

ZIEK DOOR ONTSTEKING (2b)

# Oorzaken van laaggradige ontsteking (2)

Door: drs. H. de Valk, arts

In deel 1 van de artikelenserie 'Ziek door ontsteking', dat in het april-nummer van dit tijdschrift verscheen, heb ik aangetoond dat laaggradige ontsteking een belangrijke oorzaak is voor veel aandoeningen. Deel 2 van de serie, waarvan de eerste aflevering (2a) in het juni-nummer werd gepubliceerd, is gewijd aan de oorzaken van de ziekmakende laaggradige ontsteking. In deel 2a heb ik globaal het biochemisch proces geschetst en aangeven hoe deze ongunstige biochemie kan ontstaan door fouten in lifestyle en/of voeding. Wat betreft de oorzaken van laaggradige ontsteking werden negen categorieën genoemd, waarvan er vier nader werden behandeld. In deel 2b, dat u thans leest, worden de vijf overige oorzakelijke categorieën besproken.

De behandeling van laaggradige ontsteking komt in deel 3 van de artikelenserie aan bod.

## Oorzaken van laaggradige ontsteking

Zoals in deel 2a vermeld zijn er negen typen oorzaken van laaggradige ontsteking. Reeds besproken in deel 2a zijn:

1. Metabool syndroom;
2. Stress;
3. Voedingstekorten;
4. Overmaat aan omega-6 vetzuren.

De andere 5 categorieën volgen hieronder.

5

### Voedselallergieën

Allergische reacties leiden tot inflammatie. Bij allergie komt een diversiteit aan pro-inflammatoire cytokinen vrij.

Er zijn 4 typen allergie:

- *Allergie type 1: het directe type allergie, door middel van o.a. IgE*  
IgE (immunoglobuline type E) bindt aan mestcellen, er ontstaan mestcel-cytokinen en mestcel-eicosanoiden, en dus chronische allergische



ontsteking. Een en ander leidt tot activering van basofiele granulocyten en eosinofiele granulocyten, met vrijkomen van pro-inflammatoire eicosanoïden en zuurstofradicalen [ref. 1a, 2, 3].

In het kort: allergie type 1 geeft via mestcel-activering pro-inflammatoire cytokinen, hetgeen ontstekingen veroorzaakt.

- *Allergie type 2: het cytotoxische of cytolytische type allergie*

Dit is grotendeels geneesmiddelen-allergie. Via activering van complementsysteem en fagocytose ontstaat een cytotoxische ontstekingsreactie.

- *Allergie type 3: het immuuncomplex type allergie, door middel van o.a. IgG*  
Allergeen-antistofcomplexen slaan neer in weefsels, waarna neutrofiële granulocyten worden aangetrokken die door middel van lysosomale enzymen en zuurstofradicalen beschadigingen kunnen veroorzaken van bloedvaten, nieren en kraakbeen. Bovendien kan urticaria (netelroos) hiervan het gevolg zijn [ref. 1b].

- *Allergie type 4: het cellulaire, vertraagde type allergie; lokale reactie*  
Contactallergeen zet huid en afweercellen aan tot productie van pro-inflammatoire cytokinen met als gevolg roodheid, zwelling, jeuk en ontsteking.

Alle vier typen allergie leiden dus tot een ontstekingsreactie.

De grootte van de rol van allergie type 2 en 3, waarbij het complementsysteem en IgG een rol spelen, is wetenschappelijk gezien nog niet geheel duidelijk. De praktijk van alledag wijst echter uit dat er nogal wat patiënten zijn met een chronisch inflammatoire aandoening bij wie allergie type 1 niet de verklaring biedt, maar bij wie de klachten door weglaten van voedselallergenen toch aanzienlijk afnemen. De kans bestaat dat we hier te maken hebben met een sterk onderschat belang van type 3 allergie.

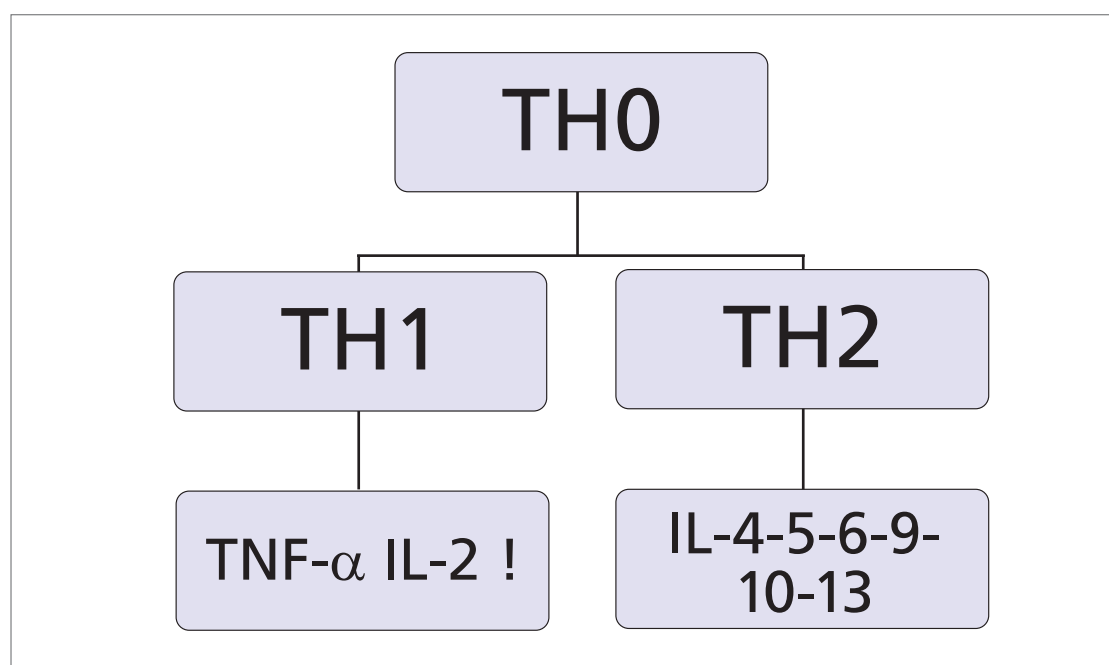
Bij inflammatoire aandoeningen, onverklaarde klachten en bij verhoging van biochemische ontstekingsparameters kan een voedsel screening op allergie zinvol zijn.

### Darmproblemen

Darmproblemen kunnen pro-inflammatoire effecten hebben.

Dat de darm een essentiële rol speelt in het immuunsysteem is geheel boven iedere twijfel verheven. Een belangrijk deel van het lymfoïde weefsel zit in de darmwand, het zogenoemde GALT (Gut Associated Lymfoïd Tissue). Daarmee is het GALT een belangrijke producent van de 'regulatiecellen' Th1 en Th2. In wisselwerking met darminhoud, darmbacteriën, wormen en parasieten ontstaat als het goed is een evenwicht tussen deze twee typen cellen. Bij een overmaat aan Th1-cellen ontstaat de neiging tot ontsteking, bij een overmaat aan Th2-cellen ontstaat de neiging

**FIGUUR 1:**  
Overactiviteit van TH1 leidt tot productie van inflammatoire cytokinen.



tot allergie door afgifte van cytokinen (zie FIGUUR 1 en TABEL 1). Deze allergie kan daarna ook weer aanleiding geven tot ontsteking. Het is wel van belang dit verschil in mechanisme dat tot allergene ontsteking leidt te beseffen, omdat het voor de oorzakelijke behandeling verschil maakt.

Th1-cellen ontwikkelen zich door infecties, met name door infecties met bacteriën, virussen en protozoa. Dit ondersteunt de hygiënehypothese met betrekking tot de toename van allergieën. Volgens deze hypothese ontstaat door overdreven hygiëne, waaronder ook het gebruik van antibiotica valt, onvoldoende stimulering van Th1-cellen en een relatieve overmaat aan Th2-cellen, met als gevolg een neiging tot allergie. Th2-cellen ontwikkelen zich door worminfecties en *Giardia lamblia*-infecties <sup>[ref. 3]</sup>. *Lactobacillus casei* en *Lactobacillus rhamnosus* stimuleren de Th2-cellen <sup>[ref. 3]</sup> en kunnen dus een bijdrage leveren bij de therapie van ontstekingen, maar niet bij de therapie van allergie, behalve dan indien een infectie een allergie veroorzaakt, denk aan schimmels.

Darmklachten verdienen dus altijd de aandacht. Bij onverklaarde ontstekingen of overgevoelheidsreacties is een analyse van de ontlasting op darmflora, schimmels, wormen en parasieten aan te bevelen. Een vervuilde darm is ongezond, vergiftigt het lichaam en ontregelt het immuunsysteem, met als gevolg ontstekingsneiging of allergie.

### — Verzuring, verslacking —

Verzuring kan een medeoorzaak zijn van ontstekingsprocessen. In-vitro onderzoek laat zien dat in een zuur milieu de TNF $\alpha$ -productie van osteoclasten (botafbrekende cellen) toeneemt, waardoor botresorptie ontstaat. Dit is onafhankelijk van andere invloeden <sup>[ref. 4]</sup>. TNF $\alpha$  is pro-inflammatoir. Dit onderzoek suggereert zeer sterk dat verzuring van het interstitium leidt tot ontsteking en botresorptie (botresorptie wordt bij verzuring overigens nog versterkt doordat een hoge zuurgraad van de urine, die rechtstreeks in verband staat met de zuurgraad van het interstitium, het parathormoon (bij schildklierhormoon) verhoogt, met als gevolg demineralisatie van het bot).

Onder invloed van verzuring ontstaat ook 'verslacking' in de lichaamsweefsels, dat wil

	TH1	TH2	Allergie	Ontsteking
IL-2	++			++
IFN- $\gamma$	++		-	++
TNF- $\alpha$	++	+		++
IL-3	+	+	+	+/-
IL-13	+	+		--
IL-4	-	+	+	
IL-5	-	++	+	
IL-6	-	++	+/-	+/-
IL-9	-	++	++	
IL-10	-	+		--

**TABEL 1: Th1-overactiviteit leidt direct tot ontsteking, Th2-overactiviteit leidt tot allergie en ontsteking.**

zeggen, er slaan allerlei zouten neer. We zien dit soms op een röntgenfoto terug in de vorm van verkalkingen. Dan betreft het meestal calciumzouten. Er zijn tal van andere chemische verbindingen denkbaar die ook kunnen neerslaan in het interstitium. Dit betreft dan fase 3 van Reckeweg, de fase na de ontstekingsfase.

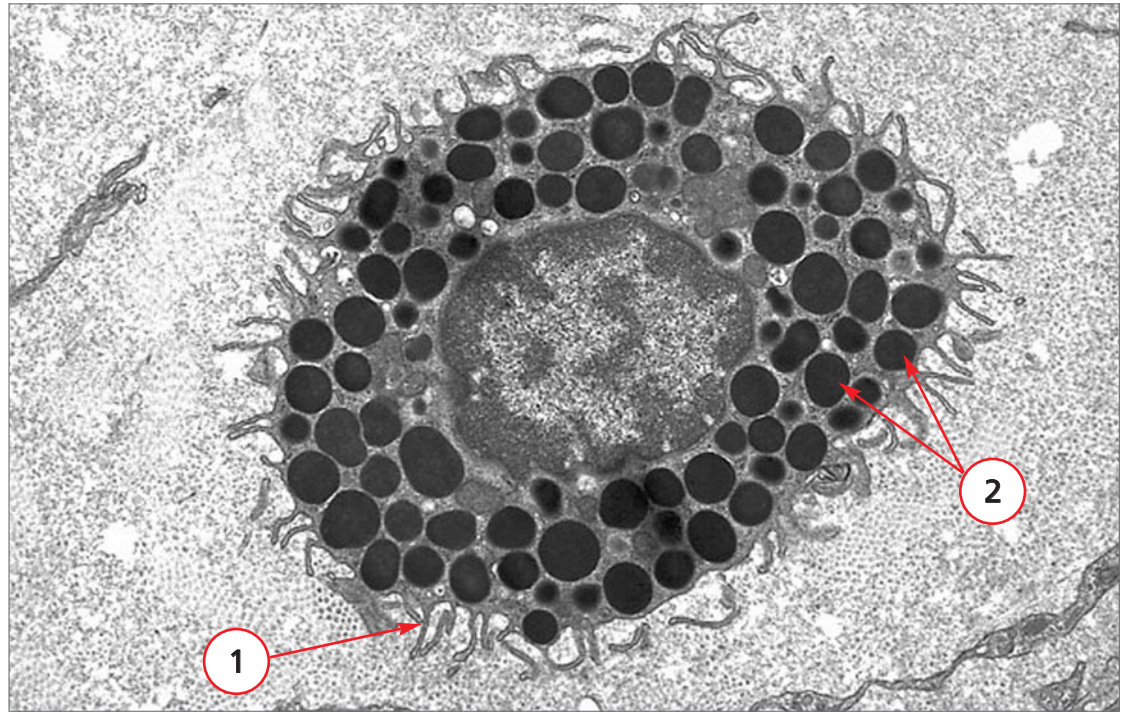
### *Homotoxicoseleer van Reckeweg*

Reckeweg zag ziekte als een gevolg van vervuiling van het lichaam. Hij verdeelde de ziekteontwikkeling in zes fasen. De eerste fase is de excretiefase, waarin het lichaam zich probeert te ontdoen van zijn toxinen. De tweede fase is de ontstekingsfase. Ook Reckeweg zag namelijk het belang van ontsteking. Dat belang is dat bij tekortschietende excretie van toxinen het lichaam de afweer mobiliseert om zich alsnog van de toxinen te ontdoen. In zijn ogen was de functie van ontsteking duidelijk: het opruimen van toxinen die niet direct uitgescheiden kunnen worden. Hier blijkt het immuunsysteem dus een opruim/ontgiftingsdienst.

De derde fase is volgens Reckeweg de verslakkingsfase. Ondanks excretie en activering van het immuunsysteem blijven stoffen achter in het interstitium. Ongewenste zouten en andere chemische verbindingen gaan zich stapelen. Dit leidt tot nierstenen, galstenen, artritis, verstijving etc. met bijbehorende pijn en ontsteking, want in fase 3 heeft de ontstekingsreactie vaak een meer chronisch karakter.

Tot en met fase 3 is het proces nog in principe reversibel. Daarna ontstaan bij progressie fase 4, 5 en 6, waarin degeneratie optreedt.

Microscopische opname van een mestcel: mestcel plasmamembraan met Fc-receptoren waaraan IgE-antilichamen worden gebonden (1); mestcelgranulen bevatten o.a. heparine en histamine (2).



In het kader van dit artikel zal hier verder niet op worden ingegaan.

Conclusie: verzuring leidt tot ontsteking en, als men niet succesvol ingrijpt, een ziektefase later tot 'verslacking'. Een ideale behandeling van ontsteking gaat indien nodig gepaard met een detoxificatie-therapie.

**8 Infecties**  
Een infectie kan zowel lokaal als systemisch ontstekingsprocessen aanjagen. In deel 1 van deze artikelenserie <sup>[ref. 5]</sup> zijn al onderzoeken beschreven waarbij in het kader van atherosclerose werd aangetoond dat een lokale verhoging van pro-inflammatoire cytokinen in weefselculturen leidt tot verhoogde lokale

aanmaak van CRP (een eiwit dat bij ontsteking is verhoogd). Tevens werd vermeld dat CRP de bloedstolling verhoogt (systemisch) en daarmee de kans op vasculaire incidenten. Daarnaast bleek al dat parodontitis de kans op CVA (cerebrovasculair accident ofwel beroerte) doet toenemen, een systemisch effect.

Cytokinen hebben door hun zeer korte halfwaardetijd (enkele minuten) grotendeels een lokaal effect, maar zijn zo specifiek dat ze zelfs bij zeer lage concentraties in theorie een systemisch effect kunnen veroorzaken. Zo stimuleert IL-6 de lever tot aanmaak van CRP.

De acute-fase eiwitten CRP en fibrinogeen hebben een systemische werking. Bij een lokaal ontstekingsproces worden (via IL-6) CRP en fibrinogeen verhoogd en ontstaat een

## Tarwevezels tijdens zwangerschap: minder kans op borstkanker bij nageslacht

Een onderzoek bij ratten liet zien dat gebruik van tarwevezels bevattend voer tijdens de dracht de ontwikkeling van borstkanker bij het nageslacht verminderde. Het betrof een vorm van borstkanker die chemisch werd geïnduceerd door aan de dochters de stof DMBA toe te dienen toen ze 50 dagen oud waren. Het onderzoek duidt er op dat de kankerreductie te danken was aan een verbetering van DNA-reparatiemechanismen

die tot stand was gekomen onder invloed van de maternale vezelconsumptie waar de dieren in de baarmoeder mee te maken hadden gehad.

(E.d.B.)

(International Journal of Cancer 119(10):2279-2286, 15 nov. 2006)

systemisch verhoogde ontstekingsactiviteit.

Lokale infecties hebben dus systemische effecten en zijn om die reden bij preventie en behandeling van ziekte van belang. Een chronische wortelontsteking aan een kies kan hierdoor bijvoorbeeld een belasting voor de gezondheid zijn.

### Leeftijd

Bij het ouder worden neemt de ontstekingsactiviteit geleidelijk toe, zoals blijkt uit hogere spiegels van inflammatoire cytokinen, waaronder IL-6 en TNF $\alpha$ . Dit is niet zonder gevolgen.

### Insulinegevoeligheid

De insulinegevoeligheid is positief gerelateerd aan (gezond) oud worden, maar neemt af bij inflammatie <sup>[ref. 5]</sup>. De verhoogde inflammatie verklaart de met het ouder worden gepaard gaande ongunstige afname van de insulinegevoeligheid.

### Testosteronspiegel

Een hoog testosterongehalte is bij mannen (en vrouwen?) geassocieerd met hogere vitaliteit. Klinisch onderzoek <sup>[ref. 6]</sup> toonde aan dat inflammatie, vastgelegd als verhoogde spiegels IL-6, CRP, IL-1RA, bij ouderen significant is geassocieerd met slechte fysieke prestatie en spierkracht.

Een hoog inflammatoire toestand verlaagt de spiegel van het anabool werkzame testosteron (en wie weet welke andere hormonen). Een laag inflammatoire toestand gaat gepaard met een hogere bloedspiegel van testosteron <sup>[ref. 7]</sup>. Dit verklaart de met het ouder

worden gepaard gaande ongunstige afname van de testosteronspiegel en de fysieke kracht bij mannen.

Ouder worden veroorzaakt een verhoogde inflammatoire status. De testosteronspiegel en insulinegevoeligheid nemen met het ouder worden daardoor af.

### Samenvatting

Ontsteking maakt ziek. Er zijn meerdere oorzaken voor ontsteking. Oorzakelijke behandeling/preventie is mogelijk als de oorzaken bekend zijn. Optimale behandeling is altijd oorzakelijk, maar ook zonder de oorzaken helemaal te kennen is goede preventie en behandeling mogelijk doordat het steeds draait om dezelfde biochemische effecten.

Over behandeling schrijf ik in deel 3 van deze artikelenserie. Deel 3 kunt u lezen in de volgende uitgave van dit tijdschrift.

### Referenties

1. Benner R et al (ed.): *'Medische immunologie (2e druk)'*; a: 405-406, b: 410, Elsevier, Maarssen, 2003. ISBN 90 352 2421 3.
2. Tetlow LC, Woolley DE: *'Effect of histamine on the production of matrix metalloproteinases-1, -3, -8 and -13, and TNF $\alpha$  and PGE(2) by human articular chondrocytes and synovial fibroblasts in vitro: a comparative study'*; *Virchows Arch.* 445(5):485-490, nov. 2004.
3. Van As S: *'Darmklachten: de epidemie van parasitaire infecties'*; Pica, Huizen, 2005. ISBN 90 77671 03 X.
4. Woolley DE, Tetlow LC: *'Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion'*; *Arthritis Res.* 2(1):65-74, 2000.
5. De Valk HB: *'Laaggradige ontsteking oorzakelijke factor bij veel ziektebeelden'*; *TvOG* 22(2):9-17, april 2007.
6. Cesari M et al: *'Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study'*; *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 59(3):242-248, maart 2004.
7. Maggio M et al: *'The relationship between testosterone and molecular markers of inflammation in older men'*; *J. Endocrinol. Invest.* 28(11 Suppl Proceedings):116-119, 2005.

## Minder ADHD-symptomen dankzij meervoudig onverzadigde vetzuren

Bij een placebogecontroleerd dubbelblind interventie-onderzoek onder Australische kinderen van 7-12 jaar met ADHD-symptomatologie bleek suppletie met meervoudig onverzadigde vetzuren in een significante reductie van uiteenlopende klachten te resulteren. Op basis van de Conners Parent Rating Scales werd onder meer een vermindering van aandachtsproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit geconstateerd. Het supple-

ment bevatte vetzuren uit zowel de omega-3 als de omega-6 groep. Bij de omega-3 vetzuren was sprake van een hoge EPA/DHA-verhouding.

(E.d.B.)

*(Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, in press; presentatie door Sinn N et al tijdens International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids Conference in Cairns, Australië, juli 2006; abstracts op [www.unisa.net.unisa.edu.au](http://www.unisa.net.unisa.edu.au))*