

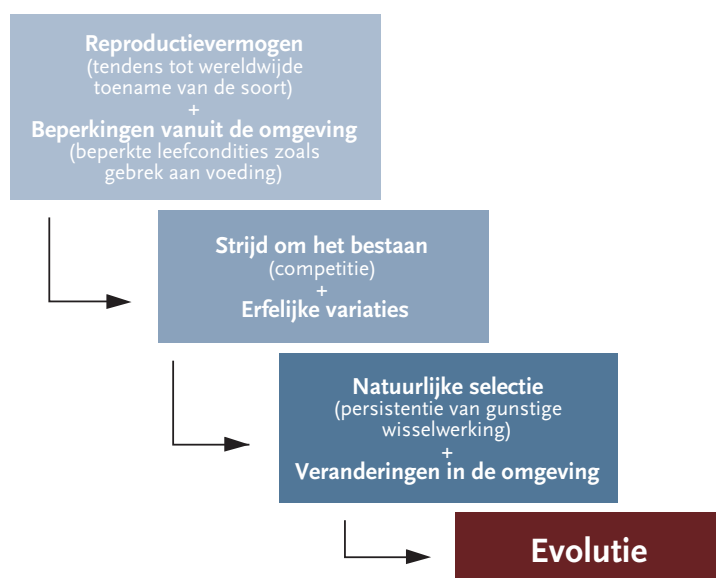
De evolutionaire oorsprong van ontsteking

Leo Pruimboom

Ontstekingsreacties bij de mens lijken verrassend veel op ontstekingsreacties bij dieren van allerlei pluimage. Slangen, wormen, ratten en ook niet humane primaten zoals mensapen, lijden allen aan ontstekingsreacties. Het feit dat bijna alle dieren, behalve die een winterslaap houden, identiek reageren op weefselschade en zuurstoftekort betekent waarschijnlijk dat de al miljoenen jaren aanwezige reactie een evolutionaire meerwaarde moet hebben. Met andere woorden: de ontstekingsreactie zoals men die nu kent is ontwikkeld gedurende een tijdspanne van ontelbare jaren, is miljoenen malen uitgetest, is daarmee langzaam geoptimaliseerd en heeft ervoor gezorgd dat er nu nog dieren en mensen zijn. Er zijn maar weinig medische problemen die de evolutie niet oplost en ontsteking is daar zeker een voorbeeld van. Werkingsmechanismen met een evolutionaire oorsprong kunnen dan ook niet beschouwd worden als 'goed' of 'slecht'. Veel beter is het om de verschillende processen die deel uitmaken van een ontstekingsreactie te analyseren binnen een kosten-batenanalyse. Als de baten de kosten overschrijden zal men de reactie zijn gang moeten laten gaan en juist dit is het geval bij een fysiologische ontstekingsreactie. Alleen wanneer de reactie buiten de door de evolutie geslepen respons valt, is ingrijpen geïndiceerd en dan vooral met interventies die zorgen voor het juist aflopen van het oplosproces. Dit oplosproces wordt omvat met de term 'resoleomics'.

De evolutie heeft gezorgd voor een reactie op weefselschade waarbij het begin van de ontsteking ook direct het begin van het einde is. De evolutie slijpt genen en genen zijn 'koppig'. De genen die zorgen voor een gezonde ontstekingsreactie zijn miljoenen jaren geleden ontstaan onder bepaalde omstandigheden. De genen zijn niet veranderd, de omstandigheden hebben een revolutie doorgemaakt. Onze 'koppige' genen trekken zich relatief niets aan van het bestaan van ontstekings-

remmers, 'foute' voeding, bewegingsarmoede en andere door de moderne mens uitgevonden leefgewoonten. De ontstekingsreactie is goed. De mens, waarin de ontstekingsreactie plaatsvindt, bevindt zich echter niet in -voor haar genen- optimale omstandigheden. Met andere woorden: om ervoor te zorgen dat de ontstekingsreactie, met zijn evolutionaire oorsprong, weer doet wat zij deed, zal de mens weer moeten worden wat hij of zij was!



Afbeelding 1. Het werkingsmechanisme van natuurlijke selectie binnen het proces van optimaal functioneren als evolutionaire uitwisseling (trait); "voor wat hoort wat".

"I have called this principle, by which each slight variation, if useful, is preserved, by the term Natural Selection"

Charles Darwin, The Origin of Species

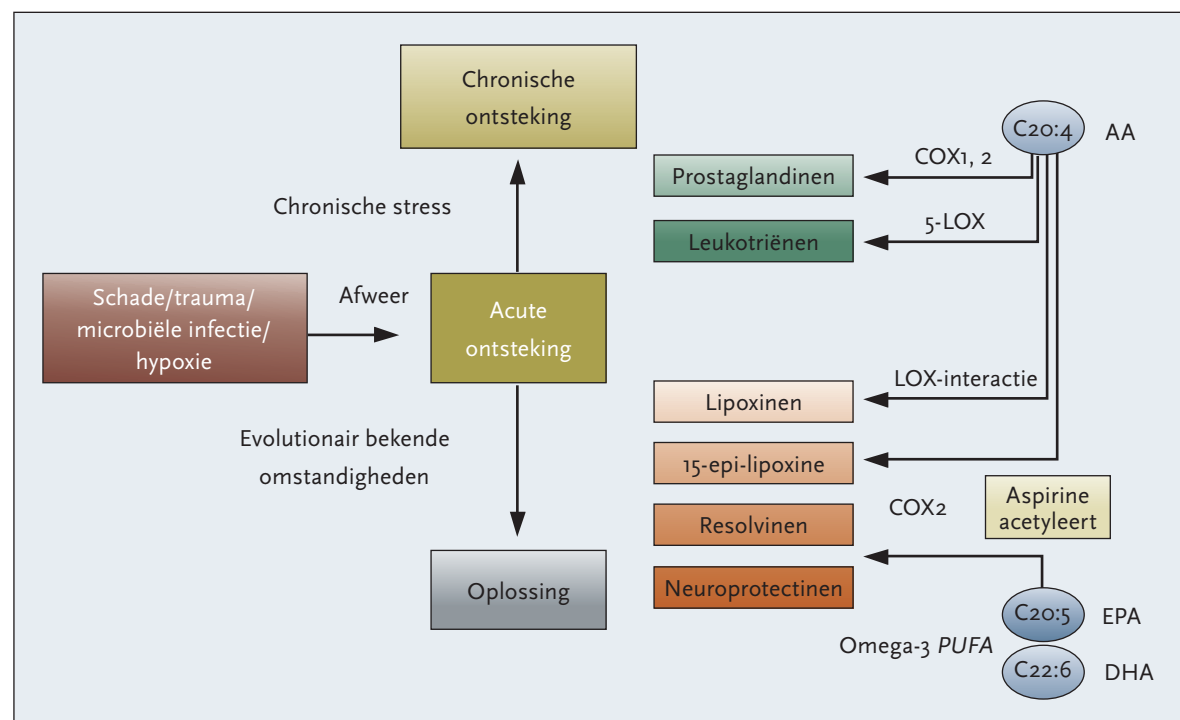
"Nature encourages no looseness, pardons no errors"

Ralph Waldo Emerson

Natuurlijke selectie

Natuurlijke selectie is het proces van het filteren van mogelijkheden waarbij steeds de meest 'fite' en niet de 'mooiste' gekozen wordt. Natuurlijke selectie is geen theorie, maar een praktisch proces dat iedere dag plaatsvindt. Een metaforisch voorbeeld voor evolutionaire natuurlijke selectie: in een vakantiehuis vindt u onbreekbare glazen, stoelen waarop u kunt dansen en bedden zo hard als staal, maar onverslijtbaar. Mooi is het allemaal niet, het is zeker ook niet allemaal aange-naam, maar het is niet stuk te krijgen. >>

Afbeelding 2. Resoleomics; de oplossing van ontstekingen wordt bereikt als de omstandigheden evolutionair bekend zijn. Chronische stress wordt hier beschouwd als de som van onbekende omstandigheden waarin de huidige mens leeft.



Natuurlijke selectie heeft zeker ook gezorgd voor de ontwikkeling van de specifieke ontstekingsreactie bij de moderne mens. Een reactie die, als zij goed afloopt, elke wond heelt, maar gepaard gaat met onaangename neveneffecten (het harde bed in het vakantiehuis). Zuurstoffekort (hypoxie), mechanische of chemische trauma's, maar ook virale en bacteriële belasting lokken een ontstekingsreactie uit die ervoor moet zorgen dat de gastheer/-vrouw ten eerste beschermd wordt tegen infecties (die dodelijk kunnen zijn) en ten tweede moet zorgen voor reparatie van de schade.

De ontstekingsreactie

De eerste fase van een ontsteking behelst de activatie van neutrofielen met cytotoxische activiteit. Deze heeft dan ook als doel om eventuele schadelijke micro-organismen te doden; binnen deze fase bestaat echter de mogelijkheid dat er meer weefsel beschadigd wordt (voor wat hoort wat). Cytotoxische reacties zorgen voor het vrijmaken van stoffen die onaangename pijn veroorzaken, waarbij die pijn wel zorgt voor een verdere bescherming van het aangedane weefsel (voor wat hoort wat). Binnen 12 – 36 uur na aanvang van de ontstekingsreactie verdwijnen de cytotoxische cellen om plaats te maken voor weefsel-reparerende cellen. 'Mag' het lichaam de totale ontstekingsreactie uitvoeren, dan zal dit leiden tot een optimaal herstel van het beschadigde weefsel met als nadeel onaangename gevoelens. Deze optimale reactie behoort bij de wetenschap van 'resoleomics'; het oplossen van schade via een doorgaans onaangenaam reparatieproces!

Resoleomics

Resoleomics is misschien wel de oudste evolutionaire reactie van alle werkingsmechanismen die op dit moment bekend zijn binnen de medische wetenschappen. Zelfs éencelligen kennen een reactie die lijkt op de ontstekingsreactie bij de mens, waarbij resoleomics minstens 500 miljoen jaar oud moet zijn. Resoleomics wordt uitgevoerd door een serie genen die behouden is gebleven gedurende die laatste 500 miljoen jaar; een voorbeeld van absolute natuurlijke selectie. De reactie bestaat uit een totaal van drie fasen die universeel (dus evolutionair) zijn doorgegeven aan alle mensen:

1. Acute ontstekingsreactie: geïnitieerd door de productie van leukotriënen B₄ (afbeelding 2). LtB₄ activeren neutrofielen-migratie richting wondgebied om sepsis te bestrijden. Pijn, warmte, zwelling en roodheid begeleiden deze eerste fase en zijn onaangename neveneffecten van een evolutionair bepaalde beschermingsreactie.
2. Plateau-fase: waarbij prostaglandine-E₂-productie de verdere LtB₄-productie remt (afbeelding 2). Neutrofielen worden niet verder afgeroepen en worden zelfs langzaam geremd. Monocyten en macrofagen infiltreren de wond om necrotisch weefsel cytostatisch te fagocyteren. De pijn vermindert daarbij iets en een minimale beweging wordt toegelaten.
3. Ontstekingseinde: waarbij de switch van eicosanoiden (PGE₂ heeft van LtB₄ gewonnen) leidt tot de productie van lipoxinen die de ontstekingsreactie stoppen en weefselreparerende processen activeren (de evolutie heeft gezegevierd).

Deze optimale reactie is ontstaan binnen een evolutionaire periode waarin door een bepaalde bewegingsintensiteit (metabole uitputting), kortdurende pro-inflammatoire situaties en voedingsgewoonten een preconditionie voor wondgenezing plaatsvond. Dit betekent dat het lichaam via milde stress-reacties getraind werd voor het overleven van ernstige stress zoals bacteriële infecties of verwondingen. De voeding was rijk aan salicylzuur (vooral aanwezig in knolgewassen), essentiële vetzuren zoals linolzuur en linoleenzuur (in de juiste verhouding), maar ook arachidonzuur in orgaanvlees en eieren en DHA en EPA in vis waren rijkelijk aanwezig. Daarnaast werd voldoende vitamine D aangemaakt door de ruime blootstelling aan zonlicht. Kortom, allemaal factoren die de voor resoleomics, zo belangrijke switch van eicosanoiden (einde ontsteking) konden laten plaatsvinden (afbeelding 2).

De inmiddels beroemde uitspraak van Frits Muskiet (Muskiet 2007) is ook hier weer stelselmatig te verdedigen; "We zijn wat we eten, maar om weer te worden wat we waren, moeten we eten wat we aten". Echter, evolutie is niet alleen bepaald door voeding. Ook beweging, sociale interactie (safety and security), een bepaalde hoeveelheid aan 'viezigheid' en noodzaak tot reproductie (zowel directe als indirecte reproductie, respectievelijk het krijgen van kinderen en het zorgen voor kleinkinderen, neefjes, nichtjes, enz.) hebben de mens gevormd tot de huidige, zeer adaptieve homo sapiens. Maar, ook al adapteert de huidige mens sneller dan wetenschappers ooit dachten, de snelheid van verandering die de laatste vijftig jaar heeft plaatsgevonden maakt ieder mens gevoelig voor ziekte.

"Systemische onrust beïnvloedt reparatieprocessen negatief waardoor de ontstekingsreactie niet meer fysiologisch verloopt"

Locale ontstekingsreacties worden beïnvloed door centrale stress-assen zoals de sympaticus (noradrenaline) en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (cortisol). Normaliter zorgen deze assen voor optimalisering van de locale ontstekingsreactie. Na initiatie van de reactie wordt een groot aantal stoffen geproduceerd die de centrale organen informeren over de al dan niet goede afloop van de reactie. Positieve feedback betekent hier dat de reactie optimaal (zoals de evolutie dat heeft bepaald) verloopt en dat de assen uitgeschakeld kunnen worden. Resoleomics kunnen dan verder hun werk doen en de ontstekingsreactie precies zo lang laten duren als noodzakelijk is. Resoleomics worden gestoord als de assen door wat voor oorzaak dan ook actief blijven; en dat is precies wat er gebeurt onder omstandigheden die niet of nauwelijks een evolutionaire oorsprong hebben. Te weinig beweging, overmaat aan voeding, te vaak eten, misbruik van mobiele telefoon en vele andere nieuwe stressoren (waaronder overmatig medicijngebruik, alcoholmisbruik, roken, individualisme) zorgen voor een continue activatie van de genoemde stress-assen. De onrust die daardoor systemisch ontstaat is evolutionair nieuw; de evolutie heeft duidelijk gekozen vóór stress-as-rust en tegen

"De ontstekingsreactie komt niet tot een einde omdat centrale stress-assen continue actief zijn"

stress-as-onrust. De systemische onrust beïnvloedt vervolgens reparatieprocessen op cellulair niveau (waaronder resoleomics) op een negatieve manier, waardoor de ontstekingsreactie niet meer fysiologisch afloopt; nu lijkt die reactie fout, maar niets is minder waar. De reactie zou prima kunnen aflopen als centraal geen alarmsituatie (onrust) aanwezig zou zijn. Met andere woorden: om de ontstekingsreactie normaal te laten verlopen moet er meer bewegen worden, zou men minder vaak en anders moeten eten en kan een groot sociaal netwerk bevorderend werken. Nog anders gezegd:

"Om weer te ontsteken zoals we ontstoken, moeten we weer worden wat we waren, eten wat we aten en bewegen zoals we bewogen"

Samenvatting en conclusie

Resoleomics is de fysiologische reactie op (mogelijke) schade van het menselijk lichaam, waaronder wondheling, microbiële indringers en situaties van zuurstofarmoede (o.a. trombose). De fysiologische reactie bestaat uit een primaire ontstekingsreactie die ervoor zorgt dat bepaalde stoffen geproduceerd worden die dan weer de productie van andere zogenaamde stop-substanties initiëren. Wondheling en microbiële indringers behoren tot de oudste 'medische' problemen van de homo sapiens; problemen die al lang opgelost zijn door het proces van natuurlijke selectie gedurende de menselijke evolutie. Resoleomics is een universeel proces dat ingeslepen is op genetisch en epigenetisch niveau. Resoleomics-genen en genactiviteit hebben zich ontwikkeld gedurende omstandigheden die vandaag de dag totaal afwezig zijn. Bij mensen met chronische ziektebeelden lijkt het alsof de ontstekingsreactie pathologisch afloopt; niets is minder waar. De ontstekingsreactie komt echter niet tot een einde omdat centrale stress-assen door de nieuwe omstandigheden continu actief zijn.

De oplossing ligt in het creëren van centrale rust en daartoe zal de mens in de eerste plaats weer moeten eten wat hij/zij at, bewegen zoals hij/zij bewoog en leven zoals hij/zij leefde. <<