonisatie met *Escherichia coli* op. De veranderde darmflora in de westerse geïndustrialiseerde landen zou mogelijk een rol kunnen spelen bij de verhoogde prevalentie van atopie.’*

Het is bekend dat in ontwikkelingsgebieden mensen een gezondere darmflora hebben dan in het westen en waarschijnlijk houdt dit verband met de hygiënehypothese. Zie tabel hieronder uit hetzelfde artikel:

| Westerse levensstijl         | Ontwikkelingsgebieden           |
|------------------------------|---------------------------------|
| kleine familieomvang         | grote families                  |
| rijke stadswoningen          | platteland, contact met vee     |
| stabiele darmflora           | transiënte, variabele darmflora |
| hoog antibioticumgebruik     | laag antibioticumgebruik        |
| geen helminthinfecties       | frequente helminthinfecties     |
| goede hygiëne                | slechte hygiëne                 |
| lage fecale besmettingsgraad | hoge fecale besmettingsgraad    |
| <i>allergische ziekten</i>   | <i>geen allergie</i>            |

*De genetische achtergrond is in de laatste 30 jaar niet zichtbaar veranderd, maar maakt de expressie van deze verschillende allergische fenotypen wel mogelijk. De diverse invloeden van voedsel(componenten) zijn vooralsnog onbekend.*



## TOT SLOT

In dit artikel hebben wij kennis aangereikt met de waarschuwing dat er voldoende aanwijzingen zijn dat onze westerse levensstijl, waarbij zoveel mogelijk pathogenen uitgebannen worden, een keerzijde heeft. De toename van immunologische afwijkingen doet zich met name voor in de generaties die veel minder kinderziekten doormaken. Toename van allergie, auto-immuunziekten, ADHD en regressief autisme zien we vooral in de laatste decennia. Zeer veel studies wijzen op het verband tussen immunologische afwijkingen in de darmen bij ADHD en regressief autistische kinderen. Dit vraagt om verder onderzoek, wellicht resulterend in een andere kijk op infectie preventie.

Dat dit pamflet hiertoe een aanzet mag zijn.

## EINDNOTEN

### De meeste eindnoten zijn voorzien van hyperlinks naar de bron

<sup>1</sup> [CBS Bevolking huishoudens en bevolkingsontwikkeling](#)

<sup>2</sup> [Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1997 - 2001 Gezondheidsraad](#)

<sup>3</sup> Miller, Neil Z, Goldman, Gary S, *Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: Is there a biochemical or synergistic toxicity?* Human & Experimental Toxicology ([sage journals](#))

<sup>4</sup> Galama, JMD, [Virussen & de paradox van preventie](#)

<sup>5</sup> Shaheen SO, P Aaby, AJ Hall, DJP Barker, CB Heyes, AW Shiell, A Goudiaby, *Measles and atopy in Guinea-Bissau*, [The Lancet, 1996; 347: 1792-6](#)

<sup>6</sup> Oldstone MBA, *Prevention of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection*, [Science, 1988; 239: 500-2](#)

<sup>7</sup> [Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization In children related to Farming and Anthroposophic Lifestyle.](#)

<sup>8</sup> Rosenlund, H, [Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection](#), Pediatrics 2009 Mar;123(3):771-8. doi:

10.1542/peds.2008-0013

<sup>9</sup> Cantani A, Micera M, *A study on 300 asthmatic children, 300 controls and their parents confirms the genetic transmission of allergy and asthma*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences ([pubmed 22013728](#))

<sup>10</sup> Misiak RT, Wegienka G, Havstad S, Ownby DR, Johnson CC, Zoratti EM., *Specific allergic sensitization in parents and their 18-year-old offspring in the Suburban Detroit Childhood Allergy Study*, Journal of Allergy and Clinical Immunology 2009 Jun;123(6)([pubmed19409605](#))

<sup>11</sup> Charfi MR, Khouani H, Fajraoui N, Hsaïri M., *Family transmission of atopic organ manifestations and allergen sensitizing in 659 Tunisian families*, La Tunisie Médicale ([Pubmed 19472809](#))

- <sup>12</sup> Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al, [\*Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder \(INCA study\): a randomised controlled trial\*](#), Lancet 2011; 377: 494-503
- <sup>13</sup> Becker KG, *Autism, asthma, inflammation, and the hygiene hypothesis*, Med Hypotheses (2007), doi:10.1016/j.mehy.2007.02.019 ([elsevier health journal](#))
- <sup>14</sup> [NVKP, Wetenschap over autisme/ADHD en het verband met vaccinaties \(december 2010\)](#)
- <sup>15</sup> Burgmeijer, R., Hoppenbrouwers, K., [Handboek vaccinaties Deel A theorie en uitvoeringspraktijk](#), Van Gorcum, Assen 2011
- <sup>16</sup> Strachan David P., *Hay fever, hygiene, and household size*, British [Medical Journal](#) [1989;299:1259-60](#)
- <sup>17</sup> Graham A.W. Rook, [Darwinian View of the Hygiene or "Old Friends" Hypothesis](#), Microbe magazine Number 4, 2012
- <sup>18</sup> [Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF](#), *The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases*, *Clinical and Experimental Immunology*, 2010 Apr;160(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x ([Pubmed 20415844](#))
- <sup>19</sup> Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF, *Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography*, *Annals of Neurology* 2004; 55:65-71. [Ann Neurol 2004; 55:65-71](#)
- <sup>20</sup> Bach, JF, *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases*, *New England Journal of Medicine* 2002 Sep 19;347(12):911-20 ([pubmed 12239261](#))
- <sup>21</sup> Yang Z, Wang K, Li T, Sun W, Li Y, Chang YF, Dorman JS, LaPorte RE, *Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group*, *Diabetes Care*, 1998 Apr;21(4):525-9 ([pubmed 9571336](#))
- <sup>22</sup> Green A, Patterson CC, *Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998*, *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl.3):B3-8. ([Pubmed 11724413](#))
- <sup>23</sup> Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A et al. *A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland*, *Annals of Medicine* 2005; 37:67-72. ([Pubmed 15902849](#))
- <sup>24</sup> Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*, *Allergy* 2004; 59:469-78. ([Allergy 2004: 59 469- 478](#))
- <sup>25</sup> Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH, *Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149 (2 Pt 1):358-64. ([pubmed 8306030](#))
- <sup>26</sup> Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R, *Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population*, *British Medical Journal* 1992 Apr 18;304(6833):1020-2 ([pubmed 1586783](#))
- <sup>27</sup> Leibowitz U, Kahana E, Alter M, *The changing frequency of multiple sclerosis in Israel*, *Archives of Neurology* 1973 Aug;29(2):107-10 ([pubmed 4717716](#)).
- <sup>28</sup> Staines A, Hanif S, Ahmed S, McKinney PA, Shera S, Bodansky HJ, *Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Karachi, Pakistan*, *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76:121-3. ([pubmed 9068300](#))
- <sup>29</sup> Detels R, Brody JA, Edgar AH, *Multiple sclerosis among American, Japanese and Chinese migrants to California and Washington*, *Journal of Chronic Diseases* 1972 Jan;25(1):3-10 ([pubmed 5027330](#))
- <sup>30</sup> Symmons DP, *Frequency of lupus in people of African origin*, *Lupus* 1995 Jun;4(3):176-8 ([pubmed 7655486](#))
- <sup>31</sup> Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR, *Epidemiology of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest*

- population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group, *Diabetologia* 1996 Sep;39(9):1063-9 ([pubmed 8877290](#))
- 32 Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P, *Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis*, *American Journal of Epidemiology* 2001 Aug 15;154(4):328-35 ([pubmed 11495856](#))
- 33 Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T, *The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany*, *British Journal of Dermatology* [Volume 147, Issue 1](#), pages 95–104, July 2002 ([Dermatol](#))
- 34 Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M., *Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation*, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1966 Feb;29(1):60-8 ([pubmed 5910580](#))
- 35 Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, Simmons R, Kilpatrick T., *Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis*, *JAMA* 2005 Jan 26;293(4):463-9 ([pubmed 15671431](#))
- 36 Cardwell, C. R., Carson, D. J., Yarnell, J., Shields, M. D. and Patterson, C. C. (2008), *Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study*, *Pediatric Diabetes*, 9: 191–196. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x([Pediatric diabetes](#))
- 37 Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL., *Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood*, *New England Journal of Medicine* 2000 Aug 24;343(8):538-43 ([pubmed 10954761](#))
- 38 Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team, *Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey*, *Lancet* 2001 Oct 6;358(9288):1129-33 ([pubmed 11597666](#))
- 39 Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Scheynius A, Pershagen G, Benz MR, Lauener R, von Mutius E, Braun-Fahrländer C; Parsifal Study team, *Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Apr;117(4):817-23. Epub 2006 Feb 7 ([pubmed 16630939](#))
- 40 Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinnell R, Minh TT, Liem HT, Campbell J, Pritchard D, Hien TT, Farrar J, Williams H, Britton J. *Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: A cross-sectional study*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Dec;118(6):1305-11. Epub 2006 Oct 13 ([pubmed 17157661](#))
- 41 Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. *Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1993 Sep;92(3):404-11 ([pubmed 8360391](#))
- 42 van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverijn JH, Missinou MA, Borrmann S, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. *Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren*, *Journal of Infectious Diseases* 2004 Mar 1;189(5):892-900. Epub 2004 Feb 18 ([pubmed 14976607](#))
- 43 Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S (2009), *Self-Organized Criticality Theory of Autoimmunity* *PLoS ONE* 4(12): e8382. doi:10.1371/journal.pone.0008382 ([PLOS-0008382](#))
- 44 [Hoogleraar van Eden in Intermediair juni 2003, artikel Baby'tje prikken.](#)

- <sup>45</sup> Taro Shirakawa, Tadao Enomoto, Shin-ichiro Shimazu, Julian M. Hopkin, *The Inverse Association Between Tuberculin Responses and Atopic Disorder*, *Science* 3 January 1997: Vol. 275 no. 5296 pp. 77-79 DOI: 10.1126/science.275.5296.77 ([Science](#))
- <sup>46</sup> Doumen Kathleen, *Studie van CD4+CD25+ regulatoire T-cellen bij patiënten met multiple sclerose*, [Universiteit Limburg](#)
- <sup>47</sup> Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, Wiczorek G, Illi S, von Mutius E, *Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009 Apr;123(4):774-82.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.056 ( [pubmed-19348917](#) )
- <sup>48</sup> Ya-Jen Chang, Hye Young Kim, Lee A. Albacker, et al, *Influenza infection in suckling mice expands an NKT cell subset that protects against airway hyperreactivity*, *The Journal of Clinical Investigation* <http://www.jci.org> Volume 121 Number 1 January 2011 ([Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA](#))
- <sup>49</sup> Matangkasombut P, Pichavant M, Dekruyff RH, Umetsu DT, *Natural killer T cells and the regulation of asthma*, *Mucosal Immunology* 2009 Sep;2(5):383-92. doi: 10.1038/mi.2009.96. Epub 2009 Jul 8 ([pubmed 19587638](#) )
- <sup>50</sup> Kronenberg M., *Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes*, *Annu Rev Immunol.* 2005;23:877-900 ([pubmed-15771592](#))
- <sup>51</sup> Torsten Olszak et al, [Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Functions](#), *Science* 27 April 2012: Vol. 336 no. 6080 pp. 489-493 DOI: [10.1126/science.1219328](#)
- <sup>52</sup> Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB, *Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children*, *American Journal of Epidemiology* 2011; 173:310-318 ([Oxford Journal](#))
- <sup>53</sup> van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. *Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy*, [J Allergy Clin Immunol 2011; 128:948-955.](#)
- <sup>54</sup> Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*, [Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:11971-5.](#)
- <sup>55</sup> Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P, *Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery*, [J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:19-25.](#)
- <sup>56</sup> Bezirtzoglou E., *The intestinal microflora during the first weeks of life*, [Anaerobe 1997;3:173-7.](#)
- <sup>57</sup> Bener A, Ehlayel MS, Alsowaidi S, Sabbah A., *Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society*, [Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007 Dec;39\(10\):337-43.](#)
- <sup>58</sup> Diabetesfonds, [Borstvoeding en darmflora belangrijk bij voorkomen diabetes type 1?](#)
- <sup>59</sup> R. van Ree M. Yazdanbakhsh, Ariez publication: [De ontwikkeling van IgE in relatie tot de omgevingsfactoren](#)
- <sup>60</sup> [van Neerven RJ, Knol EF, Heck JM, Savelkoul HF, Which factors in raw cow's milk contribute to protection against allergies? J Allergy Clin Immunol 2012;130:853-8 PDF \(Pubmed 22939757\)](#)
- <sup>61</sup> Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedon JC, *Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?* [J Allergy Clin Immunol 2011; 127:1087-1094.](#)
- <sup>62</sup> Adorini L, Penna G, *Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists*, [Hum Immunol 2009;70:345-52.](#)

<sup>63</sup> den Hartog G, Savelkoul HFJ, *Vitamine D and allergy*, Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:48-56)

<sup>64</sup> Stolte, H.H.; Neijens, H.J.; Savelkoul, H.F.J., [Immuunregulatie bij de ontwikkeling van allergie op de jonge kinderleeftijd](#), [Nederlands Tijdschrift voor Allergie, ISSN 1568-2498, 1 \(2002\) - p. 18 - 30](#)