
Meester in misleiding

Syndroom van Guillain-Barré na infectie met *campylobacter jejuni*



De overbrenger heet meestal kip, de boosdoeners is de bacterie *campylobacter jejuni*. Wie daarmee besmet vlees eet, kan diarree oplopen. Maar bij een enkeling gaat het lichaam na verloop van tijd zichzelf bestrijden. Waarom krijgen deze mensen het syndroom van Guillain-Barré, en hun tafelgenoten niet?

Wie spaart heeft wat. Die regel geldt ook voor afdelingen als Medische Microbiologie & Infectieziekten. Microbiologen bewaren onder meer stammen bacteriën. Ze stoppen die in de diepvriezer en

kunnen daar – mits goed bewaard – tot in de eeuwigheid gebruik van maken voor wetenschappelijk onderzoek. Zo beschikt Erasmus MC over een zeer grote collectie stammen *campylobacter jejuni*. Die is – net als *salmonella* – vooral bekend

van kippenvlees. Hoewel mensen ook met deze bacterie besmet kunnen raken via vervuild drinkwater in het buitenland, schaal- en schelpdieren en huisdieren, wordt kip gezien als de grootste boosdoener – en terecht. Daarom heeft het ministerie van Volksgezondheid waarschuwend labels op voorverpakt kippenvlees verplicht gesteld. *Campylobacter* legt in de keuken het loodje bij goed bakken, braden en koken.

Weinig aan de hand

Een infectie met *Campylobacter* is niet uitzonderlijk. Elk jaar krijgen naar schatting 100.000 Nederlanders te maken met een darm-infectie met *Campylobacter*. De meeste mensen zullen niets merken van een voedselvergiftiging met *Campylobacter*, of er alleen maar tijdelijk diarree aan overhouden. Maar een beperkt aantal individuen raakt door de infectie zwaar getroffen. De *Campylobacter*-bacterie, die is op te sporen via de ontlasting, weet hun afweersysteem zodanig te misleiden dat het lichaam zichzelf gaat bestrijden. Door de afweerreactie die de bacteriële infectie opwekt, raakt het zenuwstelsel uiteindelijk aangetast. Deze zeldzame, maar ernstige aandoening heet het *syndroom van Guillain-Barré*.

Microbiologen en hun collega's van Neurologie en Immunologie in Erasmus MC ontrafelen stap voor stap waarom het afweersysteem van sommige mensen zich laat foppen en het lichaam zelf aanvalt, in plaats van alleen de indringer.

Beademing noodzakelijk

Groot is de 'misleide groep' niet: maar zo'n tweehonderd patiënten per jaar krijgen van hun specialist te horen dat ze het syndroom van Guillain-Barré hebben opgelopen. De aandoening leidt tot spierzwakte en soms zelfs tot volledige verlamming. Veelal raken ogen of ledematen aangetast, soms ook de hersenen. Dit komt doordat hun afweersysteem bepaalde componenten van de zenuwen aanvalt. De aanval tegen zichzelf kan zo hevig zijn dat een patiënt sondevoeding moet krijgen omdat de gezichtsspieren en de spieren die betrokken zijn bij het slikken niet meer werken. Een significant percentage van de patiënten moet aan de beademing, veelal langdurig. Hoewel de ziekte als zeer ernstig wordt beschouwd en onmiddellijk

opname in het ziekenhuis vereist, overleeft 98% tot 99% van de getroffen de aandoening. Genezing geschiedt spontaan, maar wordt versneld door toediening van *immuunglobulinen*. De meeste mensen herstellen vrij goed, al hebben ze wel vaak last van restverschijnselen.

In darmen van kippen

Campylobacter jejuni 'woont' in de darmen van kippen en vogels, zowel tamme als wilde. Bekend is dat de bacterie de eigenschap heeft om het menselijk lichaam te misleiden. Bepaalde stammen van deze bacterie lijken zo op de buitenkant van de perifere zenuw dat het lichaam niet alleen de bacterie zelf aanvalt, maar ook de zenuwen die er zoveel gelijkenis mee vertonen.

"Begin jaren '90 is door medisch microbioloog dr. Hubert Endtz een begin gemaakt met het sparen van stammen *Campylobacter jejuni*. Inmiddels beschikken wij dankzij geduldig 'sparen' over de grootste collectie van Europa," vertelt moleculair bioloog dr. Alex van Belkum. "Daarmee verrichten wij 'vergelijkend warenonderzoek'. We achterhalen waarom de stam bij de ene patiënt zoveel schade aanricht en bij de andere patiënt niet. Geschat wordt dat maar één op de duizend geïnfecteerde mensen het syndroom van Guillain-Barré ontwikkelt, of het daarmee verwante Miller Fisher-syndroom. De rest heeft hooguit wat darmklachten, die binnen enkele dagen verdwijnen. Waarin zit het verschil? Dat willen we weten. Dat *Campylobacter* een grote rol speelt, staat vast. Op Curaçao valt bijvoorbeeld de piek meldingen van Guillain-Barré in dezelfde maanden als de golf besmettingen met *Campylobacter*, zo is gebleken."

In vakkringen heet het dan ook dat *Campylobacter* 'tot de meest frequente bacteriële verwekkers van diarree behoort' en 'de belangrijkste uitlokkende factor bij het ontstaan van Guillain-Barré' is. Dit laatste verband is pas sinds begin jaren tachtig bekend.

Suiker aan de buitenkant

Microbioloog dr. Wim Ang: "Van de buitenkant lijken de *Campylobacter* en de perifere zenuwen sterk op elkaar. Het afweersysteem kan ze soms niet uit elkaar houden. Bij mensen met het syndroom

van Guillain-Barré is de respons van het lichaam eigenlijk bedoeld tegen de bacterie, maar hun afweersysteem richt ook schade aan in het eigen lichaam. Het onderdeel dat voor verwarring zorgt is *lipo-oligosaccharide* (LOS); een complexe suiker aan de buitenkant van de bacterie. Dit LOS kan sterk lijken op de suikercomplexen die de zenuwen bedekken, de *gangliosiden*. Maar het is niet alleen een kwestie van foppen door op elkaar te lijken. Ook andere factoren spelen een rol bij het ontstaan van het syndroom. In hoeverre erfelijke aanleg een rol speelt, wordt nu uitgezocht. Inmiddels zijn vijftien families in Nederland getraceerd waarvan twee of meer personen het syndroom hebben."

Rol eerder infecties

De hamvraag waarom een enkeling het syndroom van Guillain-Barré ontwikkelt na een infectie met *Campylobacter jejuni*, beantwoordt dr. Ang als volgt: "We veronderstellen dat infecties een grote rol spelen. Zo'n tweederde van de patiënten heeft in de weken voorafgaand aan hun neurologische stoornissen een infectie doorgemaakt met microbiologische ziekteverwekkers. Naast *Campylobacter jejuni* spelen mogelijk andere ziekteverwekkers, zoals *Cytomegalovirus* (CMV), *Mycoplasma pneumoniae* of het *Epstein-Barrvirus*, een causale rol. Infecties hiermee komen zeer vaak voor bij mensen met het syndroom van Guillain-Barré."

Dr. Ang vervolgt: "Dat patiënten nogal uiteenlopende neurologische klachten hebben, is niet vreemd: bloedmetingen tonen aan dat sprake is van diverse anti-stoffen, die hun eigen karakteristieken van binding hebben en leiden tot diverse klachten. Stoffen tegen bijvoorbeeld de gangliosiden GM1, GM2 en GalNAc-GD1A zijn gerelateerd aan puur motorische stoornissen. Antistoffen tegen bijvoorbeeld GQ1b worden geassocieerd met hersenuitval."

Maar lang niet iedereen die geïnfecteerd raakt met *Campylobacter jejuni* krijgt het syndroom van Guillain-Barré. Daarom hebben we in Erasmus MC gezocht naar specifieke eigenschappen bij deze patiënten. We zoeken de verschillen vooral in de hoek van de immunrespons. De precieze oorzaak is echter nog steeds onbekend." ■

FLINK CASHEN, MAAR WEL DELEN

Rotterdamse microbiologen die onderzoek verrichten naar het *syndroom van Guillain-Barré* doen dat samen met vakgenoten uit Wageningen, Tokyo en Ottawa.

De vier onderzoeksgroepen sleepten daarvoor pasgeleden 1,35 miljoen dollar in de wacht. Een voorbeeld van samenwerking: Erasmus MC stuurt geregeld bacterieel LOS van stammen *Campylobacter jejuni* geïsoleerd uit patiënten met Guillain-Barré per post (vliegtuig) naar Canada, waarna al binnen een week een complete omschrijving van de structuur van de complexe suikers wordt toegezonden, via e-mail. Ottawa gebruikt hiervoor geavanceerde apparatuur voor massaspectroscopie en NMR, een vorm van chemische analyse die zeer gespecialiseerde technologie en kennis vergt. Voorheen duurde ontrafeling van dit soort structuren maanden.

De subsidie is toegekend door het *Human Frontier Science Program*, dat basaal en innovatief onderzoek wil stimuleren.

TATORT: UW KEUKEN

De Gezondheidsraad schat dat elk jaar 250.000 tot een miljoen Nederlanders het slachtoffer worden van *gastro-enteritis* (maagdarmonsteking, in de volksmond 'buikgriep') als gevolg van een voedselinfectie. Enkele tienduizenden mensen gaan daarmee naar hun huisarts. Honderden mensen belanden in het ziekenhuis. Jaarlijks wordt 'een klein aantal sterfgevallen' geregistreerd dat gerelateerd is aan voedselinfecties, meldt de Gezondheidsraad. De raad schat "enkele tientallen" mensen per jaar het *syndroom van Guillain-Barré* oplopen door infectie met *Campylobacter jejuni*. Bij driekwart van de mensen die na een maaltijd maagdarmonsteking oploopt, kan dit worden geweten aan een rauw product van dierlijke oorsprong. De beruchtste *vector* (drager, overbrenger) is kip, al zijn rauwmelkse zachte kazen ook gevreesd. *Tatort* is de keuken, hetzij thuis, hetzij die van een restaurant, kantine, tehuis of fabriek waar maaltijden worden bereid.

Een rol van betekenis bij voedselinfecties speelt een onjuiste wijze van bewaren en bereiden van maaltijden. Risicovolle producten als kip worden niet altijd voldoende verhit. Bovendien vindt kruisbesmetting plaats: de snijplank waarop kip heeft gelegen wordt niet goed schoongemaakt en vervolgens gebruikt om de salade klaar te maken. Kruis-besmetting kan ook plaats vinden via het mes, een vaatdoek of de handen. Daarnaast bewaren mensen voedsel te lang, stelt de Gezondheidsraad, en is de temperatuur in de koelkast soms te laag. Extra riskant zijn koelverse maaltijden, die slechts 'mild' geconserveerd zijn.