

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



De Evocircadian is een E-letter welke meerdere keren per jaar verschijnt.

Het geeft informatie als aanvulling op de opleiding en boeken van de Evocircadian Code.

Deze publicatie wordt beschermd door internationale auteursrecht wetgeving, alle rechten zijn voorbehouden. Deze e-letter mag niet gekopieerd of verspreid worden zonder schriftelijke toestemming van de auteur.©
Copyright 2020 Leo van der Zijde.

Nr.39
Februari
2023

DE AUTOIMMUUN-PLAAG #1

Auto-immuniteit is een biologische conditie waarbij het immuunsysteem het eigen lichaam aanvalt, terwijl het immuunsysteem evolutionair juist ontwikkeld is om datzelfde lichaam te verdedigen.

De incidentie van auto-immuniteit en auto-immuunziektes is na de 2^e wereldoorlog langzaam toegenomen. Echter in de laatste 40 jaar is het in een stroomversnelling gekomen. Dit komt mede door verandering in voeding en de toename van o.a. stress, chemicaliën, luchtvervuiling, klimaatverandering maar ook door het feit dat verschillende aandoeningen en ziektes o.a. van onze hersenen steeds vaker gezien worden als auto-immuunaandoeningen, terwijl dit vroeger niet zo was.

Auto-immuniteit is één van de belangrijkste ontdekkingen van de 20-eeuwse geneeskunde. Ondanks dat auto-immuniteit waarschijnlijk allang een onderdeel is van het immuunsysteem, wordt een auto-immuunziekte voor het eerst beschreven in 1950. In de medische literatuur werden toen 4 personen beschreven met een soort van auto-immuunziekte. In 1957 werd voor het eerst het woord auto-immuunziekte officieel in de literatuur genoemd. Het duurde echter nog 10 jaar voordat het werd geaccepteerd.

Het precieze aantal auto-immuunziektes is niet bekend, mede omdat betwist wordt of een aantal ziektes wel tot de groep van auto-immuunziektes behoren.



De schattingen van auto-immuunaandoeningen lopen dan ook uit één van 80 tot 300. Klassieke auto-immuunaandoeningen zijn er tussen de 80 & 100. De meeste auto-immuunziekten komen voor tussen de leeftijd van 20 en 50 jaar, er zijn echter vele uitzonderingen zo kan Diabetes 1 al op jonge leeftijd beginnen en ook veel auto-immuunaandoeningen van het brein kunnen al vanaf de geboorte aanwezig zijn. Ook na 50 jarige leeftijd kunnen auto-immuunaandoeningen zich ontwikkelen of verergeren b.v. osteoartritis of de ziekte van Alzheimer.

Het zijn de vrouwen die het meest getroffen worden door auto-immuunaandoeningen naar schatting is 75-80% vrouw en 20-25% man.

In deze en volgende E-letters gaan we dieper in op de factoren die een rol kunnen spelen bij auto-immuniteit. We benaderen auto-immuniteit in de breedste zin van het woord, dit betekent dat immuun-ontregeling centraal staat en dat b.v. allergieën daar ook onder kunnen vallen. We zijn op zoek naar de oorzaken van de verschillende vormen van immuun-ontregeling. In de meeste gevallen komen ze uit dezelfde (evolutionaire) koker.

AUTO-IMMUUNZIEKTES

Auto-immuunziekten zijn op dit moment te verdelen in klassieke en niet-klassieke auto-immuunziekten. Er worden steeds meer aandoeningen ontdekt die een auto-immuun-component in zich dragen. Het zijn vooral aandoeningen van het brein, maar ook lichamelijke aandoeningen die men tegenwoordig onder auto-immuunaandoeningen schuift. Voorbeelden hiervan zijn eczeem en endometriose.

Het traject van auto-immuunziekten is niet altijd zo duidelijk als men denkt.

Het lijkt erop dat auto-antilichamen en auto-reactieve T-cellen tegen bepaalde auto-antigenen in het bloed verschijnen jaren voordat de auto-immuunziekte tot uiting komt. Er is aangetoond dat deze antilichamen 3 maanden tot 19 jaar voor de verschillende auto-immuunziekten aanwezig kunnen zijn voordat de ziekte tot uiting komt.

Enkele klassieke auto-immuunziekten:

Naam

- *Multiple sclerose
- *Diabetes 1
- *Psoriasis
- *Vitiligo
- *Alopecia areata
- *Scleroderma
- *Myastenia gravis

Aangedane organen:

- Zenuwstelsel (myeline aangevallen)
- Alvleesklier
- Huid
- Huidpigment
- Haaruitval
- Bindweefsel (verharding)
- Spiers (acetylcholine disfunctie)

*Pernicieuze anemie	Maag (B12)
*Reumatoïde artritis	Gewrichten
*Lupus (SLE)	Verschillende weefsels & organen
*Sarcoïdosis	Alle organen (knobbeltjes)
*Fibromyalgie	Zenuw, spierstelsel
*Vasculitis (AI)	Bloedvaten
*Ulceratieve colitis	Dikke darm (zweren & ontsteking)
*Coeliakie	Darmen
*Crohn	Maag-darmkanaal (chronische ontsteking)
*Hashimoto	Schildklier, langzaam
*Graves	Schildklier, snel
*Addison	Bijnieren
*Menière ziekte van	Binnenoor
*Lyme ziekte van	Vele klachten
*Raynaud-syndroom	Vingers & tenen (koud-gevoelloos)
*Sjörgen-syndroom	Ogen, mond (vocht productie)
*Guillian-Barré-syndroom	Perifere zenuwstelsel
*Anti-fosfolipiden-syndroom	Bloedklontering
*Spondylitis ankylopoetica	Gewrichten
*Immuun Trombocytopenie	Bloedstolling (laag aantal bloedplaatjes)
*Polymyositis	Spieren & bijbehorende weefsels
*Reumatische koorts	Hart, brein, huid, gewrichten
*Sydenham's chorea	Onwillekeurige bewegingen
*Dermatitis herpetiformis	Huid (Chronische huiduitslag)
*Acromegalie	Hypofyse (teveel groeihormoon)
*Myocarditis	Hartspier (ontsteking)

Auto-immuniteit zien we verder terug bij o.a.

- *ALS (Amyotrofe Laterale Sclerose)
- *ASS (Autistisch Spectrum Syndroom)
- *Depressie ,ernstig
- *Ziekte van Alzheimer
- *Ziekte van Parkinson
- *Astma
- *Eczeem
- *Lichen planus
- *Interstitiële cystitis

EVOLUTIE-IMMUUNSYSTEEM-AUTOIMMUNITEIT

Het is een inherent onderdeel van het leven om constant in verandering te zijn. De verschillende systemen maken aanpassingen op basis van natuurlijke selectie.

Met betrekking tot het immuunsysteem hebben deze veranderingen veel te maken met interacties die plaatsvinden met andere levende soorten, met name microben.

Het immuunsysteem is in de eerste plaats ontworpen om zich te verdedigen tegen ziektekiemen en deze reactie veroorzaakt ontstekingsreacties die moeten worden gereguleerd om geen schade aan gezond weefsel te veroorzaken. De regelgevende processen zijn in de loop van de tijd toegevoegd om dergelijke schade te voorkomen.

Door evolutie hebben zoogdieren een “immunologische ervaring” opgeslagen, die informatie verschaft die belangrijk is voor het ontwikkelen van effectieve reacties in de toekomst. De mens, die zich op een hoog niveau van evolutionaire immunologische accumulatie bevindt, heeft meerdere immunafweerstrategieën die op hun beurt sterk gereguleerd zijn. Onevenwichtigheden hierin kunnen leiden tot auto-immuniteit en allergieën.

Informatie die nodig is om met het heden om te gaan om in de toekomst te overleven, wordt noodzakelijkerwijs verkregen uit het verleden.

De extreme diversiteit van ons immuunsysteem, gesmeed en onderhouden door de evolutionaire geschiedenis, biedt een krachtige verdediging tegen pathogene microben.

Het wordt echter langzaam maar zeker duidelijk dat het immuunsysteem niet alleen een verdediging is tegen microben maar ook een informatieverwerker. Het immuunsysteem heeft 5 belangrijke kenmerken:

1. Poortwachter (Paspoortcontrole) *Wie wordt getolereerd en wie niet.*
2. Toezichthouder (Surveillance) *Controle*
3. Aanvallen & elimineren *Eénmaal binnen wordt de aanval ingezet*
4. Repareren (Heler) *Alle ontstane schade moet gerepareerd worden*
5. Geheugen *Het kan zich infectiemoleculen herinneren*

Het immuunsysteem

De basis van ons immuunsysteem, het aangeboren immuunsysteem is ongeveer 600 miljoen jaar oud en komt bij de meeste dieren voor zowel ongewervelden als gewervelden. Het verworven of adaptieve immuunsysteem daarentegen is zo'n 420 miljoen jaar oud en komt alleen voor bij gewervelde dieren. De ontwikkeling van de complexe microbiota van gewervelde dieren maakte een upgrade van het immuunsysteem noodzakelijk, waardoor het de zeer grote en diverse gemeenschap van organismen in de darmen zou kunnen “managen” en tegelijkertijd de gastheer/vrouw zou beschermen tegen ziekteverwekkers.

De microbiota is tijdens de evolutie van het immuunsysteem een sterke stimulant geweest voor het vormgeven van zowel de aangeboren als het adaptieve immuunsysteem..

Het aangeboren immuunsysteem heeft namelijk een repertoire die te klein en te langzaam is voor deze complexe microbiota. Het adaptieve immuunsysteem is geëvolueerd om deze problematiek op te lossen.

Taken van het immuunsysteem:

Het is in de evolutie gevormd om:

- Ziekteverwekkers te elimineren
- Wonden te genezen
- Weefsel te herstellen
- Dode & kankercellen te elimineren
- Het vormen van een gezonde darm-microbiota
- Zich aan te passen tijdens de zwangerschap
- De bescherming over te dragen op de baby

Indeling immuunsysteem

1. Aangeboren & adaptieve immuunsysteem
2. Cellulair & Humoraal
3. Maag-Darm Immuunsysteem
4. Microglia, brein-immuunsysteem

1.Aangeboren immuniteit (AI)

AI heeft geen geheugen is niet specifiek, niet anticiperend en slaat geen informatie op. Dit systeem heeft cellen zoals macrofagen die geconserveerde patronen van pathogenen en lectineachtige eiwitten herkennen. Dit systeem is zo'n 600 miljoen jaar oud, het komt voor in wormen, geleedpotigen, weekdieren e.d.

Adaptieve of Verworven immuniteit (VI)

Deze is samengesteld uit gespecialiseerde, systemische cellen en processen die ziekteverwekkers elimineren of hun groei voorkomen. Net als het AI heeft het zowel cel als humorale immuniteitscomponenten en vernietigd het binnendringende ziekteverwekkers. Het VI is in tegenstelling tot AI zeer specifiek voor elke ziekteverwekker. Daarnaast heeft het een immunologisch geheugen, die ontstaat na een eerste reactie op een ziekteverwekker. Dit leidt tot een verbeterde reactie op toekomstige ontmoetingen met die ziekteverwekker.

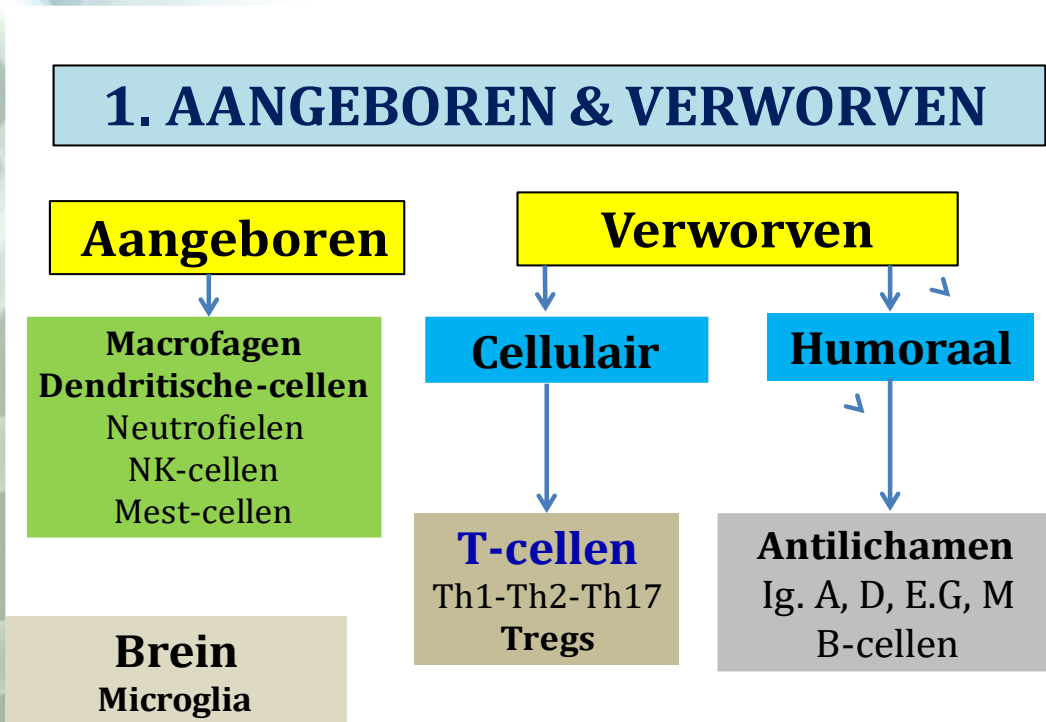
2.Cellulair & Humoraal

De VI bestaat uit bestaat uit 2 soorten cellen, T-cellen voor de cel en B-cellen voor het humorale gedeelte (bloed). T-cellen zijn opgeleid om antigenen onschadelijk te maken, deze bevinden zich b.v. op virussen of kankercellen. De humorale immuunsysteem maakt antilichamen aan waarmee het allerlei ongewenste indringers onschadelijk kan maken.

Antilichamen & Antigenen

*Antigenen zijn moleculen aan het oppervlak van pathogenen(microben)

*Antilichamen worden door het lichaam aangemaakt als reactie op antigenen



3.Het maag-darm-immuunsysteem.

Deze heeft een brede rol, het moet namelijk voedsel en symbiotische microben accepteren en beschermen (tolereren). De dunne darm is er voor voedselopname en moet dus voedsel tolereren, de dikke darm moet vooral microben, de darm-microbiota, tolereren.

4.Microglia, het brein-immuunsysteem.

Microglia zijn verreweg de meest voorkomende en belangrijkste immuuncellen van het Centrale zenuwstelsel en dus ook het brein. Ze fungeren als macrofagen om de homeostase te behouden en zijn betrokken bij de verspreiding van breincytokinen om ontstekingsreacties onder controle te houden en infecties te bestrijden. Microglia zijn gevoelig voor cytokinen, ze zijn belangrijk voor een goede hersenontwikkeling en hermodulering door het snoeien van synapsen. Overactieve microglia leiden echter tot ontsteking en stress-gerelateerde angst en depressieve stoornissen evenals cognitieve stoornissen.

De zwarte dood

Wat is de reden dat auto-immuniteit bestaat? Waarom valt ons eigen immuunsysteem ons eigen lichaam aan?

Een belangrijke reden ligt in de evolutie, zo'n 700 jaar geleden. Besmettelijke ziekten behoren tot de sterkste selectieve druk die de menselijke evolutie aanstuurt. Er zijn in het verleden in de wereld vele epidemieën en pandemieën geweest. De grootste was de pandemie tussen 1346 & 1350, die de zwarte dood werd genoemd en bekend stond als de pest of builenpest. Het verminderde de bevolking van Europa, Noord-Afrika en Midden-Oosten met 30 - 50% oftewel 100 tot 200 miljoen doden.

De pest veroorzaakt door de bacterie *Yersinia pestis* heeft de genen (DNA) die aan de basis liggen van ons immuunsysteem diepgaand beïnvloed. Geen enkele ziektemaker heeft een dergelijke impact op de evolutie van het immuunsysteem gehad als de pest (*Yersinia pestis*)

Als een groot deel van de bevolking in korte tijd sterft door een ziekteverwekker dan zullen genen die ervoor zorgen dat de mensen die de infectie overleven zich snel zullen verspreiden.

Van de 250 genen die gevonden werden was het ERAP-2-gen belangrijk. 60% van de bevolking draagt het ERAP-2-gen.

Wat doet dat gen? Het maakt aminopeptidase aan een eiwit (enzym) wat als schaar fungeert, ziekteverwekkers opspoort en in stukjes knipt en aan T-cellen aanbiedt en op basis daarvan wordt een immuunreactie gebouwd.

De ERAP-2-genen zijn niet meer nuttig door het terugdringen van infectieziekten. Daardoor kan het gebeuren dat de enzymen (scharen) onschuldige lichaamseigen moleculen verknippen en aanbieden aan de T-cellen, met een auto-immuunreactie als gevolg.

PPP (Pre & Postnatale Programmering)

Net als ons brein is ons immuunsysteem een "leersysteem". Het moet de goede "data" (informatie) krijgen en deze moet worden ontvangen in het begin van het leven en onderhouden en ge-updatet worden in de rest van het leven. Microben zijn de leermeesters van het immuunsysteem.

Immuunsysteem

Vroeg in de zwangerschap ontwikkelen zich in de foetus de voorlopercellen van het immuunsysteem. Ze delen zich zeer snel, maar naarmate de foetus "volwassen" wordt, neemt de snelheid waarmee ze zich vermenigvuldigen af en worden meer gespecialiseerde celtypen.

Baby's die te vroeg geboren worden hebben meestal grote hoeveelheden van deze niet gespecialiseerde voorlopercellen ten opzichte van voldragen baby's. De vroege voorlopercellen reizen door het bloed naar organen die verband houden met het immuunsysteem zoals lever, milt en thymus.

Macrofagen zijn te vinden in de foetale darm na 11 of 12 weken zwangerschap en de hoeveelheden nemen snel toe in de 4^e en 5^e maand van de zwangerschap.

Na 16 weken worden T en B-cellen in de darmen van de foetus gevonden en na ongeveer 19 weken zijn ze georganiseerd in gespecialiseerde lymfeklieren in de darm, genaamd Peyerse plaque.

De periode in de baarmoeder is het immuunsysteem van de foetus als zodanig niet werkzaam tegen ziekteverwekkers, hierdoor kan het veilig worden onderdrukt, zodat er geen gevecht ontstaat met de cellen van moeder.

In de periode na de geboorte moet het immuunsysteem van de baby 2 hordes nemen:

- *Het moet de onderdrukkende factoren wegwerken die het foetale immuunsysteem nodig had om moeders immuunsysteem onder controle te houden.

- *Het foetale immuunsysteem is nog niet in aanraking geweest met pathogene microben en nu het als baby op aarde staat moet het worden opgeleid om de goede van de slechte microben te onderscheiden.

De foetus/baby krijgt daar op 2 manieren hulp bij:

1. Via de placenta

Antilichamen gegenereerd door moeders immuunsysteem beginnen vanaf week 13 van de zwangerschap de placenta te passeren. De meeste antilichamen passeren echter de placenta pas in het 3^e trimester. Dit betekent dat bij de geboorte er een overvloed is aan antilichamen. Vanwege deze late overdracht hebben te vroeg geboren baby's vaak te lage niveaus van antilichamen in hun bloed en zijn daarom gevoeliger voor infecties dan voldragen baby's.

Hoewel deze antilichamen een belangrijke bescherming bieden in het begin van het leven, kunnen ze ook af en toe schade aanrichten aan foetale rode bloedcellen, dit kan leiden tot bloedarmoede en geelzucht bij de pasgeborene. De overgedragen antilichamen zijn meestal IgG (Immunoglobuline G)

2. Via moedermelk

Moedermelk levert beschermende hulp in de vorm van antilichamen, macrofagen en cytokines. Dit geldt met name voor de melk die in de eerste dagen na de geboorte wordt geproduceerd, het colostrum.

Colostrum bevat per milliliter 3 miljoen cellen, waarvan 1.8 miljoen macrofagen. Na verloop van tijd veranderen de componenten van moedermelk, ze spelen dan minder een rol bij immuniteit en meer een rol als voedingswaarde.

De antilichamen in moedermelk zijn meestal IgA (Immunoglobuline A).

IgA is belangrijk voor de bescherming van slijmvliesoppervlakken, zoals het maag-darmkanaal. Op deze manier kan IgA helpen om o.a. virussen te weren.

Daarnaast produceert moedermelk Oligosachariden die dienen als voeding voor de goedaardige bacteriën in de dikke darm, die een belangrijke rol spelen bij de totstandkoming van een goed immuunsysteem. Deze stoffen in moedermelk bevorderen ook de productie van T-regs (T-regulerende cellen) en T-helper cellen (Th1 & Th2).

Een baby wordt geboren met een onvolgroeid aangeboren en verworven immuunsysteem. Enkele feiten in het kort:

- In de baarmoeder moet de embryo/foetus tolerant blijven voor moeders immuunsysteem
- Na geboorte vraagt de enorme blootstelling aan omgevingsfactoren (omgevingsantigenen) een snelle verandering om zijn/haar immunoreacties geschikt te maken voor het vroege leven.
- Het Aangeboren immuunsysteem (AI) zorgt voor een vroege verdedigingslinie. Het AI is bij pasgeborene zwak in vergelijking met het latere leven.
- Tekorten in het immuunsysteem zijn opvallender bij te vroeg geboren baby's.
- De T-cellen van het verworven immuunsysteem ontwikkelen zich in de thymus, die het grootst is bij de geboorte en in de eerste levensjaren.
- In deze periode ontwikkelen zich ook de T-regs cellen, waardoor de immunoreactie op jonge leeftijd een ontstekingsremmend profiel krijgt.
- Tijdens de kindertijd nemen T-regs cellen iets af en nemen geheugen-Th1-Th2 & Th17 cellen toe.

Stress, Cortisol, HHB-as & immuunsysteem

De menselijke HHB-as (Hypothalamus-Hypofyse-as) ontwikkelt zich geleidelijk in de loop van de zwangerschap met als belangrijkste componenten:

- *De hypothalamus (CRH productie)
- *De hypofysevoorkwab (ACTH-productie)
- *De bijnierschors (Cortisol-productie)

Dit gebeurt in het 1^e trimester, in het begin van het 3^e trimester is de bijnierschors "volwassen".

De ontwikkeling van de foetale HHB-as is afhankelijk van de signalen van de moeder-placenta-eenheid, die een complex endocrien netwerk vertegenwoordigt waarbij de placenta fungeert als een integratieplaats voor de signalen tussen moeder en foetus.

In tegenstelling tot de normale feedbackmechanismen bij de mens, waarbij de hypothalamus CRH (Corticotropin Releasing Hormone) produceert om via ACTH de bijnierschors Cortisol te laten produceren, produceert in de zwangerschap de placenta CRH.

Deze wordt geproduceerd als reactie op zowel moeders als de foetale Cortisol om de beide HHB-assen (moeder & foetus) te activeren.

Overdracht van moeders Cortisol naar de foetus wordt in de placenta tegengegaan door het enzym 11-B-HSD2 (11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase), die het Cortisol in de placenta omzet naar het zwakke Cortison.

Deze placentale 11-B-HSD2 fluctueert tijdens de zwangerschap en verschilt met het foetale geslacht, met lage niveaus in het begin en op het eind van de zwangerschap. Hierdoor is een verhoogde overdracht van moeders Cortisol naar de foetus mogelijk. Overmatige productie van Cortisol kan vooral in deze periodes een negatief effect op de foetus hebben.

Tijdens de late zwangerschap nemen de niveaus van 11-B-HSD2 in de placenta af en neemt moeders Cortisol toe, aangezien Cortisol een sleutelrol vervult bij de rijping van foetale orgaansystemen voorafgaand aan de geboorte.

In het licht van moeders stress kunnen 11-B-HSD2 niveaus verder dalen en verhoogde Cortisolniveaus bij moeder kunnen dan de foetus bereiken en mogelijke schadelijke effecten hebben vooral bij meisjes/vrouwen. Dit kan een rol blijven spelen in het volwassen leven.

Cortisol is een belangrijke onderdrukker van (cellulaire) immuniteit. Een niet goed afgestelde HHB-as in het begin van het leven kan later een belangrijke reden zijn voor auto-immuniteit, allergie. Vroeggeboorte en/of laag geboortegewicht kan een indicatie zijn voor Cortisolontregeling.

Microben & immuunsysteem

Bij mensen begint de kolonisatie door microben van het maag/darmkanaal na het scheuren van de vruchtzak. Tijdens de bevalling worden baby's blootgesteld aan en snel gekoloniseerd door een verscheidenheid aan microben met verschillende kolonisatiepatronen zoals die bestaan voor vaginale-geboorte, vroeggeboorte of keizersneegeboorte. De darm-microbiota ondergaat vervolgens een snelle expansie. Tussen 2 en 3 jarige leeftijd stabiliseert de darm-microbiota en is qua samenstelling een volwassen ecosysteem.

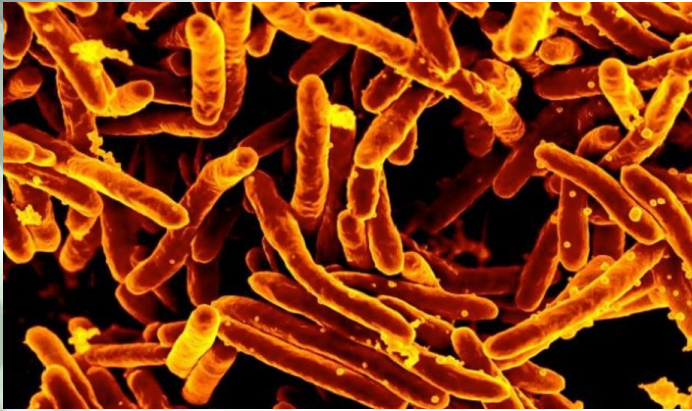
Onderzoeken laten een multifactorieel verband zien tussen:

***De darmmicrobiota van moeder in de zwangerschap**

***De microbiota van moedermelk**

***De darmmicrobiota van de baby**

En de postnatale immuun-ontwikkeling.



Deze vroege periode van microbiota-ontwikkeling wordt beschouwd als de kritische periode, waarin verstoringen van kolonisatie het potentieel hebben om microbiële signalen te verstoren die betrokken zijn bij het sturen van een normale ontwikkelingsprogrammering van o.a. immuunsysteem, het metabolisme en de neurale ontwikkeling. Bij afwezigheid van de goede microbiële signalen kunnen verschuivingen in de ontwikkelingsprogrammering van het immuunsysteem optreden met langdurige gevolgen voor de menselijke gezondheid en ziekte.

Kolonisatiepatronen tijdens de eerste levensjaren worden beïnvloed door een aantal prenatale en postnatale factoren zoals:

- *Zwangerschapsduur
- *De gezondheid van moeder
- *Stress bij moeder in de zwangerschap
- *Leveringswijze (vaginaal-keizersnee)
- *Borstvoeding of Formulemelkvoeding
- *Blootstelling aan antibiotica
- *Stress in het begin van het leven
- *Geografie b.v. boerderij, stad, ziekenhuis, thuis

Deel 2 Auto-immuun plaag Nr.40 April 2023

de Evocircadian