

Deel 1 Het endorfine herstelplan



Het endorfinesysteem en ADHD

Na het DNA- en RNA-onderzoek behoren de artikelen over endorfine tot de meest geciteerde onderzoeken van de laatste vier decennia. Candace Pert, de Amerikaanse onderzoekster die in 1973 de endorfine receptor ontdekte, noemt endorfine de 'meestermolecule' in navolging van de talrijke functies van deze stof. Desondanks reikt de gemiddelde kennis bij de leek en de zorgverlener weinig verder dan het roesverwekkend en pijnstillend effect van dit eiwit.

Endorfine vervult een centrale rol in de immuunmodulatie,¹ vruchtbaarheid,² thermoregulatie,³ darmperistaltiek,⁴ zichtvermogen,⁵ anti-aging^[6] en het opruimen van superoxides.⁷ Het werkt als een natuurlijke pijnstillert,⁸ maagzuurremmer,⁹ bloeddrukverlager^[10] en antidepressivum.¹¹ Endorfine is het snelst werkende antistresshormoon.¹² Het legt in minder dan 10 seconden de stresshormonen stil, in tegenstelling tot cortisol die hier 30 tot 60 minuten over doet.¹³ Endorfine is betrokken bij meerdere herstelfuncties. Het werkt onder meer als een neurotrofine,¹⁴ een stof die de overleving, het herstel en de functie van neuronen moduleert. Endorfine beschermt de huid tegen zonnestralen,¹⁵ herstelt het DNA^[16] en zorgt voor de wondheling.¹⁷ Zo zorgt endorfine bij salamanders dat hun staart weer aangroeit na verlies.¹⁸

De reden waarom het endorfinesysteem zoveel verschillende functies heeft, is vanwege zijn betrokkenheid in de modulatie van andere eiwitten. Modulatie is te zien als: 'Het aansturen van de afgifte en gevoeligheid van andere signaalstoffen en genen'. Endorfine maakt deel uit van een

centraal opioïde modulatiesysteem dat we hier het endorfinesysteem noemen. Deze centrale modulatie komt tot stand door middel van oligomeren.²⁰ Dit is het assembleren van twee dezelfde receptoren (homodimeren) of van twee verschillende receptoren (heterodimeren) op de celwand.²² Het zijn samenwerkingsverbanden tussen de receptoren van het endorfinesysteem en andere G-eiwitgekoppelde receptoren (GPCR). Hoewel vroeger werd gedacht dat GPCR's uitsluitend als monomeer op de celwand voorkwamen, zijn wetenschappers nu van mening dat de meerderheid van deze receptoren oligomeren vormen. De GPCR familie bevat meer dan duizend leden die betrokken zijn bij de signaalfunctie van neurotransmitters, hormonen, enzymen, antikankerstoffen en andere eiwitten. Een verstoring van het endorfinesysteem ontregelt de signaalfunctie van meerdere GPCR's. Vooral bij de psychische, chronische en degeneratieve aandoeningen kunnen de schijnbaar onsamenhangende comorbiditeiten en andere complexe symptomoclusters verklaard worden door een verstoring van de modulerende rol van het endorfinesysteem. Endorfine is de centrale activator van

Lucas Flamend
orthomoleculair en psychotherapeut
Age Smilde
psychiater
Jan Blaauw
orthomoleculair therapeut

Dit artikel maakt deel uit van een drieluik. In deze aflevering worden begrippen uitgelegd die het werkingsmechanisme van het endorfinesysteem uitlegt en in verband brengt met gezondheid en ziekte.

dopamine.¹⁹ Zodra de gevoeligheid van endorfine afneemt, vermindert ook de afgifte van dopamine. Overstimulatie is de belangrijkste oorzaak van resistentie bij de GPCR's. Resistentie gaat gepaard met een vermindering van het aantal receptoren van een GPCR. Voeding speelt hierin een cruciale rol. Het excessief consumeren van troostvoeding (voedingstoffen met een endorfine-stimulerend effect) zoals exorfinen (opiaten uit gluten, caseïne, soja, spinazie en schimmels), smaakversterkers en suiker, heeft endorfinesistentie tot gevolg.²³ Andere factoren zijn stress, geneesmiddelen (Ritalin®, Perdolan®, morfine, etc.), bepaalde virussen (Epstein-Barrvirus),²¹ nicotine, alcohol, drugs, duursporten^[69] en dwangmatig gedrag (computerspelletjes, gokken, porno). Kort samengevat komt het hierop neer dat een chronische hyperactivatie van endorfine de ongevoeligheid van het endorfinesysteem in de hand werkt. Excessieve stimulatie leidt dus tot problemen met het ervaren van genot. Paul Verhaeghe, professor psychologie verbonden aan de universiteit van Gent schrijft: 'We genieten ons te pletter, maar niemand is tevreden'.

De drie receptoren van het endorfinesysteem

De receptoren die het endorfinesysteem aansturen zijn de MOR, DOR en KOR. De afkorting 'OR' staat voor 'opioïde receptor'. Deze afkorting wordt voorafgegaan door de naamgeving van de specifieke receptor. Endorfine heeft 100 % affiniteit voor de MOR (*mu*) en ongeveer 60 % voor de DOR (*delta*). De KOR's (*kappa*) fungeren als een MOR- en DOR-remmer. We bespreken hier voornamelijk de rol van voeding en dopamine-agonisten. Een van de talrijke functies van de MOR en DOR is het activeren van 'beloningsstoffen' zoals dopamine, serotonine, oxytocine, vasopressine, fenethylamine en noradrenaline. De KOR vermindert de MOR- en DOR-activiteit om op deze manier de opioïde homeostase te herstellen.

Receptoren en epigenetica

De receptoractiviteit omvat drie stadia: de normale activiteit, de hyperactiviteit en de hypoactiviteit. Deze laatste is het

gevolg van het langdurig hyperactiveren van de opioïde receptoren. Hiermee komen we op het domein van de epigenetica. Het humaan genoom omvat ca. 25.000 genen en heeft een dubbele reproductieve werking. Enerzijds het reproduceren van het erfelijk materiaal via het DNA (genetica) en anderzijds het besturen van de reproductie van meer dan 100.000 eiwitten (epigenetica). Genen beschikken ruwweg over twee *data units*. De vaste hardware die we het DNA noemen. Ten tweede de adaptieve 'software' welke betrekking heeft op de werking van de genen en de invloed van de omgevingsfactoren. Ongeveer 0,5 % van de aandoeningen wordt veroorzaakt door fysieke afwijkingen in het DNA-materiaal (mutaties). Het overgrote deel van de aandoeningen heeft echter te maken met epigenetische verstoringen die veroorzaakt worden door ongunstige omgevingsfactoren (bv. voeding). Het afwijkend gedrag wordt – indien het langdurig aanwezig is – opgeslagen in het epigenetisch geheugen. Dit heeft dan tot gevolg dat de volgende generatie genen erft, die hoewel ze er normaal uitzien, abnormaal functioneren. Moeder ratten die uitsluitend werden gevoed met troostvoeding brachten nakomelingen op de wereld die, zodra ze drie maanden waren, 280 % minder endorfine-receptoren (MOR) aanmaakten.²³ Tevens nam de werking van dopamine af met 190 %. Troostvoeding heeft niet alleen een nadelig effect op de werking van neurotransmitters, dit effect wordt doorgegeven aan de volgende generatie. Reeds in 1982 bleek uit onderzoek dat het langdurig toedienen van morfine bij dieren ADHD-achtig gedrag veroorzaakte.²⁴ Het verband tussen lichaamsvreemde opiaten en AD(H)D is niet ver weg als men nagaat dat morphiceptin, een exorfine afkomstig van koemelk caseïne, in de hersenen van ratten een even krachtige affiniteit heeft als morfine.²⁵ Bèta-casomorfine-5, een andere caseïne-exorfine is tien keer krachtiger dan een gelijke hoeveelheid morfine.²⁶

De drie stadia van de receptoren

Normale werking Onze genen hebben door de geschiedenis heen een epigenetisch werkgeheugen opgebouwd als reactie op de natuurlijke omgeving en voeding. Deze

werking kan men zien als het epigenetische equilibrium. De genen zullen alles in het werk stellen om dat evenwicht te herstellen.

Hyperwerking Het industrialiseren van de voeding en de veranderende voedingsgewoonten hebben verregaande gevolgen voor de genwerking en hun invloed op de functionaliteit van de receptoren. De moderne mens consumeert vooral troostvoeding. Deze voedingsstoffen veroorzaken in de eerste fase een hyperactivatie van de MOR en DOR van het endorfinesysteem met een dopaminetoeename tot gevolg. Deze toestand ervaart men als prettig, waardoor de kans bestaat dat men alsmat meer troostvoeding consumeert.

Hypowerking Blijft deze hyper-toestand langdurig aanhouden, verminderen de genen het aantal receptoren (*downregulatie*) en/of neemt de gevoeligheid van de receptoren af (*desensitisatie*). Op deze manier proberen de genen het evenwicht van deze signaleiwitten in de cellen te herstellen. Het gevolg is echter dat de gevoeligheid van endorfine, dopamine en insuline afneemt.

AD(H)D en het endorfinesysteem

Insuline De hersenen zijn voor hun energievoorziening grotendeels afhankelijk van de aanvoer van glucose. Volwassenen met AD(H)D hebben 8 % minder glucoseopname in de prefrontale cortex dan de controlegroep, wat gezien kan worden als een beginnende insulineresistentie.²⁷ Dit is een van de complicaties van een endorfine-resistentie.²³

Exorfinen Exorfinen zijn opiaten uit caseïne, gluten, soja, spinazie en schimmels. Ze worden normaal gezien afgebroken door het DPP-IV-enzym, een enzym met meer dan 70 substraten met een belangrijke immunologische en anticarcinogene functie. Bij mensen met een DPP-IV-deficiëntie of bij excessieve consumptie van exorfinhoudende voedingsmiddelen, kan een exorfineopstapeling ontstaan. Exorfinen passeren de darmwand^[35] en vinden hun weg naar de hersenstam,³⁶ een gebied dat een grote rol speelt in de aanmaak van dopamine en in stressverwerking. Exorfinen activeren de endorfine- en de dopaminereceptoren.^{64,65,66}

Het verband tussen voeding en AD(H)

... are unknown
... involved, as conc
... identical than fraterna
... of ADHD children
... parents are more likely
... adoptive parents (Sm
... we long sus

D werd reeds in 1993 aangetoond in een placebogecontroleerde dubbelblinde studie. Hieruit bleek dat het weglaten van tarwe en zuivel – twee leveranciers van exorfinen – de AD(H)D problematiek aanzienlijk verbeterde.²⁸ De MOR en DOR activeren de dopamine-D2-receptoren.³² Bij muizen blijkt dat een DOR downregulatie impulsiviteit veroorzaakt.²⁹ Caseïne- en soja-exorfinen activeren voornamelijk de MOR,³³ glutenexorfinen hebben een voorkeur voor de DOR.³⁴ Nochtans is de MOR- en DOR-hyperactie door exorfinen niet de enige verklaring voor de AD(H)D-problematiek. Een aantal van deze voedingsopiaten zijn antagonisten. Bèta-casomorfine-7 (caseïne) is een serotonine-antagonist,³⁷ exorfine B5³⁸ (gluten) is een dopamine-antagonist en exorfine C³⁹ (gluten) is een endorfine-antagonist. Patiënten met een serotonine-antagonist uit zuivel zullen amper gebaat zijn met een SSRI-antidepressivum. Daarentegen zullen mensen met AD(H)D zullen weinig baat hebben bij het gebruik van Ritalin® als ze een hoge exorfine-B5-belasting (gluten) hebben. De aanwezigheid van exorfinen kan men nagaan via een gespecialiseerd urineonderzoek, dat later in een ander deel aan de orde zal komen.

KOR-problematiek De MOR- en DOR-activiteit worden geremd door de KOR.⁴⁰ Hiermee wordt de activiteit van deze receptoren genormaliseerd. De KOR zijn dus een eerstelijnsmechanisme⁴¹ om te voorkomen dat er een MOR- en DOR-hyperwerking optreedt.

1. Hyperwerking van de KOR

De KOR vormt een heteromeer met de glutamaat-NMDA-receptor.⁴² NMDA is een dopamine-antagonist.⁴³ Ritalin® en exorfinen veroorzaken hyperactivatie van de MOR en DOR,⁴⁴ dat op zijn beurt de KOR/NMDA-route activeert.⁴⁵ Dit zou kunnen verklaren waarom Ritalin® na gemiddeld twee jaar is uitgewerkt.⁴⁶ Het ontwennen van opiaten (incl. exorfinen),⁴⁷ roken,⁴⁸ alcohol⁴⁹ en

drugs⁵⁰ heeft een forse toename van de KOR/NMDA-activiteit met onrust en prikkelbaarheid tot gevolg. Een lichte glutamaat-NMDA-remmer zoals N-acetylcysteïne (NAC) en magnesium kan hierbij rust en stabiliteit geven.⁵¹ ATP is heel efficiënt in het verminderen van de NMDA-activiteit,⁵² wat verklaart waarom sport (toename van de spiercellen die ATP produceren) gunstig is in de behandeling van stressstoornissen, depressie en verslavingen. Het belang van NMDA-antagonisten wordt duidelijk in een onderzoek van Zarate CA Jr. Hierbij werd ketamine gebruikt, een sterke NMDA-antagonist. Uit dit onderzoek bleek dat 79 % van deelnemers depressie-vrij was na veertig minuten en dit voor een periode van drie dagen.⁵³ De toename van de KOR-activiteit kan chronische en neuropatische pijn,⁵⁴ oorsuizen,⁵⁵ anhedonie,⁵⁶ depressie⁵⁶ en epilepsie⁵⁷ tot gevolg hebben.

2. Hypowerking van de KOR

Langdurige hyperactivatie van de KOR heeft een vermindering van de gevoeligheid en/of het aantal KOR tot gevolg.⁵⁸ Hierdoor kunnen de MOR en DOR niet meer geremd worden en staat de weg open voor een epigenetische downregulatie van deze twee receptoren. Een complicatie die onder meer optreedt bij langdurige blootstelling aan opiaten (bv. exorfinen) en het gebruik van dopamine-agonisten, alcohol en drugs. Downregulatie en desensitisatie van de KOR komen voor bij ziektebeelden zoals bipolaire stoornis,⁵³ therapieresistente depressie,⁶⁸ CVS, fibromyalgie⁶⁷ en chronische pijn.⁵⁹ Uit onderzoek blijkt dat deze toestand zich ook voordoet bij het syndroom van Gilles de la Tourette,⁶⁰ chronische jeuk⁶¹ en osteoporose.⁶² Hoewel het op het eerste zicht contradictorisch lijkt, is het gebruik van natuurlijke NMDA-antagonisten aangewezen om niet alleen de activiteit van de MOR

en de DOR te herstellen, maar ook van de KOR.⁶³

Reguliere en complementaire AD(H)D-behandeling

In relatie tot bovenstaande beschrijft psychiater Age Smilde hier in het kort zijn ervaring in de praktijk. Dextroamfetamine en methylfenidaat (Ritalin®) zijn dopamine-agonisten. Als symptoombestrijders kunnen ze in de praktijk voor enige tijd effectief zijn bij de behandeling van AD(H)D (*). Dextroamfetamine en methylfenidaat kunnen worden ingezet in de eerste fase van de symptomatische behandeling bij patiënten, die moeite hebben met het volgen van een dieet. Na de eerste fase en zeker bij patiënten, die een anamnese hebben met intoleranties/allergieën of auto-immuunaandoeningen, lijkt een op de constitutie gerichte behandeling meer geïndiceerd. Een op de constitutie gerichte behandeling houdt globaal in het reduceren van de exorfinebelasting door een dieet en toediening van voedingssupplementen (o.a. DPP-IV-enzym). Om behandelresultaat te zien is gemiddeld meer tijd nodig dan met symptoombestrijders (medicatie) en de effecten bij volwassenen zijn eerst subtiel. Dit vergt wel enige uitleg aan de patiënt. Wel hebben veel patiënten in het begin al minder onrustige darmen. Daarna treedt vaak een verbetering op van de hele constitutie. ☞

REFERENTIES

<http://www.ata.nl/ata-14-1/endorfine-herstelplan>