

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



DE AUTOIMMUUNPLAAG #4

HORMONEN ALLERGIEËN & AUTOIMMUUNZIEKTES

Een verscheidenheid aan bewijzen ondersteunt het bestaan van bi-directionele communicatie tussen het endocriene systeem, het immuunsysteem en het centraal zenuwstelsel (CZ), vanaf de embryonale periode tot het einde van het leven.

Het geheel wordt het immuun-neuro-endocriene-systeem genoemd.

Het immuunsysteem wordt gereguleerd door circadiaanse ritmes. Circadiaanse informatie bereikt immuun-weefsels voornamelijk via dagelijkse of maandelijkse patronen van endocriene (hormonale) en autonome (zenuwstelsel) ritmes.

HET IMMUN-NEURO-ENDOCRIEN-SYSTEEM

1.Het immuunsysteem

Immuun-hormonen :cytokinen

2.Het endocrien systeem

* *Het voortplantingssysteem: Oestradiol, Testosteron, Progesteron*

* *Voeding-Stresssysteem: o.a. Cortisol, Insuline, T4/T3*

3.Het zenuwstelsel

Neurohormonen o.a. Noradrenaline, Histamine, Dopamine, Serotonine



HORMONEN

Hormonen zijn cruciaal voor de regulatie van het immuunsysteem. Ze hebben het potentieel om de immuunrespons te verminderen of te versterken.

Hormonen kunnen op verschillende manieren het immuunsysteem beïnvloeden evenals het immuunsysteem op verschillende manieren hormonen weer kan beïnvloeden b.v:

- *Hormonen zijn endocriene regulators van de immuunreactie
- *Organen die hormonen produceren kunnen door het immuunsysteem worden aangevallen en daardoor de hormoonproductie veranderen.
- *Hormoon-autoimmuun-allergie. Eigen hormonen waar men allergisch voor is of als zodanig door het immuunsysteem niet als "eigen" worden gezien.
- *Immuun-cytokinen kunnen bepaalde hormonen verhogen.

Endocriene regulators

Tot de belangrijkste hormonen die direct of indirect een rol spelen bij een immuunreactie behoren:

- ***Oestradiol, Progesteron, Testosteron, DHEA**
- ***Cortisol**
- ***Histamine**
- *Prolactine
- *Insuline, IGF1, Leptine
- *T3/T4
- *Vitamine D

SEKSEHORMONEN

Op geslacht gebaseerde verschillen in infectie en immuniteit laten zien dat de sekse-steroidhormonen ten grondslag liggen aan deze ongelijkheden. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat seksehormonen de distributie en functie van aangeboren en adaptieve immuun-cellen beïnvloeden.

Bovendien beheersen de verschillende seksehormonen de ontwikkeling en prevalentie van veel ziekten bij de mens.

Onder zowel allergie als auto-immuniteit is er een onevenredige vertegenwoordiging van mannen (jongens) voor de puberteit en van vrouwen na de puberteit, wat suggereert dat seksehormonen een belangrijke rol spelen.

Als Testosteron bij mannen zijn intrede doet, ontstaat een bepaalde vorm van bescherming tegen allergie & auto-immuunziekten.

Bij vrouwen lijkt het omgekeerde het geval, de intrede van Oestradiol zorgt voor een "sterker" immuunsysteem. Het nadeel daarvan is dat allergie & auto-immuunziekten makkelijker aan de oppervlakte kunnen komen.

Naar schatting is 78% van degenen die wereldwijd leven met auto-immuunziekten vrouw.

Evolutie

Evolutie speelt een belangrijke rol bij de verschillen die worden waargenomen tussen man en vrouw ook mbt auto-immuniteit. Een reden waarom auto-immuunziektes meer bij vrouwen voorkomen lijkt een evolutionair overblijfsel te zijn. Immers een sterker immuunsysteem gaf vrouwen een reproductief voordeel waardoor de kans op een succesvolle zwangerschap toenam. Echter wel ten koste van haarzelf: want door een sterker immuunsysteem is haar risico op ziekte ook verhoogd.

Deze ongelijke last van auto-immuunziekten is niet nieuw, meer dan een eeuw geleden constateerden artsen al dat vrouwen meer kans hadden op deze ziekte dan mannen.

Het was wel zo dat de groep van auto-immuunziekten nog niet was ontdekt en de ziektes allemaal apart werden beoordeeld. Later ontdekte men dat het werkingsmechanisme achter deze ziektes allemaal hetzelfde waren en toen werd de naam auto-immuunziektes aan de verschillende ziektes gegeven.

De verschillen tussen mannen en vrouwen bestaan dus al meer dan 100 jaar echter de "gender-gap" is wel steeds groter geworden, met andere woorden de verhouding tussen mannen en vrouwen is in die 100 jaar groter geworden, meer vrouwen krijgen de ziekte.

Hormonale overgangen lijken bij vrouwen een belangrijke rol te spelen waarop of waarna auto-immuunziektes beginnen of heel soms stoppen.:

- *Start menarche
- *Zwangerschap-Na de zwangerschap
- *Peri-menopauze
- *Menopauze

Wat hebben deze met elkaar gemeen? Ze brengen grote veranderingen met zich mee van de hormonen Oestradiol, Progesteron en Testosteron.

Oestrogenen

Oestrogenen lijken meer immuun-stimulerende en soms immuun-modulerende werking te hebben, tegenover Progesteron een meer immuun-onderdrukkende werking laat zien.

Oestrogeen-spiegels stijgen bijvoorbeeld tijdens de puberteit en zwangerschap, daarnaast zijn ze hoger in het 1^e gedeelte van de maancyclus na de menstruatie. Daarnaast zijn ze laag na de bevalling en in de menopauze nadat de menstruatie gestopt is.

Progesteron

De toename van Progesteron tijdens de zwangerschap zou kunnen verklaren waarom de klachten van verschillende auto-immuunziektes zoals MS & RA afnemen tijdens de zwangerschap. Na de bevalling keren de klachten meestal weer terug, als Progesteron maar ook Oestrogenen snel omlaag gaan. 3.

Testosteron

Testosteron, dat vrouwen produceren, maar in mindere mate dan mannen, is een ander hormoon dat immuun-onderdrukkend werkt.

Receptoren voor Testosteron worden gevonden op immuun-cellen zoals T & B-cellen. Dit zorgt voor verminderde reacties van o.a. neutrofielen, macrofagen en natuurlijke killer-cellen, wat een belangrijke reden is dat *mannen minder met auto-immuunziektes te maken hebben dan vrouwen.*

De complexiteit van ons immuunsysteem zien we terug in de verschillende compartimenten van dat systeem:

***Cellulair & Humoraal**

***Aangeboren & Adaptief**

***T-cellen & B-cellen (antilichamen) in het adaptieve immuunsysteem**

Deze complexiteit is bepalend hoe verschillende hormonen werken bij de verschillende auto-immuunziektes en allergieën.

Om een hormoon te laten werken op het immuunsysteem moet het receptoren hebben op de verschillende immuun-cellen.

Genen

De sekse of geslachtshormonen kunnen ook de expressie van belangrijke immunogenen beïnvloeden.

Eén gen is cruciaal bij auto-immuniteit, dit gen wordt AIRE genoemd voor "autoimmuunregulator". AIRE zorgt ervoor dat belangrijke lichaamseiwitten worden getoond aan zich ontwikkelende T-cellen, en deze ontmoetingen leren T-cellen dat de eiwitten vrienden zijn en geen vijanden. Mede dankzij AIRE worden T-cellen (welke deze vriendelijke T-cellen beginnen aan te vallen) vernietigd in de thymus voordat ze kunnen worden vrijgegeven aan de rest van het lichaam, waar ze schade zouden kunnen aanrichten.

Mensen bij wie AIRE ontbreekt of gemuteerd is *hebben dus meer kans op een bepaalde auto-immuunziekte te ontwikkelen.*

Het blijkt dat AIRE, en die van andere vergelijkbare genen, gedeeltelijk worden gecontroleerd door de seksehormonen. Onderzoekers hebben ontdekt dat vrouwen na de puberteit de neiging hebben om minder AIRE aan te maken dan mannen. *Minder AIRE betekent dat meer zelf-reactieve T-cellen uit de thymus kunnen ontsnappen en een auto-immuunziekte kunnen opwekken.*

Chromosomen

Biologisch dogma houdt in dat vrouwen twee X-chromosomen hebben, waarvan 1 exemplaar in elke cel wordt uitgeschakeld in het embryonale stadium in de baarmoeder. Dit proces staat bekend als X-inactivatie.

Dit extra X-chromosoom wordt een donkere misvormde massa die stilletjes in elke cel blijft bestaan. Deze uitschakeling zorgt ervoor dat het lichaam niet meer X-gebonden genen tot expressie brengt dan zou moeten.

Echter in de afgelopen jaren is gebleken dat zo'n 15% van de genen op het geactiveerde X-chromosoom nog steeds ingeschakeld zijn en dus actief zijn! Dit heeft grote gevolgen.

Want dit betekent, dat die nog steeds actieve genen het vrouwenlichaam vertellen *twee keer zoveel van bepaalde eiwitten te maken in vergelijking met mannen.*

De hogere activiteit correleert met de ernst van de ziekte.

Deze ongebruikelijke aantallen X-chromosomen spelen een belangrijke rol m.b.t. auto-immuniteit. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

Mannen met het syndroom van Klinefelter hebben bijvoorbeeld twee X-chromosomen en één Y-chromosoom en ze hebben 14 maal meer kans op Lupus te ontwikkelen dan andere mannen.

Vrouwen met trisomie-X, (drie X-chromosomen) hebben, 2.5 keer meer kans om Lupus of Sjögrens syndroom te ontwikkelen dan andere vrouwen.

Zwangerschapscompensatiehypothese

Waarom hebben vrouwenlichamen deze vreemde mechanismen die het risico op auto-immuniteit verhogen? Doorgaans elimineert de evolutie in de loop van de tijd processen die het voor soorten moeilijker maken om zich voort te planten. Deze paradox suggereert dat het fenomeen ook een aanzienlijk voordeel kan opleveren.

De verklaring van deze paradox is als volgt:

Tijdens de zwangerschap moeten vrouwen de groei van de foetus verdragen, waarin de helft van het DNA vreemd is omdat het van vader komt.

Deze cellen zouden normaal gesproken door het immuunsysteem van moeder worden aangevallen. Echter tijdens de verschillende stadia van de zwangerschap verandert de immuniteit op dynamische wijze: vroeg in de zwangerschap nemen bepaalde gezonde immuun-responsen toe, waardoor de placenta nieuwe bloedvaten kan laten groeien, midden in de zwangerschap neemt de immuniteit af. Daarna nemen de immuun-responsen en ontstekingen weer toe in afwachting van de bevalling.

Waarschijnlijk is de onvolledige X-inactivatie geëvolueerd als een manier voor het lichaam van een vrouw om flexibel te reageren op de nieuwe immuun-vereisten van zwangerschap.

Oestrogenen, maar vooral Progesteron, verhogen sterk tijdens de duur van de zwangerschap, deze moeten o.a. het immuunsysteem van moeder onder controle houden. *Oestrogenen zijn nodig voor groei en herstel en om Progesteron-receptoren te vormen.*

De werking van genen als AIRE zijn weer voor een groot gedeelte afhankelijk van de werking van de seksehormonen.

Het lijkt erop dat auto-immuniteit een ongelukkig bijproduct is van de

complexe immuunrespons die vrouwen nodig hebben om kinderen te krijgen. Een andere factor die een rol speelt bij de toename van AZ en A is het feit dat vrouwen tegenwoordig een veel kleiner aantal zwangerschappen doorlopen honderden jaren geleden. Dit betekent dat het immuunsysteem van vrouwen niet zo vaak wordt onderdrukt dan vroeger. Dit zou één van de verklaringen kunnen voor de toename van auto-immuunziektes onder vrouwen.

Oestradiol-Progesteron

Progesteron heeft een meer onderdrukkende werking op het immuunsysteem, het is echter bij de vrouw in de menstruatiecyclus maar 10 dagen van de 27-29 dagen verhoogd.

Een groot deel van de menstruatiecyclus is Progesteron dus aan de lagere kant waardoor er minder onderdrukking is van het cellulaire immuunsysteem.

De aanmaak van Progesteron-receptoren hangt af van de Oestradiol-werking. Met andere woorden meer Oestrogenen leidt tot meer Progesteron-receptoren, de Progesteron werking hangt dus af van de Oestrogenen-werking.

Hoge dosis Oestrogenen en Progesteron zoals tijdens de zwangerschap lijken bij verschillende auto-immuunziektes wel een onderdrukkende werking te laten zien zoals bij Multiple sclerose en Reumatoïde artritis

Verhoging en verandering van Oestrogenen kan komen door:

- *Pro-ontstekings-cytokines, Interleukine-1, IL-6 & TNF-alfa van het immuunsysteem, deze stimuleren de aromatase-activiteit in het vetweefsel, aromatase zet Testosteron om in Oestradiol.
- *Xeno-oestrogenen, oestrogenachtige chemicaliën in het milieu
- *Bepaalde microben in de darm-microbiota, die er voor zorgen dat Oestrogenen minder snel worden uitgescheiden.
- *Fyto-oestrogenen in voeding en kruiden.

Sekse of geslachtshormonen moduleren de rijping van T-cellen.

Dit gebeurt voornamelijk in de thymus. De thymus is de belangrijkste plaats voor de ontwikkeling van een divers repertoire van T-cellen en het handhaven van de centrale tolerantie.

Het zijn niet alleen auto-immuunziektes die vrouwen meer treffen maar ook allergieën en wel in het bijzonder astma. Zo is een vroege menarch een risicofactor voor astma. Niet alleen is de prevalentie groter maar de ziekte is ook ernstiger dan bij mannen. Doktersbezoeken, ziekenhuisopnames en sterfgevallen naar aanleiding van de ziekte komen beduidend meer bij vrouwen voor.

Oestrogenen verhogen het aantal en activering van mestcellen in de hersenen.

De hersenen bestaan voor een groot gedeelte uit vetweefsel bestaat, waarin zich het enzym aromatase bevindt die Androgenen omzet naar Oestrogenen, betekent dit dat hoog Testosteron bijna hetzelfde doet.

Vaccinatie

Seksehormonen beïnvloeden ook de reactie op vaccinatie. Er is steeds meer onderzoek dat aantoont dat biologische seks een belangrijke voorspeller is van de effectiviteit van immunisatie.

Vrouwen vertonen over het algemeen hogere antilichaamniveaus en T-cel activering na vaccinatie, waardoor ze beter beschermd zijn tegen infecties zoals COVID19. Ze ervaren echter ook frequentere en ernstige bijwerkingen.

Testosteron-DHEA

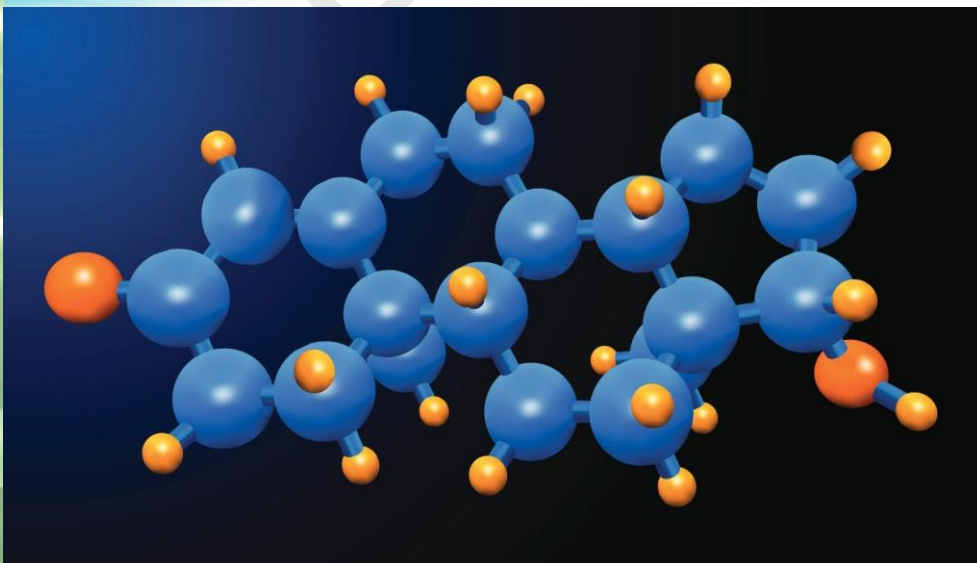
Testosteron en DHEA kunnen functioneren als immuun-modulatoren bij auto-immuunziekten en allergieën.

Circulerende niveaus van DHEA-s zijn vaak laag bij aandoeningen als MS-RA-Lupus en acute ontstekingsreactie (b.v. sepsis) wat de relevante ontstekingsremmende eigenschappen van DHEA-S onthult.

In een onderzoek naar luchtwegontsteking werd aangetoond dat DHEA-S de productie van Th2-cellen verlaagd en de productie van IgE kan onderdrukken. Dientengevolge kan DHEA een modulator van allergische reacties zijn.

Verlaagd Testosteron houdt verband met de toename van auto-immuun-ziektes bij mannen. Verlaagde niveaus van Testosteron leidt tot meer inflammatoire markers, zoals CRP (C-reactief proteïne) en TNF (Tumor necrose-factor) en daardoor tot o.a. MS-RA-SLE (Lupus)

Bij mannen met hypogonadisme (laag Testosteron) zorgde toediening van Testosteron-gel dat het aantal T-regs toenam, wat wijst op een betere bescherming tegen auto-immuunziekten.



Testosteron kan de BBB (Brein-Bloed-Barrière) passeren en DHEA wordt in de hersenen aangemaakt, ze kunnen op deze manier neuroprotectie bieden tegen auto-immuniteit.

Afhankelijk van de ernst, het type van de ziekte en de hoeveelheid van het hormoon hebben de verschillende hormonen de volgende werking op het immuunsysteem:

PROGESTERON - TESTOSTERON-----Onderdrukkend

OESTRADIOL -----Modulerend

OESTRADIOL (hoog)-----Onderdrukkend

CORTISOL-----Onderdrukkend

PROLACTINE-----Pro-inflammatoir

DHEA-----Modulerend

DHEA (hoog)-----Onderdrukkend

STRESS, Cortisol & immuunsysteem

Cortisol is het anti-stresshormoon en als zodanig bij alle stressgebeuren betrokken. Cortisol samen met Insuline zijn de hormonen waar we niet zonder kunnen. Als ze weinig of niet in het lichaam aanwezig zijn kan dat tot de dood kan leiden.

Cortisol staat bekend om zijn ontstekingsremmende en immunosuppressieve werking op de *aangeboren* immuniteit, maar immuun-modulerende effecten op de adaptieve immuniteit.

Bij stress zal Cortisol in eerste instantie verhogen en dit gaat gepaard met een verhoging van histamine. Hoger histamine kan allergiesymptomen verergeren.

Een tekort aan cortisol zet een cascade aan gebeurtenissen op gang die leiden naar een ontsteking.

Ontregeling van Cortisol door stress lijkt de belangrijkste oorzaak voor de ontwikkeling van auto-immuniteit en allergieën, welke in de baarmoeder al kunnen beginnen. Zo vergroot traumatische stress bij kinderen de kans op het ontwikkelen van auto-immuniteit op volwassen leeftijd, omdat Cortisol en vaak ook andere hormonen chronisch ontregeld zijn.

Zowel geslacht, als ook circadiane ritmes zijn van invloed op het immuunsysteem en spelen een belangrijke rol. Zo is b.v. Cortisol in de morgen hoger en in de avond lager. Klachten kunnen hierdoor in de avond verergeren. Echter bij een ontregeling van Cortisol in de morgen kunnen klachten ook bij het opstaan zich al voordoen.

HISTAMINE & mestcellen

Mestcellen

Mestcellen werden in 1878 ontdekt door Paul Ehrlich, maar zijn naar schatting 500 miljoen jaar geleden in de evolutie verschenen. Ze zijn aanwezig in alle klassen van gewervelde dieren.

Mestcellen zijn een essentieel onderdeel van het immuunsysteem en zijn vooral bekend van allergische en anafylactische immuun-responsen. Bij activering geven mestcellen een groot scala aan ontstekingsmediatoren vrij, die zowel beschermend als schadelijk kunnen zijn.

Mestcellen kunnen een ontstekingsremmend of pro-inflammatoir immunologisch effect hebben en spelen een belangrijke rol bij het reguleren van auto-immuunziekten, waaronder multiple sclerose, reumatoïde artritis en diabetes type 1.

Mestcellen zijn de immuun-schildwachtcellen deze zijn wijd verspreid door het hele lichaam, ze worden voornamelijk aangetroffen in gebieden die direct aan de omgeving zijn blootgesteld zoals neus, mond, slokdarm, huid, maag/darmkanaal en urinewegen. Ze zijn vooral talrijk op plaatsen waar mogelijk letsel kan ontstaan.

Mestcellen vervullen een belangrijke immunologische rol. Ze verdedigen het lichaam tegen antigenen, maar spelen ook een belangrijke rol bij o.a. wondgenezing.

Daarnaast handhaven ze de homeostase van de darm-microbiota. Ze zijn de "first responders", d.w.z snel reagerende cellen van het aangeboren immuunsysteem bij letsel of infectie. Ze fungeren als een alarm om ontstekingsreacties van het immuunsysteem te activeren.

Histamine is de belangrijkste mediator, die mestcellen vrijgeeft.

Andere mediators uit mestcellen zijn o.a. prostaglandinen, leukotrieën.

Ontregeling van het immuunsysteem heeft niet alleen een negatieve invloed op het lichaam, maar ook op de hersenen.

Er is een uitgebreide communicatie tussen het immuunsysteem en het centraal zenuwstelsel (o.a. hersenen). Pro-inflammatoire cytokines spelen een sleutelrol in de communicatie. Microglia staan hierin centraal, echter mestcellen bevinden zich in het centraal zenuwstelsel en zijn in staat de bloed-brein-barrière te passeren, als deze barrière is aangetast. Ook hier reageren mestcellen als de "first responders" en bevorderen schadelijke resultaten in de hersenfunctie en zijn op deze manier betrokken bij neuro-inflammatoire aandoeningen.

Mensen die te maken hebben met wijdverbreide gevoeligheden en allergische reacties kunnen te maken hebben met het MCAS (Mestcel-activering-syndroom).

Hierbij komen overmatige hoeveelheden histamine vrij uit mestcellen en deze kunnen niet goed worden afgebroken door de 2 enzymen die histamine afbreken, DAO & HNMT.

HISTAMINE

Histamine is één van de belangrijkste lichaamsstoffen die op veel verschillende manieren een rol speelt in het lichaam. Via zijn werking op het immuunsysteem speelt histamine een belangrijke rol bij allergie en auto-immuunziekten. Als onderdeel van de immunreactie wordt histamine in mestcellen geproduceerd, welke betrokken is bij lokale immunreacties.

Histamine is naast het immuunsysteem belangrijk voor veel dingen in het lichaam zoals

- * spijsvertering
- * zorgt het ervoor dat voedingsstoffen en zuurstof naar verschillende delen van het lichaam worden gebracht
- * het vergroot focus en aandacht
- * stimuleert training en sportprestaties.

Problemen met histamine doen zich voor als er teveel histamine is. Als histamine stijgt neemt de tolerantie af.

Welke symptomen of klachten iemand krijgt, hangt van veel dingen af, waaronder waar in het lichaam histamine wordt vrijgegeven, hoeveel mestcellen je hebt en hoe snel histamine wordt afgebroken.

Hoewel histamine klein is in vergelijking met andere biologische moleculen speelt het een belangrijke rol in het lichaam, het is betrokken bij meer dan 23 fysiologische functies.

Receptoren en degradatie-enzymen

De complexe werking van histamine in het lichaam heeft vooral te maken met het feit dat er 4 verschillende types histamine-receptoren zijn en daarnaast 2 verschillende types enzymen die histamine afbreken te weten:

- H1** Deze receptor is betrokken bij ontsteking en immuun-gemedieerde processen met effecten als vasodilatatie, oedeem, rhinitis, dermatitis, netelroos, astma en anafylaxie.
- H2** Deze receptor is betrokken bij maagzuursecretie, motiliteit van het maag/darmkanaal, celgroei en differentiatie en heeft een immuun-onderdrukkend effect.
- H3** Reguleert de afscheiding van neurotransmitters, de zenuwtoevoer naar het hart en de bloedvaten en de samentrekking van gladde spieren.
- H4** De activering van deze receptor is betrokken bij ontstekingen en allergische processen.

De 2 degradatie enzymen van histamine zijn:

-DAO (diamineoxidase)-HNMT (histamine-N-methyltransferase) 10.

Histamine: vorming, werking, symptomen en klachten

Histamine wordt gevormd uit het aminozuur histidine in cellen waar het enzym HDC (histidine-decarboxylase) aanwezig is, zoals mestcellen, basofielen, lymfocyten, neutrofielen, neuronen, maagcellen en bloedplaatjes. Deze produceren histamine als een reactie op een specifieke stimulus. Daarnaast produceren bepaalde bacteriën als onderdeel van de darm-microbiota, histamine en komt het in voeding voor. Vooral bij gefermenteerde producten.

Een belangrijk werkingsmechanisme van histamine:

***Het verwijd de bloedvaten (vasodilatie)**, hierdoor kunnen geactiveerde immuun-cellen sneller en makkelijker ziekteverwekkers aanvallen en opruimen.

***Het verhoogt de doorlaatbaarheid van de haarvaten voor immuun-cellen (witte bloedcellen) en sommige eiwitten**, zodat geïnfecteerde weefsels makkelijker bereikbaar zijn.

De werking van histamine reikt verder dan alleen zijn eigen werking:

*Histamine heeft zijn eigen lokale werking b.v. als neurotransmitter of biogene amine

*Histamine laat andere hormonen, nutriënten, immuun-cellen sneller en beter werken doordat het de bloedstroom stimuleert (vasodilatie) en de doorlaatbaarheid van bloedvaten bevordert.

*Histamine-receptoren komen veel voor in de hypothalamus, dit betekent dat ze via de verschillende assen een uitwerking kunnen hebben op de werking van cortisol, testosteron, oestradiol, progesteron en schildklierhormonen.

Histamine wordt gezien als een lokaal (neuro) hormoon omdat het de klassieke endocriene klieren mist om het af te scheiden. Het wordt ook gezien als een centrale neurotransmitter.

De meest voorkomende klachten en aandoeningen die door histamine veroorzaakt kunnen worden zijn:

***Maag-darm kanaal, spijsvertering.**

Het kan diarree, krampen, buikpijn, opgeblazen gevoel veroorzaken

***Huid**

Jeuk, netelroos, blozen, acné, eczeem, roodheid

***Ademhaling**

Rhinitis-verstopte neus-astma-hoesten

***Hart & vaten**

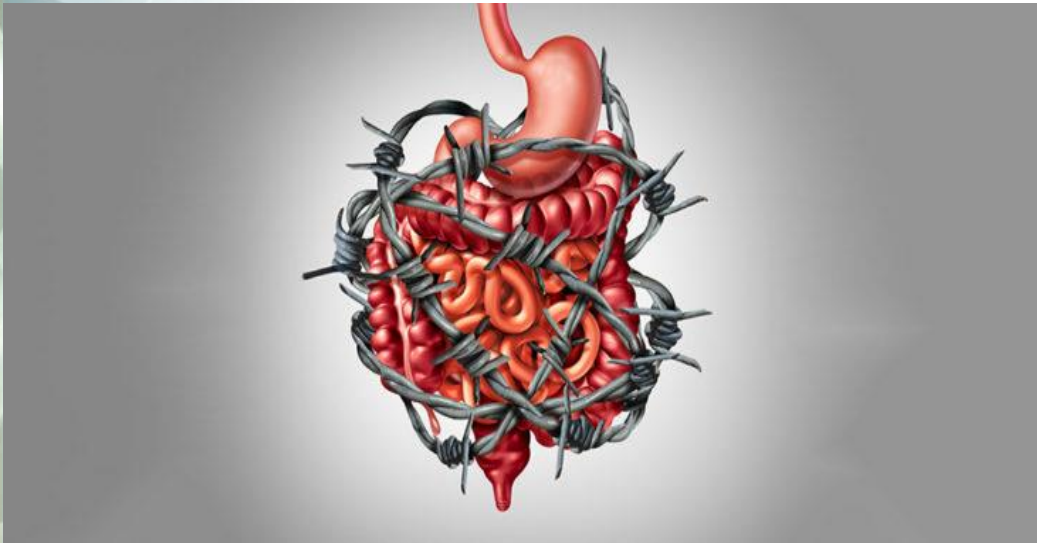
Hartritmestoornissen-snelle hartslag-hartkloppingen

***Urinewegen, vaginaal**

Branderig gevoel-jeuk-interstitiële cystitis-overgevoelige blaas

**Centraal zenuwstelsel, Brein*

Hoofdpijn-duizeligheid-migraine-slapeloosheid-angst



Histamine & andere hormonen

De hormonale respons op stress, chemicaliën, toxines, medicijnen, drugs en fast-food, via de HHB-as en Cortisol zijn voornamelijk redenen voor activering van mastcellen en daardoor van histamine.

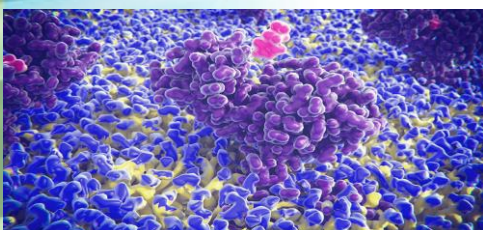
In het algemeen stimuleert Oestradiol de afgifte van histamine, terwijl Progesteron de afgifte lijkt tegen te gaan. Laag Progesteron en normaal of hoger Oestradiol maakt vrouwen meer gevoelig voor histamine.

Mestcelstabilisatoren

Flavonoïden uit voedsel zijn goede natuurlijke mestcelstabilisatoren. Flavonoïden kunnen worden onderverdeeld in verschillende klassen waaronder flavonen, flavonolen, flavononen, isoflavonen en anthocyanidinen. Tot de belangrijkste behoren luteoline, disometine, apigenine, quercetine, curcumine, kaempferol, fisetine, coumarines, ellaginezuur en magnolol. De meeste van deze stoffen bevinden zich in groente, fruit, noten, zaden en kruiden.

Histamine-rijke voedingsmiddelen zijn vaak niet het belangrijke voedsel wat bijdraagt aan hoge histamine gehaltes. Het zijn vooral de voedingsmiddelen (stimulantia) die mastcellen activeren en veel histamine vrijmaken.

Voeding die de productie van histamine stimuleert zijn vooral gefermenteerde voeding waarin zich gisten bevinden zoals (water)kefir-bier-wijn.



HORMOON AUTO-IMMUUN-ALLERGIE

Bij deze immuunreactie zijn de eigen of van buitenaf komende hormonen de schadelijke allergenen.

Het is dus een immuunreactie op de hormonen, waardoor hun normale functie in het lichaam kan worden verstoord. Alle hormonen kunnen als allergenen werken. We beperken ons hier tot de seksehormonen:

Oestrogenen, Progestagenen en Androgenen aangezien daar het meeste onderzoek naar is gedaan.

Hormoon-auto-immuun-allergie is nog steeds een zelden gediagnosticeerde aandoening, maar lijkt meer voor te komen dan we denken.

Seksehormonen

Deze allergie, overgevoeligheid of auto-immuniteit voor seksehormonen wordt vooral geassocieerd met de menstruatiecyclus en de zwangerschap.

De maandelijkse schommelingen van Oestrogenen, Progesteron en de sterke verhoging van deze hormonen tijdens de zwangerschap springen het meest in het oog.

Hogere niveaus van Oestrogeen en Progesteron specifieke antilichamen IgG, IgM en IgE werden vastgesteld bij patiënten met een menstruatiecyclus-afhankelijke stoornissen.

Andere studies melden een correlatie tussen zwangerschapsafbreking en lokale overgevoeligheid voor seksehormonen, gediagnosticeerd door intradermale huidreacties op Oestrogeen en/of Progesteron.

Daarnaast wordt het in verband gebracht met zwangerschap, orale anticonceptiepillen, en IVF (In-vitrofertilisatie) procedures.

Menstruatiecyclus afhankelijke urticaria (netelroos) en overgevoeligheds- reacties op seksehormonen werden voor het eerst gemeld in 1921.

Auto-immuun-allergie voor seksehormonen tijdens de zwangerschap kan leiden tot:

- *Miskraam
- *Vroeggeboorte
- *Onvruchtbaarheid

Andere klachten die met auto-immuun-allergie voor geslachtshormonen in verband worden gebracht zijn:

- *Huidproblemen: dermatitis, eczeem, netelroos, acné, hyperpigmentatie
- *Rhinitis
- *Psychische stoornissen
- *Fibromyalgie
- *Chronische vermoeidheid
- *Premenstrueel astma

- *Menstrueel migraine
- *Verminderde zin in seks
- *Interstitiële cystitis
- *Anafylaxie, een potentieel levensbedreigende situatie

Ondanks dat hormoon-auto-immuun-allergie niet heel veel lijkt voor te komen, wordt er bij diagnoses nog te weinig rekening mee gehouden

Het is mogelijk dat verschillende immuunreacties aan het werk zijn in het proces van hormoon-auto-immuun-allergie.

Exogene, Xeno, Fyto-oestrogenen en de (darm)microbiota kunnen naast de lichaamseigen oestrogenen bijdragen aan een autoimmuun-allergie reactie op lichaamseigen oestrogenen of haar receptoren.

Korte karakteristieken van 5 veel voorkomende auto-immuunziekten:

-Multiple sclerose (MS)

- *Menarch start vaak vroeg.
- *Vermindert tijdens zwangerschap, maar verslechtert na zwangerschap
- *Piekt tijdens peri-menopauze
- *Post-menopausale vrouwen hebben vaak de meest ernstige klachten.
- *Hoger Leptine kan het risico verhogen
- *Laag Testosteron bij mannen geeft grotere kans op MS.

-Lupus (SLE)

- *Verhoogde incidentie bij meisjes na de puberteit
- *Lage Oestradiol-spiegels bij zwangere Lupuspatiënten dan bij zwangere controles.
- *Hogere Prolactine-spiegels geassocieerd met ernst van Lupus.
- *Opflakking komt vaker voor bij toename Oestrogenen.
- *Afgenomen frequentie van opflakkingen na de menopauze, maar meer schade door elke opflakking.

-Reumatoïde artritis (RA)

- *Vroege menarch verhoogt het risico
- *Zwangerschap en borstvoeding zijn beschermend
- *Onregelmatige menstruatiecycclus verhoogt het risico
- *Vroege leeftijd in de menopauze verhoogt het risico aanzienlijk.
- *Meer gewrichtsschade bij post-menopausale vrouwen.
- *Hormoontherapie (Oestradiol/Progesteron) is beschermend.

-Psoriasis

- *Toename voor puberteit, meisje en jongen.
- *Verminderde ernst tijdens zwangerschap.
- *Hoger Oestradiol tot Progesteron-ratio resulteert in verbetering.
- *Na menopauze verslechtert situatie.
- *Laat beginnende Psoriasis komt meer voor bij vrouwen dan mannen.

-Diabetes type1

- *Piekincidentie tussen 5 en 7 jaar en in de puberteit.
- *Groter risico op complicaties bij meisjes.
- *Verslechtert zwangerschapsuitkomst.
- *Ondanks dat er geen groot verschil zit tussen het aantal mannen en vrouwen die Type 1 krijgen, dragen vrouwen een hogere last van de gevolgen ervan zoals het eerder overlijden.
- *Micro-vasculaire complicaties resulteren in een voortijdige menopauze

Auto-immuunziekten worden over het algemeen niet als dodelijk beschouwd, maar bij veel ziekten kan een verminderde levensverwachting worden aangetoond.

RISICOFACTOREN

Zonder volledig te willen zijn zetten we de verschillende risicofactoren op een rijtje, die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de toename van immuun-ontregeling en dus auto-immuunziekte (AZ) en allergieën (A) in het bijzonder de laatste 50-100 jaar:

-Geslacht

Vrouw:

- *Weinig of geen kinderen krijgen
- *Ontregeling Oestradiol/Progesteron
- *Gebruik hormonale anticonceptie

Man:

- *Laag Testosteron, hypogonadisme

Vrouwen hebben beduidend meer kans op AZ (75%). Zo komen Lupus en het Syndroom van Sjörger bijna alleen bij vrouwen voor (95%). Diabetes type1, Ziekte van Crohn, Ulceratieve Colitis, Guillain-Barré syndroom, Myasthenia graves komen wereldwijd evenveel bij mannen en vrouwen voor.

Ankylosing Spondylitis komt wereldwijd meer bij mannen voor.

-Een slechte start van het leven (vaak microbe-gerelateerd):

- *Vroeggeboorte
- *Keizersneegeboorte
- *Geen of weinig borstvoeding
- *Lage diversiteit in (darm) microbiota
- *Antibioticagebruik
- *Oudere conceptieleeftijd eerste kind

-Voeding

- *Voeding rijk aan suikers en alcohol en laag in vezel, polyfenolen, vitamines & mineralen. Dus laag in groente, fruit, noten, zaden, peulvruchten en hoog in bewerkt voedsel.

- *Laag in probiotisch voedsel, gefermenteerd voedsel zoals zuurkool, biogarde yoghurt

- *Teveel eten

-Toxines, chemicaliën, medicijnen, drugs, roken

- *Luchtverontreiniging, organische oplosmiddelen, pesticiden, insecticiden, bepaalde cosmetica, antibiotica, statines, paracetamol schimmels en vocht in het binnenmilieu zijn maar een klein gedeelte van stoffen die niet thuishoren of in aanraking moeten komen met alles wat leeft dus ook de mens. *Het is vooral de combinatie van de verschillende toxines die een belangrijke rol spelen.*

Veel toxische middelen hebben het vermogen om genexpressie te veranderen.

-Genetica

- *Als een familielid AZ of A heeft is de kans groter dat een persoon de ziekte ontwikkelt, hoewel niet noodzakelijk dezelfde.

- *Gnomische inprenting, Chromosomen, Epigenetica kunnen via genen allemaal een rol spelen.

-Dysbiose in het maag-darmkanaal

- *Dysbiose kan veroorzaakt worden door verlies van een goede darm-microbiota, een overgroei van slechte microben of het verlies van zowel goede als slechte microben.

-Infecties

- *Streptococcus pyrogenes, Toxoplasma, Helicobacter pylori, Epstein-Barr-virus en COVID-19 zijn voorbeelden van microben die bepaalde infecties kunnen veroorzaken (vooral in het begin van het leven), die iemand vatbaarder kan maken voor AZ en A.

-Zonlicht/Vitamine D

- *Verminderde blootstelling aan zonlicht in kindertijd en volwassenheid of een tekort aan vitamine D kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van AZ & A.

-Overdracht tijdens zwangerschap

- *Moeders met een immuun-ontregeling, AZ of A kunnen tijdens de zwangerschap dit overdragen op het immuunsysteem van de foetus, hierop neemt het risico voor het nageslacht op AZ & A toe.

- **Microchemerisme*, is het transport van cellen van de foetus naar de moeder en vice-versa. Het is algemeen bekend dat foetale cellen jaren na de zwangerschap in moeders circulatie blijven bestaan (foetaal microchemerisme) en dat moeders cellen blijven bestaan in

immunodeficiënte nakomelingen tot in het volwassen leven (maternale microchimerisme). Microchimerisme wordt beschouwd als een mogelijke trigger voor auto-immuniteit.

**Mitochondriale overerving*, mitochondria spelen een belangrijke rol in energievorming en komen alleen van moeder.

-Obesitas/Overgewicht

*Obesitas wordt in verband gebracht met meer dan 10 AZ en A. Vetweefsel is betrokken bij veel fysiologische functies waaronder stofwisseling en immuunreacties. Teveel wit-vetweefsel wordt disfunctioneel en leidt tot verhoogde en ontregelde secretie van het hormoon Leptine en andere adipokines uit het vetweefsel. Een ontregeling van deze bio-actieve stoffen is ontstekingsbevorderend.

Met andere woorden, zwaarlijvigheid brengt het lichaam in een *chronische staat van laaggradige ontsteking en die verder een gezonde immuunrespons kan bedreigen*.

Insuline is het hormoon die in deze situatie meestal het eerste ontregeld is.

-Stressfactoren, mentaal of lichamelijk

*Is in veel gevallen niet de oorzaak, maar kunnen klachten en symptomen wel verergeren.

-Heeft reeds een AZ.

*Eénmaal een AZ dan is de kans op een volgende AZ groter.

TOT SLOT

Sinds er zoogdieren bestaan, bestaat het immuunsysteem, dat zich tijdens de evolutie steeds verder heeft uitgebreid. Dit heeft ertoe geleid dat bij de mens het meest complexe immuunsysteem is ontstaan.

Doordat de mens steeds verder van de natuur verwijderd raakt in deze moderne tijd, komen verschillende lichaamssystemen meer onder druk te staan, in het bijzonder het immuunsysteem.

Dit heeft geleid tot een flinke toename van auto-immuunziekten en allergieën na de 2^e wereldoorlog maar in het bijzonder in de laatste 50 jaar.

In 4 E-letters hebben we geprobeerd de verschillende factoren op een rijtje te zetten om meer inzicht te krijgen in de “auto-immuunplaag”.