

# De ontwikkeling van onze huid vanaf het prille begin: samenspel tussen microbiom en immuunsysteem

M. Goyen\*

Als huidtherapeuten zien we in de praktijk vermoedelijk niet zo heel vaak baby's en kleine kinderen met huidproblemen. Wel zien we jongeren met bijvoorbeeld acne vulgaris en volwassenen met huidproblemen, zoals rosacea, acne en eczeem. Als student huidtherapie hebben we uiteraard de ontwikkeling van de huid bestudeerd, maar op zoek naar de oorzaken van huidaandoeningen, zoals eczeem en acne, komen we vooralsnog niet makkelijk tot antwoorden. De huidtherapeutische behandeling van huidaandoeningen blijft dan vaak beperkt tot symptoombestrijding. Wanneer we meer grip willen krijgen op oorzakelijke verbanden en/of de optimalisering van een behandeling, is er meer kennis nodig. Denk hierbij aan meer kennis op het gebied van het ontstaan van het microbiom (= het totaal aan micro-organismen) op de huid en in de darmen.

Dit artikel is eerder verschenen in het Nederlands Tijdschrift Voor Huidtherapie (NVTH) 2016;6/7:22-5.

Maar ook zullen we meer te weten moeten komen over de werkingsmechanismen en het ontstaan van het immuunsysteem en de invloed van een gezonde of afwijkende pH-waarde van de huid. Op zoek naar antwoorden heb ik de laatste jaren de literatuur op dit gebied bestudeerd. Dit heeft verrassende inzichten opgeleverd en mijn denken over de huid en de huidzorg drastisch veranderd. Met het geven van een lezing op het Congres voor Dermatologie in Arnhem over de ontwikkeling van de neonatale huid, heb ik de eerste stap gezet om deze opgedane kennis en inzichten te delen. Tijdens en na die lezing bleek dat veel vakgenoten binnen het domein van de huidzorg nog (te) weinig kennis hebben over de neonatale ontwikkeling van de huid. Tijd dus voor een update. Een goed begrip van de start en het verloop van een proces, in dit geval de ontwikkeling van de huid, geeft immers de mogelijkheid om beter te anticiperen wanneer er binnen dit proces iets mis lijkt te gaan. Het geeft ook meer basis om publicaties over wetenschappelijke onderzoeken beter te kunnen begrijpen en te interpreteren.

## In moeders buik

Tijdens de zwangerschap ligt de baby in de baarmoeder comfortabel 'uit te rijpen' in het vruchtwater. Vanaf ongeveer de twintigste week van de zwangerschap krijgt de babyhuid een vette laag, ofwel de vernix caseosa<sup>(1)</sup>. Deze vetlaag beschermt de huid tot na de bevalling en bevat



Fotografie: Marie Anne Lassing, Studio Saffier 2016.

allerlei belangrijke stoffen, zoals antioxidanten (waaronder vitamine E of  $\alpha$ -tocoferol) en melanine. Daarnaast bevat de vernix talrijke antimicrobiële peptiden, ofwel AMP's, die later, als een soort antibiotica, de huid tegen pathogene micro-organismen beschermen<sup>(2,3,4)</sup>. Ook bevat vernix lysozym en lactoferrine, die behoren tot de aangeboren immuunewitten<sup>(3)</sup>. De baby in de baarmoeder is nagenoeg steriel, althans voor zover we weten. Er zijn recent micro-organismen aangetroffen in de navelstreng, dus 100% steriel komt de baby niet ter wereld. De ontwikkeling en opbouw van het microbiom op de huid en in de darmen van de baby vindt pas plaats tijdens en na de geboorte<sup>(5)</sup>.

## De geboorte: 'van mond tot kont'

Een normale geboorte vindt plaats via het geboortekanaal.

De baby verlaat de baarmoeder via de vagina van de moeder, daarbij komt het hoofdje als eerste in contact met de buitenwereld. Op dat moment komen de huid en de mond van de baby voor het eerst in aanraking met de microbiota en de slijmvlies van de vagina en de anale microbiota van de moeder. Dit is voor de baby essentieel voor een gezonde start in de ontwikkeling van de microbiota op de huid en in de darmen<sup>(5)</sup>. Deze micro-organismen, die als we volwassen zijn bij elkaar gemiddeld ruim anderhalve kilo wegen, spelen een belangrijke rol in de eerstelijns afweer, dus in het immuunsysteem. Een uitgebalanceerde samenstelling van deze organismen zorgt voor een goede afweer tegen andere pathogene organismen door het maken van AMP's, ofwel antimicrobiële peptiden<sup>(6)</sup>. Ze zorgen tevens voor een goed en evenwichtig ecosysteem, waarbij ook de gezonde micro-organismen niet zomaar in aantal kunnen groeien. Zouden ze dat wel doen, dan zouden ze alsnog een pathogene rol kunnen gaan spelen<sup>(6)</sup>. De AMP's dragen ook bij aan het in stand houden van een gezonde zuurgraad van de huid<sup>(7)</sup>.

Na de geboorte is de huid nog niet uitgerijpt en zullen een aantal veranderingen plaatsvinden<sup>(7)</sup>. Tijdens het eerste jaar na de geboorte ontwikkelt de samenstelling van de cutane microbiota zich verder<sup>(8)</sup>. Uiteindelijk ontstaat een complex ecosysteem, opgebouwd uit residente en transiente micro-organismen<sup>(9)</sup>. In de eerste twaalf weken na de geboorte vindt een sterke afschilfering plaats, met name in het gezicht neemt de hydratatie in het stratum corneum toe en nemen de huidoneffenheden af<sup>(4,10)</sup>.

De huidbarrière is in ongeveer twee tot vier weken uitgerijpt, hoewel bij te vroeg geboren baby's deze uitrijping langer duurt. De microcirculatie komt in de eerste veertien tot zeventien weken na de geboorte (verder) op gang en de pH-waarde van de huid daalt vrij kort na de geboorte van 7,0 naar 5,0<sup>(2,4)</sup>. Daar waar de luier op het babyhuidje zit, gaat deze daling minder snel. Een maand later bleek de pH daar significant hoger dan elders<sup>(12,4)</sup>. Dit wordt veroorzaakt door de occlusie. De daling van de pH heeft gezonde gevolgen voor de epidermale barrière, waaronder een toename van de hydratatie van de huid<sup>(7,4)</sup>.

## Omgevingsfactoren

De ontwikkeling van de huid, zoals hydratatie en de vorming van de epidermale barrière, worden na de geboorte beïnvloed door tal van factoren. Droogte, vocht, temperatuur, een koud of juist warm klimaat, het dragen van luiers<sup>(13)</sup>, cosmetische verzorging, huidreiniging, wassen/baden, het contact met de omgeving zoals andere kinderen of dieren, zijn allemaal van invloed<sup>(11)</sup>. Vooral prematuren en mogelijk ook baby's die via een keizersnede zijn geboren lijken extra gevoelig te zijn voor deze factoren<sup>(13,14)</sup>.

Afwijkingen tijdens de bevalling en gevolgen voor het microbioom

Wanneer de moeder recent of langer geleden een vaginale schimmelinfectie met *Candida albicans* heeft doorgemaakt en haar vaginale microbiota (nog) niet in balans is, komt de baby bij de geboorte via de vagina in contact met deze ziekmakende organismen. *Candida albicans* kan naast vaginale infecties ook intra-baarmoederlijke infecties veroorzaken. Tijdens de zwangerschap kan *Candida* bij de moeder worden gevonden in de vagina, de urinewegen en ook in de placenta<sup>(15)</sup>. Signalen van de aanwezigheid van *Candida* bij de moeder kunnen zijn: geïrriteerde tepels die branderig zijn en/of met slecht genezende kloofjes, borstontsteking, jeuk, vaginale infecties en afters<sup>(12)</sup>. Een moeder die belast is met *Candida* kan hierdoor de baby een teveel aan *Candida* in het microbioom doorgeven. Dit kan bij de baby in korte tijd huidproblemen veroorzaken, zoals spruw, afters, hardnekkige uitslag aan de billetjes of geïrriteerde huidplooien in het luiergebied. Tevens kan dit invloed hebben op de samenstelling van de microbiota in de darmen van de baby. *Candida* in de darmen van de baby kan een verhoogde gevoeligheid van de darmen veroorzaken, met symptomen als darmkrampjes, winderigheid, misselijkheid, spugen, diarree en/of obstipatie.

Een geboorte via een keizersnede heeft ook gevolgen voor de eerste ontwikkeling van de microbiota van de huid en darmen van de baby. De baby passeert immers niet traditioneel het geboortekanaal, maar komt operatief en 'steriel' ter wereld, zonder in contact te komen met de vaginale en anale microbiota van de moeder<sup>(16)</sup>. Het eerste contact met micro-organismen wordt nu verkregen door de baby op de huid van de moeder te leggen. De samenstelling van de microbiota van de baby gaat daardoor meer op die van de moeder lijken. Juist door het ontbreken van de anale en vaginale microbiota van de moeder loopt de ontwikkeling van de microbiota van de darm en huid achter. Dit kan op termijn, op latere leeftijd, een blijvende veranderde samenstelling van zowel de huid als de microbiota van de darmen tot gevolg hebben<sup>(16)</sup>. Logischerwijs heeft dit ook invloed op het immuunsysteem, omdat deze micro-organismen juist daar een grote rol spelen in de vorm van de eerstelijnsafweer. De laatste tijd lijkt er een nieuwe trend in opkomst te zijn om een gewone bevalling enigszins na te bootsen, namelijk 'microbirthing' of 'seeding' genoemd. Hierbij wordt met een spatel of gaasje de vaginale microbiota van de moeder verzameld. Na de bevalling worden deze microbiota met behulp van dit gaasje of spatel op de lipjes en oogjes van de baby aangebracht. Men vermoedt dat op deze manier de achterstand in microbiële ontwikkeling (enigszins) kan worden ingehaald. Eigenlijk lijkt deze methode ook logisch, mits de baby gezond ter wereld komt en de moeder een gezonde microbiota heeft. In Nederland wordt deze methode door

gynaecologen voorsnog niet uitgevoerd omdat zij nog te veel twijfels hebben over de mogelijke risico's van infectie (bron NOS, 2016-2-24).

Te vroeg geboren baby's die wel via een normale weg ter wereld komen, kunnen ook een verstoring in de ontwikkeling van de microbiota ontwikkelen, doordat ze na de bevalling vaak in een couveuse terecht komen en (relatief) weinig in contact komen met de huid van de moeder en/of vader. Dergelijke baby's hebben een vertraagde ontwikkeling van de commensale of residente bacteriën<sup>(14)</sup>. Tevens neigt hun microbiota te ontwikkelen naar een nosocomiale (= van het ziekenhuis) microbiota van de huid of een microbiom die sterke overeenkomsten vertoont met micro-organismen die vooral in ziekenhuizen voorkomen<sup>(14)</sup>. Het is al bekend dat te vroeg geboren baby's minder huilen, beter slapen en beter aan de borst drinken en een betere lichaamstemperatuur ontwikkelen wanneer ze minder in de couveuse en meer bij de moeder op haar lichaam mogen vertoeven. Een bijkomstigheid die zeker niet vergeten mag worden, is dat het huidcontact met de moeder tevens bijdraagt aan een verbeterde opbouw van de essentiële microbiota van de huid van de baby. Onderzoek heeft tevens aangetoond dat het baden van de huid met reinigende producten direct nadelige consequenties kan hebben op de huidkolonisatie van de baby<sup>(14)</sup>.

Bij borstvoeding krijgt de baby vooral proteobacteriën mee via de tepel van de moeder. De moedermelk zelf zorgt ook voor de overdracht van microbiota (o.a. bifidobacteriën). Deze microbiota bevorderen de groei en ontwikkeling van het kind. De ontwikkeling van de microbiota van de baby wordt zowel door de huid van moeder als door de moedermelk beïnvloed. De microbiota dragen ook bij aan een gezonde variatie in de samenstelling van het microbiom van de darmen. Colostrum (de eerste moedermelk) bevat tal van immuunmodulerende stoffen, waarmee het immuunsysteem van het kind geoptimaliseerd wordt. Tevens bevat het belangrijke nutriënten, groeifactoren en oligosachariden, die bij de baby de intestinale (= van de darm) barrièrefunctie versterken<sup>(5)</sup>. Baby's die borstvoeding hebben gekregen van de moeder blijken op latere leeftijd een grotere diversiteit aan darmmicrobiota te hebben<sup>(5)</sup>. De samenstelling van het microbiom van de huid verandert naarmate men ouder wordt. Prematuren hebben met name proteobacteriën. De samenstelling op de huid van kinderen en volwassenen vertoont de nodige overeenkomsten, maar de hoeveelheden verschillen. Kinderen hebben bijvoorbeeld meer bacteriën dan volwassenen. Hoewel steeds meer onderzoek wordt gedaan naar de microbiota op de huid, is er nog veel over te leren. Dankzij nieuwe technieken, zoals de analyse van DNA, kunnen steeds meer microbiota onderscheiden worden. Daarnaast blijkt dat naast de levende microben zelfs dode

micro-organismen belangrijk zijn, omdat ook zij nog effect kunnen hebben op het immuunsysteem van 'de gastheer'.

### Het immuunsysteem

Het aangeboren immuunsysteem in de huid bevat Langerhanscellen, T-lymfocyten, mastcellen, keratinocyten, chemokines en AMP's (o.a.  $\beta$ -defensines). Er is een continue interactie tussen dit immuunsysteem en de microbiota op het epitheliale oppervlakte<sup>(17)</sup>. Het aangeboren immuunsysteem reguleert de microbiota van de huid. Dit is ook omgekeerd het geval<sup>(6)</sup>. Zo kan bijvoorbeeld de *Staphylococcus epidermis* de keratinocyten in de huid aanzetten tot een verhoogde productie van AMP's. Het Mucosa Immune Systeem, ofwel MIS, is het immuunsysteem van de lymfocyten, dat betrokken is bij verschillende functies van alle slijmvliezen van het menselijk lichaam en behoort tot de tweedelijnsafweer. Middels dit immuunsysteem kan razendsnel interactie plaatsvinden tussen onderlinge slijmvliesgebieden. Zo kan een probleem met de immuniteit in het darmslijmvlies, via het MIS, een reactie geven in, onder andere, de borstklier, huid of neusslijmvlies. De aanwezige microbiota in de darmen en op de huid hebben hier eveneens invloed op.

### Invloeden op de cutane microbiota

Tal van factoren kunnen een rol spelen in de uiteindelijke samenstelling van de microbiota op de huid van de neonat<sup>(18)</sup>. Het klimaat (droog, vochtig, warm, koud), de seizoenen, de locatie op de huid, belastende micro-organismen, huidreinigingsproducten die het sebum-gehalte, en daarmee de vethuishouding kunnen verstoren, een veranderde pH door huidproducten<sup>(14)</sup>, medicatie, zoals antibiotica en corticosteroiden, parabenen in cosmetica en de woonomgeving, het zijn allemaal factoren die invloed hebben op microbiota van de babyhuid<sup>(9)</sup>.

### Een goed begin is het halve werk

Wanneer de gezonde baby ongestoord en met een gezonde microbiota van de moeder aan het leven kan beginnen, is de kans groot dat een evenwichtig microbiom op de huid en in de darmen ontstaat en daarmee ook een sterk immuunsysteem. Gelukkig gaat dat meestal goed en ontwikkelt de baby een mooie en gezonde huid en een gezond en veerkrachtig immuunsysteem.

### Voorzorg en ondersteuning

Er zijn echter tal van beren op de weg naar die gezonde huid en dat gezonde immuunsysteem. Aangezien de rijping van de microbiota en van de huidbarrière enige tijd nodig heeft en afhankelijk is van de juiste micro-organismen, is het belangrijk hier direct rekening mee te houden. Producten die door hun ingrediënten (een te sterke) invloed hebben op micro-organismen (denk aan parabenen) en die de zuurgraad van de huid kunnen aantasten,

zullen daarmee ook een gezond ecosysteem op de huid verstoren, met alle nadelige gevolgen van dien. Vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn, kunnen in de gaten houden of ze een gezonde vaginale microbiota hebben en, mocht dit niet het geval zijn, er voor zorgen dat die weer gezond wordt. Er zijn probiotica beschikbaar die tijdens een zwangerschap kunnen bijdragen aan een verbetering van de vaginale en intestinale microbiota. Uiteraard zal een gezond en gevarieerd voedingspatroon hier ook aan kunnen bijdragen. Moeders die net bevallen zijn kunnen ook opletten dat zij geen belastende stoffen op hun lichaam (vooral rond de tepels bij borstvoeding) aanbrengen, zoals parfums en andere, versturende huidproducten en teveel watercontact vermijden. Baby's die via een keizersnede geboren worden, zouden door middel van intensief huidcontact en 'seeding' de kans op een nosocomiale microbiom op de huid kunnen verkleinen. Prematuren hebben ook baat bij intensief huidcontact met de moeder. Wanneer een baby meer kans heeft op allergie (via de genen van de ouders) of door een moeilijke start, kan ook bij de baby gedacht worden aan het geven van speciaal voor baby's en peuters ontwikkelde prebiotica (voedsel voor de bacteriën) en/of probiotica (de bacteriën zelf).

Dit artikel maakt hopelijk duidelijk hoe belangrijk onze micro-organismen op de huid en in de darmen zijn. Door hun onderlinge symbiose dragen ze bij aan een goede afweer tegen schadelijke indringers<sup>(6)</sup>. De belangstelling voor het microbiom van de mens is nog niet zo lang geleden pas echt opgebloeid. Er is nog veel te leren over de interactie tussen deze 'beestjes' en ons menselijk lichaam. Pas als we meer kennis hebben over de mechanismen van interactie tussen de buitenwereld van de huid en de binnenwereld van het menselijk lichaam, kunnen we gerichtere nieuwe methoden, protocollen en producten ontwikkelen die bijdragen aan een betere ontwikkeling van een gezonde huid. Want voorkomen is nog altijd beter dan genezen!

### Literatuurlijst

1. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, et al. **Vernix caseosa in neonatal adaptation.** J Perinatol, 2005;25:440-6.
2. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al. **Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent.** Exp Dermatol, 2010;19:483-92.
3. Gurcharan Sing, Archana G. **Unraveling the mystery of vernix caseosa.** Indian J Dermatol, 2008;53:54-60.
4. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, et al. **Changes in diapered and non-diapered infant skin over the first months of life.** Pediatr Dermatol, 2000;17:45-51.
5. Cong X, Xu W, Janton S, Henderson WA, et al. **Gut Microbiome Developmental Patterns in Early Life of Preterm Infants: Impacts of Feeding and Gender.** PLoS One, 2016;11:e0152751.

6. Scharschmidt TC, Fischbach MA. **What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome.** Drug Discov Today Dis Mech, 2013;10.
7. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. **The pH of the skin surface and its impact on the barrier function.** Skin Pharmacol Physiol, 2006;19:296-302.
8. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, et al. **Diversity of the human skin microbiome early in life.** J Invest Dermatol, 2011;131:2026-32.
9. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, et al. **Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease.** Infect Genet Evol, 2011;11:839-48.
10. Hoeger PH, Enzmann CC. **Skin Physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy.** Pediatr Dermatol, 2002;19:256-62.
11. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. **Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth** Br J Dermatol, 2012;166:483-90.
12. Kleesz P, Darlenski R, Fluhr JW. **Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects.** Skin Pharmacol Physiol, 2012;25:25-33.
13. Telofski LS, Morello AP 3rd, Mack Correa MC, et al. **The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier?** Dermatol Res Pract, 2012;2012:198789.
14. Da Cunha ML, Procianoy RS. **Bathing and the colonization of the preterm newborn skin.** Rev Gaucha Enferm, 2006;27:203-8.
15. Zaga-Clavellina V, Ruiz M, Osorio-Caballero M, et al. **Tissue-specific human betadefensins (HBD)-1, HBD-2 and HBD-3 secretion profile from human amniochorionic membranes stimulated with Candida albicans in a two-compartment tissue culture system.** Reprod Biol Endocrinol, 2012;10:70.
16. Ursell LK, Clemente JC, Gevers D, et al. **The interpersonal and intrapersonal diversity of human associated microbiota in key body sites.** J Allergy Clin Immunol, 2012;129:1204-8.
17. Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. **Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways.** J Invest Dermatol, 2011;131:382-90.
18. Grice EA, Segre JA. **The skin microbiome.** Nat Rev Microbiol, 2011; 9:244-53.

\* *Marcelline Goyen, huidtherapeut BHS en darmtherapeut, Huidtherapie Haften*

### Contact

info@huidtherapie.com