Belgische Nationale Jury
voor Osteopathie

BINDWEEFSEL EN HET BASISBIOREGULATIESYSTEEM ALS AANGRIJPINGSPUNT VOOR DE OSTEOPATISCHE BEHANDELING

Thesis voorgedragen ter verkrijging
van de titel gediplomeerde in de osteopathie (D.O.)

Auteur: Robert Karel Muts,
College W.G. Sutherland,
Antwerpen, lichting 1993.

Promotor: M. Girardin D.O.

Zittijd: juli 1994.

Inhoud

Voorwoord

Stellingen

1. Inleiding 1

1.1 Inleiding 1
1.1.1 Geschiedenis 3
1.1.2 Schets van deze thesis 4
1.2 Osteopathie 7
1.2.1 Geschiedenis van de osteopathie 7
1.2.2 Werking van de osteopathie 7
1.2.3 Osteopathische behandeling 9

2. Celleer 10

2.1 Inleiding 10
2.2 Bouw van de cel 11
2.2.1 Celmembraan 11
2.2.2 Cytoplasma 13
2.2.3 Organellen 17
2.2.4 Nucleus 25
2.3 Structuur van de celmembraan 29
2.3.1 Lipid-bilayer-model 29
2.3.2 Membraanproteïnen 33
2.3.3 Membraanpolysacchariden 35
2.4 Celmembraanverbindingen 37
2.4.1 Desmosoom 38
2.4.2 Tight junction 38
2.4.3 Adherens junction 39
2.4.4 Gap junction 40
2.5 Signaaltransductie 41
2.5.1 Signaaltransportmechanismen 41
2.5.2 Regulering van de signaaltransductie 46
2.5.3 Stoornissen in signaaltransductie 46
2.6 Celantwoord 48
2.6.1 Regulatiesystemen 48
2.6.2 Classificatie van overdrachtsstoffen 51
2.6.3 Overeenkomsten tussen overdrachtsstoffen 52
2.6.4 Steroïdhormonenactie 53
2.6.5 Peptidehormonenactie 55

3. Embryologie 59

3.1 Embryologie van het mesenchym 59
3.1.1 Het extra-embyonale mesoderm 60
3.1.2 Het intra-embryonale mesoderm 64
3.2 Ontwikkeling van het mesoderm 67
3.2.1 Somietenvorming 67
3.2.2 Bloed en bloedvatstelsel 71
3.3 Embryonale kringloopsystemen 74
3.3.1 lichaamskringloop 74
3.3.2 dooierzakkringloop 74
3.3.3 placentakringloop 75
3.3.4 longkringloop 76
3.4 Ontwikkeling van de placenta 77
3.4.1 Villeuze en chorio-allantoïde ontwikkeling 78
3.4.2 Placentabarrière 81
3.4.3 Uitwisseling in de placenta 81
3.5 Ontwikkeling van het ectoderm 83
3.5.1 Ontwikkeling van zenuwweefsel 83
3.5.2 Ontwikkeling van het perifere zenuwstelsel 86
3.5.3 Segmentale aanleg vegetatieve zenuwstelsel 87
3.5.4 Zenuwstelsel en evolutie 88
3.6 Fylogenese en ontogenese 92
3.6.1 Algemene ontwikkeling 92
3.6.2 Inductie van het mesoderm 95
3.6.3 Celinteractie en genregulatie 97

4. Bindweefsel 99

4.1 Inleiding en algemene opbouw 99
4.2 Grondsubstantie 101
4.2.1 Glycosaminoglycanen 101
4.2.2 Glycoproteïnen 104
4.2.3 Water 105
4.3 Weefselvloeistof 106
4.4 Vezels 109
4.4.1 Collageen 109
4.4.2 Elastine 114
4.5 Cellen 116
4.5.1 Fibroblasten 117
4.5.2 Lipocyten 118
4.5.3 Mastocyten 121
4.5.4 Macrofagen 122
4.5.5 Plasmocyten 124
4.5.6 Leucocyten 125
4.5.7 Ongedifferentieerde mesenchymcellen 129
4.5 8 Chondrocyten 129
4.5.9 Osteocyten 131

4.6 Soorten bindweefsel 134
4.6.1 Losmazig bindweefsel 134
4.6.2 Straf bindweefsel 134
4.6.3 Elastisch bindweefsel 135
4.6.4 Reticulair bindweefsel 135
4.6.5 Mucoïd bindweefsel 136
4.6.6 Vetweefsel 136
4.6.7 Kraakbeen 136
4.6.8 Botweefsel 137
4.7 Fysiologische aspecten van het bindweefsel 139

5. Basisbioregulatiesysteem (BBRS) 141

5.1 Inleiding 141
5.2 Histologie 143
5.2.1 Grondsubstantie 143
5.2 2 Weefselvloeistof 143
5.2.3 Vezels 144
5.2.4 Cellen 144
5.3 Functionele indeling 146
5.3.1 Losmazig bindweefsel 146
5.3.2 Straf bindweefsel 146
5.3.3 Speciaal bindweefsel 146
5.3.4 Steunweefsel 146
5.4 Biochemie 148
5.4.1 Transmitterfunctie 148
5.4.2 Stofwisselingsfunctie 149
5.4.3 Hamsterfunctie 150
5.4.4 Concentratieregeling 151
5.4.5 Afweerfunctie 151
5.4.6 Kiemplaats en ordening 151
5.4.7 Totale functie 152
5.5 Organisatie van het losmazig bindweefsel 155
5.5.1 Ontwikkeling 155
5.5.2 Genetische samenhang 155
5.5.3 Regulatoire functies 157
5.6 Componenten van het BBRS 162
5.6.1 Losmazig bindweefsel 162
5.6.2 Extra-cellulaire vloeistof 162
5.6.3 Capillairen en lymfebanen 167
5.6.4 Neuro-vegetatief eindtraject 172
5.7 De trias in het BBRS 177

6. Verdediging en aanpassing 182

6.1 Verdedigingsmechanismen 182
6.1.1 Passieve verdedigingsmechanismen 182

6.1.2 Actieve verdedigingsmechanismen 183
6.2 Ontstekingsreactie 190
6.2.1 Acute ontstekingsreactie 190
6.2.2 Chronische ontstekingsreactie 202
6.2.3 Granulomateuze ontstekingsreactie 202
6.2.4 Herstel van de ontstekingsreactie 203
6.3 Aanpassing aan stressoren 208
6.3.1 Adaptatiemodel volgens Birkmayer 209
6.3.2 Adaptatiemodel volgens Selye 211
6.3.3 Geïntegreerd adaptatiemodel 213
6.4 Homeostase en cybernetica 216
6.4.1 De homeostase 216
6.4.2 Het principe van het sturen 216
6.4.3 Het werkzame traject 219
6.4.4 Pathologie van de adaptatie 219

7. Reacties in het BBRS 222

7.1 Het BBRS en de ontsteking 222
7.1.1 De eerste a-specifieke afweerreactie 222
7.1.2 Rol van de fibroblasten 226
7.1.3 Vervolg afweerreactie BBRS 229
7.1.4 De specifieke afweerreactie 231
7.2 Stoornissen in het BBRS 235
7.2.1 Vreemd materiaal 236
7.2.2 Haarden 237
7.2.3 A-bacteriële stoorvelden 238
7.2.4 Zware metalen 239
7.2.5 Dysbiosen 239
7.2.6 Iatrogene belasting 241
7.2.7 De factor tijd 242
7.3 Stoorveld 244
7.3.1 Definities stoorvelden 244
7.3.2 Ontstaan van een stoorveld 245
7.3.3 Effecten van een stoorveld 246

8. Betekenis voor de osteopathie 249

8.1 Mobiliteit 250
8.1.1 De fibroblast en de mobiliteit 250
8.1.2 Het BBRS en de mobiliteit 253
8.2 Motiliteit 256
8.1.1 De fibroblast en de motiliteit 256
8.1.2 Het BBRS en de motiliteit 258
8.3 Motriciteit 260
8.4 Diagnostische consequenties 261
8.4.1 De pijn 261

8.4.2 De pathologie 263
8.4.3 De somatische dysfunctie 264
8.4.4 De anamnese 265
8.4.5 De inspectie 267
8.4.6 De palpatie 267
8.5 Therapeutische consequenties 268
8.5.1 Hyperpolarisatie 268
8.5.2 Technieken 271

9. Uittreksel en filosofie 274

9.1 Uittreksel 274
9.1.1 Inleiding 274
9.1.2 Celleer 275
9.1.3 Embryologie 277
9.1.4 Bindweefsel 279
9.1.5 Basisbioregulatiesysteem 282
9.1.6 Verdediging en aanpassing 285
9.1.7 Reacties in het BBRS 289
9.1.9 Betekenis voor de osteopathie 292
9.2 Metafoor van het gebouw 295
9.2.1 De cel 296
9.2.2 De aanvoer 297
9.2.3 De afvoer 298
9.2.4 De reacties 299
9.3 Vooronderstellingen gezondheidszorg 302
9.1.3 Basisbegrippen en definities 302
9.1.4 Beschouwing 308

10. Samenvatting en conclusie 311

10.1 Samenvatting 311
10.2 Conclusie 315
10.3 Suggesties voor verder onderzoek 320

Bibliografie 323

Voorwoord

De medische geschiedenis heeft de afgelopen decennia haar aandachtspunten verplaatst van het niveau van de mens als totaalsysteem naar het orgaanniveau, vervolgens naar het cellulaire niveau en momenteel bevindt zij zich op het electromicroscopisch-biochemisch niveau. In wetenschappelijk opzicht is dit een zeer vruchtbare ontwikkeling en het verruimt onze inzichten in het menselijk functioneren en met name in de de interne interacties van de verschillende niveaus. Het bijkomende nadelig effect is dat de toegenomen specialisatie het inzicht in de interacties van het totaalsysteem uit het oog dreigt te verliezen.

Osteopathie is een vorm van geneeskunde die juist de nadruk legt op het functioneren van de mens als geheel. De uitgebreide kennis van de anatomie, embryologie, fysiologie en de onderlinge relaties tussen organen en weefsels, geven de osteopaat, mede dankzij een ontwikkeld palpatoir vermogen, de mogelijkheid de veelheid aan interacties in het menselijk organisme te interpreteren en te behandelen. De uit de empirie ontstane basisaxioma's dienen echter wetenschappelijk getoetst te kunnen worden. De bestaande verklaringen van het ontstaan van en het effect van de therapie op een somatische dysfunctie beslaan veelal slechts een deelgebied van het totaalsysteem.

In de hedendaagse geneeskunde spreken we over zogenaamde ziekten en syndromen. Bij de (echte) ziekten zijn er bepaalde symptomen, waarbij ook een bepaald pathologisch-anatomisch beeld hoort. Dit is de wetmatigheid, die door Virchow (1859) is vastgelegd, en welke in de reguliere gezondheidszorg nog altijd van kracht is. Bij syndromen hebben we echter in de regel te maken met een reeks van symptomen, zonder duidelijk aanwijsbaar pathologisch-anatomisch substraat.

Deze syndromen zijn in de geneeskundige praktijk later, overigens bij gebrek aan beter, tot ziekte gepromoveerd. Vergelijk hiertoe bijvoorbeeld het syndroom van Menière, dat door artsen en patiënten als ziekte op zichzelf wordt beschouwd. Deze regulatiestoornis, die zich kenmerkt door een trias van symptomen (aanvallen van draaiduizeligheid, misselijkheid en oorsuizen), die voor iedere patiënt anders is, is bijna altijd alleen maar een complex van symptomen.

De osteopathie kan in de regel, dankzij haar interpretatievermogen van de onderlinge relaties in het organisme, wel een individueel gerichte oorzaak van vele syndromen aanwijzen. Tevens betrekt zij de causaliteiten van de actuele organisatie en de actuele functie van het organisme in haar diagnostiek en therapie. Hierdoor ontstaat een brede en respectvolle kijk op het menselijk functioneren en het voorkomen van ziekten en syndromen.

Deze uitgangspunten vormden de basis voor het schrijven van deze thesis, waarbij gezocht is naar een model, waaruit een nieuw paradigma kan ontstaan. Een paradigma waarbinnen zowel de holistische opvattingen uit de osteopathie, als de opvattingen uit de reguliere geneeskunde en uit de wetenschap zijn onder te brengen. Dit model bleek te bestaan in het basisbioregulatiesysteem. Alvorens dit systeem te bestuderen zijn de volgende probleemstellingen en doelstellingen geformuleerd.

Probleemstelling

Vanuit de reguliere geneeskunde kennen we de cellulaire pathologie. Vanuit de osteopathische geschiedenis en de dagelijkse praktijk, weten we dat de osteopathie niet direct aangrijpt op de celfysiologie, maar op het mesenchym. Daarnaast is de osteopathie, zoals meerdere 'natuurlijke' geneeswijzen gericht op het zelfregulerend vermogen van de mens. Is nu de mesodermale input gericht op het zelfregulerend vermogen en heeft dat een genezende werking op de celpathologie?

Het osteopathische handelen als holistische therapie is moeilijk te verklaren vanuit de natuurwetenschappelijke onderzoeken en modellen. Temeer daar de natuurwetenschappelijke benadering van de osteopathie vanuit de anatomie, fysiologie of biochemie een dermate complexiteit vertoont dat de individuele verschillen niet aan universele modellen kunnen beantwoorden.

Tijdens literatuurstudie valt op te merken dat vele verklaringen van het osteopatische handelen toegeschreven worden aan veranderingen van het vegetatieve zenuwstelsel en de daarbij behorende endocrinologische veranderingen. Dit betreft verklaringen van neurogene, vasculaire en mechanische aard. De vraag rijst of deze verklaringen zijn onder te brengen onder één gemeenschappelijke noemer?

Tevens valt op te merken dat er opvallende overeenkomsten bestaan tussen het osteopathische handelen en andere natuurgeneeskundige therapiën, zoals de neuraaltherapie, de homeopathie, de acupunctuur, de Ayur Veda, etc.
De vraag rijst of er een fysiologische samenhang bestaat tussen verschillende natuurgeneeswijzen met betrekking tot de uitwerking op het totale organisme en of er een (schijnbare) tegenstelling bestaat tot de pathologie-gerichte aanpak van de reguliere geneeskunde?

Doelstelling

De thesis heeft tot doel het losmazig bindweefsel als communicatie-systeem tussen ectodermale en entodermale structuren te beschrijven. Dit mesodermale communicatie-systeem omvat de cellulaire, vasculaire en neurogene onderdelen, welke afzonderlijk beschreven worden.

Vanuit deze systemen volgt de doelstelling de cybernetische besturing van het totale organisme te verklaren aan de hand van het basisbioregulatiesysteem, als synthese van haar onderdelen (cellulair, neurogeen en vasculair).

Een derde doelstelling vloeit voort uit de toepassing van de beschreven verklaringen omtrent het basisbioregulatiesysteem op het osteopatische handelen. Vervolgens wordt gezocht naar de praktische en filosofische toepassing van het osteopatisch concept in relatie tot het basisbioregulatiesysteem.

Amsterdam, mei 1994

Rob Muts

Stellingen
behorend bij de thesis

Bindweefsel en het Basisbioregulatiesysteem als aangrijpingspunt voor de Osteopatische behandeling

1. Het lichaam bezit een zelfregulerend vermogen dat, als fylogenetisch oud systeem, ligt besloten in het minst gedifferentieerde weefsel.

2. Het osteopatisch concept beslaat zowel het totaalsysteem van het menselijk functioneren, als de functie van het mesodermale weefsel.

3. Het basisbioregulatiesysteem is een totaalcommunicatiesysteem, waardoor de werking van een a-specifieke therapie op het totaal functioneren en daardoor op specifieke pathologie is te verklaren.

4. Er bestaan grote verschillen in de vooronderstellingen tussen de reguliere geneeskunde en de natuurgeneeskundige methoden; beiden dienen echter toetsbaar aan elkaar te zijn.

5. De totale functie van het menselijk organisme ligt reeds besloten in de embryologische ontwikkeling; zij vormt dan ook de sleutel tot het begrijpen van de complexe interacties in het organisme.

6. De osteopathie vindt haar basis in het totaalconcept van integratie, integriteit en interpretatie van de informatie. Dit is zowel op macro-anatomisch als op micro-anatomisch niveau terug te vinden.

7. Het verschil tussen meditatie en medicatie is slechts een letter: de t van totaal is vervangen door de c van cel.

8. Het geheim van het leven is mensen te vinden die bereid zijn te betalen om je dingen te laten doen waarvoor je zelf zou willen betalen om ze te mogen doen als je geld had.

9. Biochemie is de methode om in het allerkleinste het allergrootste te vinden.

10. De meeste wijsheden zijn uit het verleden.
    De meeste spreekuren zijn maar spreekminuten.

Hoofdstuk 1. Inleiding

1.1 Inleiding

In deze thesis wordt een beschrijving gegeven van het basisbioregulatiesysteem als communicatiesysteem tussen de vele biochemische processen in het lichaam. Het betreft zowel processen voor de handhaving van de homeostase als de complexe cybernetica (besturingsmechanismen).

Het basisbioregulatiesysteem (BBRS) is een holistisch regulatiesysteem in het menselijk lichaam. We zouden het basisbioregulatiesysteem ook ons grootste orgaan kunnen noemen, via dit systeem kunnen alle cellen in het lichaam met elkaar in verbinding treden en in het basisbioregulatiesysteem zijn invloeden van stressoren het eerst merkbaar.

Van de wieg tot het graf is de mens onderhevig aan stressoren. Hij zal zich ten alle tijde moeten aanpassen en de stressoren het hoofd moeten bieden. De stressoren kunnen endogeen of exogeen zijn. In het kader van het basisbioregulatiesysteem in relatie tot de osteopathie, spreken we van:

- Endogene stressoren: embryonale anomalieën, endocriene en neurocriene verstoringen, mentale en psychische informatie.
- Exogene stressoren: traumata, micro-organismen, voedingstoestand, chirurgie, intoxificatie.

De aanpassing aan stressoren behoeft een gezonde vitaliteit; een regulatiemechanisme. Wanneer de aanpassing faalt, dan ontstaat een storende impuls in het organisme. De stoorimpuls heeft invloed op het evenwicht (homeostase) en kan oorzaak zijn van verschillende fenomenen:

- er ontstaat een dysfunctie of pathologie,
- het lichaam waarschuwt voor de aanwezigheid van een stoorimpuls met variëteit aan symptomen,
- de stoorimpuls is zelf oorzaak van een volgend falend aanpassingsvermogen.
- de stoorimpuls blijft sluimerend, zonder symptomen, aanwezig. Verschillende stoorimpulsen kunnen cumulatief het organisme verzwakken.

Eén van de fundamentele principes in deze is, dat niet de stressor van belang is, maar de manier waarop men erop reageert.

De mens is een eenheid en zal als eenheid reageren. Het regulatiemechanisme waarmee de mens aan de stressoren adapteert en deze verwerkt kan osteopatisch beïnvloed worden door adequate behandeling van het pariëtale, viscerale en cranio-sacrale systeem. Osteopathie richt zich hiermee op het zelfregulerend vermogen van de mens.
De vraag rijst hoe dit zelfregulerend vermogen de anatomische en fysiologische dysfuncties positief kan beïnvloeden? Langs welke wegen vinden noodzakelijke communicaties plaats? Zijn verschillende deelverklaringen van de werking van osteopathie (neurogeen, vasculair, mechanisch) samen te brengen onder één gemeenschappelijke noemer?

Deze thesis heeft tot doel het losmazig bindweefsel als communicatiesysteem tussen ectodermale, mesodermale en entodermale structuren te beschrijven.
In de samenstelling van het losmazige bindweefsel, dat 60% van het totale menselijke weefsel bevat, overheersen de cellen en de extracellulaire vloeistof, de vezelmassa vormt een kleiner onderdeel. Dit mesodermale communicatie-systeem omvat naast de cellulaire elementen ook vasculaire en neurogene onderdelen, welke afzonderlijk beschreven worden. Samen vallen zij onder het begrip basisbioregulatiesysteem.

Het basisbioregulatiesysteem is een tamelijk recent begrip, waarvan het onderzoek de laatste jaren in regulier medisch-microbiologische zin ver gevorderd is. Een belangrijk onderdeel van het basisbioregulatiesysteem is het mono-nucleaire fagocyten systeem (MPS). Mede hierdoor blijkt het basisbioregulatiesysteem een groot adaptief vermogen voor elke willekeurige stressor te bezitten en bovendien kan het, indien noodzakelijk, meer specifieke mechanismen induceren. Daarnaast heeft het systeem direct contact met de autonome regulatiecentra in het lichaam.

Het bindweefsel is lang beschouwd als biologisch bewegingsloos en niet of nauwelijks functioneel steun- en opvulweefsel. Vanuit de osteopathie weten we dat de functie van het bindweefsel breder gezien dient te worden en dat het tevens een aangrijpingspunt vormt voor diagnostiek en therapie. Deze thesis beschrijft de medisch-biologische onderzoeken naar de functies van het basisbioregulatiesysteem en tracht vervolgens een fundament voor het osteopatische handelen te beschrijven.

1.1.1 Geschiedenis

In 1925 kwam de eerste ontdekking met betrekking tot het basisbioregulatiesysteem van de gebroeders Hunneke, zij legden de basis voor de hedendaagse neuraaltherapie. Door een aantal toevallige ontdekkingen kwamen zij op een andere werking van procaïne naast de lokaal-anesthetische. Zij beschreven voor het eerst ook het 'Sekunden Phenomen'. Een patiënt met een therapieresistente pijnlijke frozen shoulder rechts was plotseling klachtenvrij na een infiltratie met procaïne van een oud osteomyelitis litteken in het linker onderbeen. (Huneke, 1983)

De patholoog-anatoom Stohr ontdekte in 1946 het zogenaamde reticulum terminale als eindformatie van het vegetatieve zenuwstelsel. Het blijkt dat het vegetatieve zenuwstelsel zich steeds verder en fijner in de periferie uitbreidt tot het uiteindelijk iedere cel met een sluier van neurofibrillen omspint. Hiermee gaf hij een anatomische basis voor de empirische bevindingen van Hunneke.
Professor Pischinger (1950) vond met electronenmicroscopische studies dat die zenuwuiteinden niet eindigen in de celmembraan of binnen in de cel, maar vrij in de intercellulaire vloeistof. (Lamers, 1988)

Professor Pawlow was rond de eeuwwisseling met wetenschappelijk onderzoek rond het zenuwstelsel bezig. Hij legde de basis voor de cybernetica (regulatie- en communicatiemechanismen).
Professor Speransky (leerling van Pawlow) stelde een aantal wetten voor de werking van het zenuwstelsel op:

1. De prikkel, die een ziekte in gang zet kan in elk deel van het lichaam beginnen. Het begint steeds met een geïrriteerde zone, een focus, die na een bepaalde tijd een 'umstimmung' teweeg brengt van het totale vegetatieve zenuwstelsel. Deze veranderde tonus kan zodanig belastend worden, dat daardoor totaal verschillende neuro-dystrofische processen kunnen starten: bijvoorbeeld maagzweer, longbloeding, alopecia, sinusitis, etc.

2. In de beginfase, die zeer lang kan duren, kan de storende invioed vanuit de focus, met effect op afstand, nog volledig ongedaan worden gemaakt.

3. Is er echter een bepaald maximum aan prikkelhoeveelheid overschreden, dan kan het storend effect op afstand autonoom worden en dus niet meer uitgeschakeld worden door het behandelen van de focus, zelfs niet operatief. Het gestoorde vegetatieve zenuwstelsel onderhoudt en organiseert nu zelf de ziekte.

Thesis Basisbioregulatiesysteem, R.K. Muts © 1994.

4. De prikkelreactie is geen constante, maar varieert in functie van het individu en van de tijd.

5. De umstimmung kan maanden en jaren latent blijven bestaan. Plotseling door een tweede prikkel wordt de stoorprikkel manifest. Dit is ook de verklaring voor het optreden van recidieven.

(Speransky, 1947)

Professor G. Ricker (1924) kwam tot de slotsom dat de invloed van het zenuwstelsel op het bloedvatensysteem, en via dit vervolgens op de weefsels centraal staat. Hij noemde dit 'Stufengesetze', trapsgewijs verlopende wetmatigheden in fenomenen, vanuit het zenuwstelsel als hoogste trap in gang gezet en dan vervolgens via de lagere trap van de bloedvaten en de nog lagere trap van het perifere weefsel. Hij stelde ook dat alle fysiologie en pathologie in volgorde van tijd de fasen doorloopt van zenuw, bloedbaan, weefsel. (Ricker, 1924)

Prof. Pischinger ontwikkelde op grond van de ervaringen van Hunneke zijn beschrijvingen van het grondsysteem (basisbioregulatiesysteem).

1.1.2 Schets van deze thesis

In het basisbioregulatiesysteem vinden alle primaire regulatieprocessen plaats die het leven mogelijk maken. Het basisbioregulatiesysteem maakt het mogelijk dat de veelheid aan lichaamselementen zich manifesteert als geheel.

1. In het basisbioregulatiesysteem kunnen we drie hoofdcomponenten onderscheiden:
   1. **Cellulaire Component.**
   2. **Humorale Component.**
   3. **Neurale Component.**

2. Alvorens tot een beschrijving van het basisbioregulatiesysteem te komen, waarvan de bestanddelen deel uit maken van de extra-cellulaire ruimte, dienen eerst de cel en de intra-cellulaire bestanddelen besproken te worden. Bijzondere aandacht wordt hierbij geschonken aan de celmembraan, daar deze structuur een belangrijke plaats in de intra- en extracellulaire communicatie in neemt. Daarnaast worden de belangrijkste communicatiesystemen uiteengezet.

3. Vervolgens wordt de embryologische ontwikkeling van het mesoderm beschreven. In deze ontwikkeling is een groot deel van de functie van het basisbioregulatiesysteem terug te vinden. De embryologie is een dermate

veelomvattend onderwerp, dat we ons hier beperken tot de bespreking van die systemen, die een nauwe relatie vertonen met het mesenchymale weefsel als grondsysteem.

4. Na de bespreking van de embryologie wordt in het vierde hoofdstuk het bindweefsel uitvoerig behandeld. Het losmazig bindweefsel is de zetel van het basisbioregulatiesysteem. Bindweefsel kent vele verschijningsvormen, die allen in relatie tot elkaar staan en elkaar wederzijds beïnvloeden. Het mesenchymaal weefsel vormt ook het aangrijpingspunt voor de osteopatische behandeling.

5. In hoofdstuk vijf worden de componenten van het basisbioregulatiesysteem beproken. Het in het vorige hoofdstuk beschreven bindweefsel wordt hier nader beschouwd in haar fysiologische functies. Vaak wordt ten onrechte aan bindweefsel slechts een mechanische functie toegekend. Het osteopatisch concept gaat uit van een veel omvangrijker begrip, met als een van de fundamentele principes dat de structuur (van het bindweefsel) de functie (van het parenchymweefsel) beheerst. Hierbij wordt reeds een relatie gelegd tussen mechanische afwijkingen en functiestoornissen.

Zoals we zullen zien kan het bindweefsel een veel grotere functie toegedacht worden, in de zin van stofwisseling, transport, afweer en communicatie. Deze fenomenen zijn wetenschappelijk reeds jaren bekend, maar helaas miniem naar een praktische toepasing vertaald.
Het basisbioregulatiesysteem omvat, naast de bindweefselcomponent, ook het capillaire en lymfenetwerk en het neurovegetatieve eindtraject, waarmee de uitwisseling en de besturing van de parenchymcel afhankelijk is van de toestand van dit systeem. Het basisbioregulatiesysteem functioneert ten aanzien van de parenchymcellen als intermediair en als modificator van impulsen. Het reguleert de homeostase en beheerst de eerste a-specifieke afweerreactie.

6. Alvorens de afweerfunctie van het basisbioregulatiesysteem nader te beschouwen, worden de factoren die betrekking hebben op een ontstekingsreactie besproken. We beperken ons hierbij tot de beschrijving van de a-specifieke weerstand, omdat deze reactie zich in het bindweefsel voordoet en zelf de initiator is van de specifieke afweerreactie. Het lichaam reageert op elke prikkel, exogeen of endogeen, waarbij beschadiging van gevasculariseerd weefsel optreedt, met een a-specieke ontstekingsreactie.
De reactie vindt plaats ongeacht de soort prikkel. Het verloop van de reactie is afhankelijk van een grote variëtiet aan chemische stoffen, van de aard van het weefsel en van de toestand van het lokale bindweefsel. Het herstel van het beschadigde weefsel is bepalend voor de structuur en daarmee bepalend voor de functie.

Additioneel aan de ontstekingsreactie worden enkele modellen beschreven, die betrekking hebben op de aanpassing en adaptatie aan, op het organisme inwerkende, prikkels. Deze modellen verschaffen een inzicht in de wijze waarop het organisme een prikkel dynamisch verwerkt.

7. De a-specifieke afweerreactie in het basisbioregulatiesysteem verloopt volgens een vastgesteld patroon, welke in het zevende hoofdstuk punt voor punt beschreven wordt. Het verloop van de reactie is echter wel afhankelijk van de toestand van het basisbioregulatiesysteem en de algehele conditie van het organisme. De factoren die deze reactie kunnen beïnvloeden zijn terug te vinden in het basisbioregulatiesysteem zelf en kunnen, naast een inadequate afweerrespons op een prikkel, ook een blijvende storende invloed uitoefenen. Deze stoorvelden kunnen op zich een (subliminale) prikkel vormen, waardoor het lichaam in een predispositie wordt gebracht voor een foutieve afweerreactie. Het summatie van stoorvelden kan tenslotte de oorzaak zijn voor een chronische pathologie, waarvan de ernst van de ziekte recht evenredig is met de dysfunctie in het basisbioregulatiesysteem.

8. Tenslotte wordt in hoofdstuk acht een aanzet gegeven voor de toepassing van het concept van het basisbioregulatiesysteem in het osteopathische handelen. Verschillende factoren van weefselspanning, mobiliteit en motiliteit zijn terug te vinden in de functie van het bindweefsel, waarbij de vasculaire en neurovegetatieve componenten van het basisbioregulatiesysteem zorgdragen voor de segmentale en/of totale reacties in het organisme).

Zowel voor de diagnostiek als voor de therapie in de osteopathie kan het basisbioregulatiesysteem een waardevolle en begripsvormende functie zijn. Het vormt zoals gezegd een communicatiesysteem, waarbinnen de processen van handhaving van de homeostase (zelfregulatie) en de cybernetica (besturing) zich afspelen.
De osteopathie zal ten aanzien van haar totale concept in het basisbioregulatiesysteem een aangrijpingspunt voor diagnostiek en behandeling kunnen vinden. Om deze stelling te onderschrijven wordt in deze inleiding eerst een korte beschrijving van de osteopathie gegeven.

1.2 Osteopathie

Osteopathie is een manuele geneeswijze, die is gebaseerd op wetenschappelijke inzichten en wordt uitgeoefend door gediplomeerde practici. De wetenschappelijke inzichten zijn gebaseerd op kennis van de anatomie en de fysiologie in de breedste zin van het woord. De ontwikkelingen hiervan worden op de voet gevolgd.

1.2.1 Geschiedenis van de osteopathie

Osteopathie vindt zijn oorsprong in de Verenigde Staten. De Amerikaanse arts A.T. Still (1828 - 1917) constateerde dat alle structuren die botten, pezen, spieren, organen, bloedvaten, zenuwen, etc, met elkaar verbinden van grote functionele waarde zijn.
Still was medicus en chirurg met een schat aan anatomische kennis. Al zijn kennis heeft tot het fundament van de osteopathie bijgedragen: kennis van het lichaam, eerbied voor het leven en praktische kennis op het gebied van groei en structuur.

De osteopathie is later haar terrein gaan verbreden, waarbij naast de behandeling van het pariëtale systeem (het bewegingsapparaat), ook het viscerale systeem (de organen) en het cranio-sacrale systeem (de schedel en haar structuren) in de therapie betrokken wordt.

Sinds 1966 is de osteopathie in Amerika wettelijk gelijkgesteld met de reguliere geneeskunde, zowel wat betreft de universitaire opleiding als bevoegdheid. In Engeland en Frankrijk wordt de osteopathie al meer dan 50 jaar op brede schaal toegepast.

1.2.2 Werking van de osteopathie

Het primaire kenmerk van leven is bewegen (Panta Rei = alles wat leeft beweegt). Het lichaam functioneert bij gratie van de mogelijkheid tot het maken van bewegingen. Het gaat hierbij niet alleen om de bekende gewrichtsbewegingen; maar ook om fijne, ritmische en onbewuste bewegingen van vrijwel alle lichaamsstructuren en organen. Vanzelfsprekend is de ritmiek van hart en longen, maar ook de peristaltiek van de darmen wordt hiertoe gerekend. Daarnaast kennen we de bewegingen van het bloed, lymfestroom en hersenvocht, maar elke structuur kent haar eigen ritmiek.

Stilstand is achteruitgang zegt een Nederlands spreekwoord. Stromend water wordt telkens ververst en blijft gezond, stilstaand water wordt troebel en een bron van besmetting. Ditzelfde gebeurt in het lichaam. Zelfs een gering verlies aan beweeglijkheid van organen en/of gewrichten kan al aanleiding geven tot een plaatselijk of algeheel slecht functioneren, met of zonder pijn.

Ter vergelijking: in elke stromende rivier belanden takken en bladeren, dat is een natuurlijke opbouw en afbraak en deze worden afgevoerd. Er ontstaat echter een probleem als bijv. rotsblokken de doorgang versperren, het water vloeit er langs, maar haar inhoud blijft steken. In het lichaam kan de natuurlijke stroom (bloed, lymfe, hersenvocht) onderbroken worden door retractie (fibrosis) van banden, ligamenten, fasciën, losmazig bindweefsel, etc. De weefsels worden minder doorbloed (aanvoer en weerstand) en ook de afvoer wordt belemmerd (ophoping en bron van besmetting).

De oorzaak van bewegingsverlies is zeer gevarieerd. Een verstuiking of verrekking kan al leiden tot een blijvende bewegingsbeperking in de bindweefselstructuren van het gewricht. Wat betreft de faciale relaties van organen zijn doorgemaakte ontstekingen en operaties (littekens) veel gevonden oorzaken van mobiliteitsverlies. Maar ook leefgewoonten en voedingspatronen kunnen aanleiding geven tot vermindering van de beweeglijkheid.

Vanuit deze visie ontstaan de osteopathische principes:

1. Het lichaam bezit zelfreguierende mechanismen, die in staat zijn de ziekte te overwinnen. De behandeling is dan ook gericht op het herstel van de ontregelde mechanismen (herstel van de homeostase).

2. Het lichaam vormt één functionele eenheid. De samenhang tussen weefsels en hun functies kan zijn:
   * mechanisch: tussen beenderen, gewrichten en spieren.
   * circulatoir: door aanvoerende en afvoerende bloedvaten, het lymfestelsel en hersenvocht.
   * membraneus: verbindingen tussen organen en weefsels door hun omhullende en beschermende vliezen.
   * neurologisch: door zenuwbanen van het centrale en perifere zenuwstelsel.
   * fysiologisch: biochemische en electrofysiologische overdracht tussen organen en weefsels.

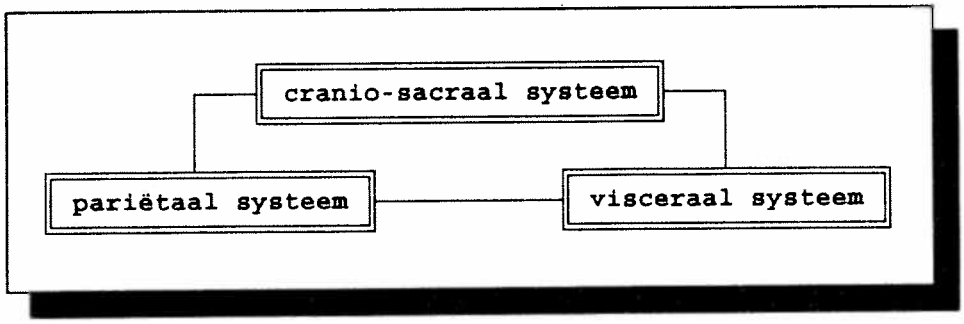
1.2.3 Osteopatische behandeling

Aan de behandeling gaat een uitgebreid onderzoek vooraf. Centraal hierbij staan de ziektegeschiedenis, zoals bijvoorbeeld complicaties bij de geboorte, doorgemaakte ziektes, operaties, voedingsgewoonte. Daarnaast worden weefsels met verminderde beweeglijkheid en verhoogde spanning opgespoord.

De osteopaat is door zijn brede kennis en uitgebreide praktische vorming in staat de minieme bewegingen in het lichaam te voelen en te interpreteren. Zo gaat hij op zoek naar de primaire oorzaak van de klacht, uitgaande van drie systemen:

* **Pariëtaal systeem:**	het bewegingsapparaat, gevormd door botten, spieren, pezen, gewrichten, wervels, etc.
* **Visceraal systeem:**	de inwendige organen met hun bloedvaten, lymfevaten en besturende zenuwen.
* **Cranio-sacraal systeem:**	de schedel en de wervelkolom met daarin het hersenvocht, de vliezen en het zenuwstelsel en al haar functies.

Praktisch gezien is de behandeling geheel manueel (met de handen) en gericht op het herstel van weefselspanning en beweeglijkheid. Door middel van manipulaties en specifieke weefseltechnieken (visceraal en craniaal) kan de osteopaat diepliggende weefsels bewerken.
De osteopaat richt zich op alle drie genoemde systemen. De harmonie tussen deze systemen is van vitaal belang, waardoor de zelfregulatie van het totale organisme behouden blijft. Bewegingsvermindering in één van deze systemen heeft daardoor steeds invloed op de andere systemen. Het is dus goed mogelijk dat de osteopaat gaat onderzoeken en behandelen op een plaats waar de patiënt geen directe symptomen vertoont.



De drie hoofdsystemen van het osteopatisch concept.

Hoofdstuk 2. Celleer

2.1 Inleiding

Alle levende organismen zijn opgebouwd uit één of meer cellen. Een cel kan het beste worden gedefiniëerd als: 'de kleinste georganiseerde levende eenheid van een organisme dat in staat is tot een meer langdurig onafhankelijk bestaan en vervanging van zijn eigen substantie, mits in een geschikte omgeving'. Het gaat bij de cel dus om een eenheid van organisatie. (Junqueira et al, 1989)

In het begin van de 19e eeuw werd reeds duidelijk dat de levende cel beschouwd moet worden als de grondslag van het leven. Schwann stelde dit vast voor de dierlijke cel en Schleiden voor de plantecel. Men onderscheidde twee categoriën: de kernloze prokaryoten, waartoe eencellige organismen zoals bacteriën behoren en de, fylogenetisch veel jongere, over het algemeen meercellige, kernbevattende eukaryoten, waartoe planten, dieren en de mens behoren. De bevestigingen werden bevestigd door Virchow, die in 1855 tot de conclusie kwam dat elke cel is ontstaan uit een cel, en dat elk dier zich voordoet als de som van die vitale onderdelen - de cellen - die elk in zich alle karakterestieken van het leven met zich meedragen. (Hooghwinkel et al, 1990)

De vaststelling dat de cel het kleinste georganiseerde onderdeel is van waaruit we zijn opgebouwd, stamt af van de leer van Virchow (1855). De cellen van meercellige organismen zijn gespecialiseerd in een bepaalde functie, doorgaans ten koste van andere eigenschappen. De cellen van verschillende weefsels zijn zich, zowel in bouw als in functie, gaan differentiëren. Virchow vergeleek dit met verschillende maatschappijvormen:

* Het eencellig organisme is op te vatten als een rondtrekkende nomade. Verzorgt zijn eigen voedsel, maakt zijn eigen huis, vervaardigt zijn eigen kleding, onderwijst zijn eigen kinderen, etc.
* Het meercellig organisme vergelijkt Virchow met een geciviliseerde maatschappij; om in de behoeften te voorzien zijn specialisaties in de vorm van beroepen ontstaan. Er bestaan verschillende specialisaties van geperfectioneerde eigenschappen. Hiermee is ook de grotere onderlinge afhankelijkheid een feit.

Bij het meercellige organisme zijn de meeste cellen in een bepaalde eigenschap gespecialiseerd en geperfectioneerd (zintuigcellen, zenuwcellen, spiercellen, kliercellen). Ten aanzien van de eigenschappen die zij min of meer hebben verloren, zijn zij aangewezen op de functies van andere cellen. (Bernhards & Bouman, 1988)

2.2 Bouw van de cel

Voor verdere beschrijving kan de cel onderverdeeld worden in drie delen:
- De celmembraan: semipermeabele membraan rondom de cel.
- Het cytoplasma: de vloeistof (cytosol) met de subcellulaire structuren (organellen) en producten van het celmetabolisme.
- De nucleus: de celkern, met DNA, bestuurt de activiteiten van de cel.

Aan de functie van de celmembraan wordt een apart hoofdstuk gewijd, gezien haar belangrijke functie in het kader van deze thesis.

2.2.1 Celmembraan

Bovenstaande veronderstellingen zijn gebaseerd op het feit dat een cel een begrensde structuur met specifieke organische bestanddelen is, omgeven door een celmembraan.

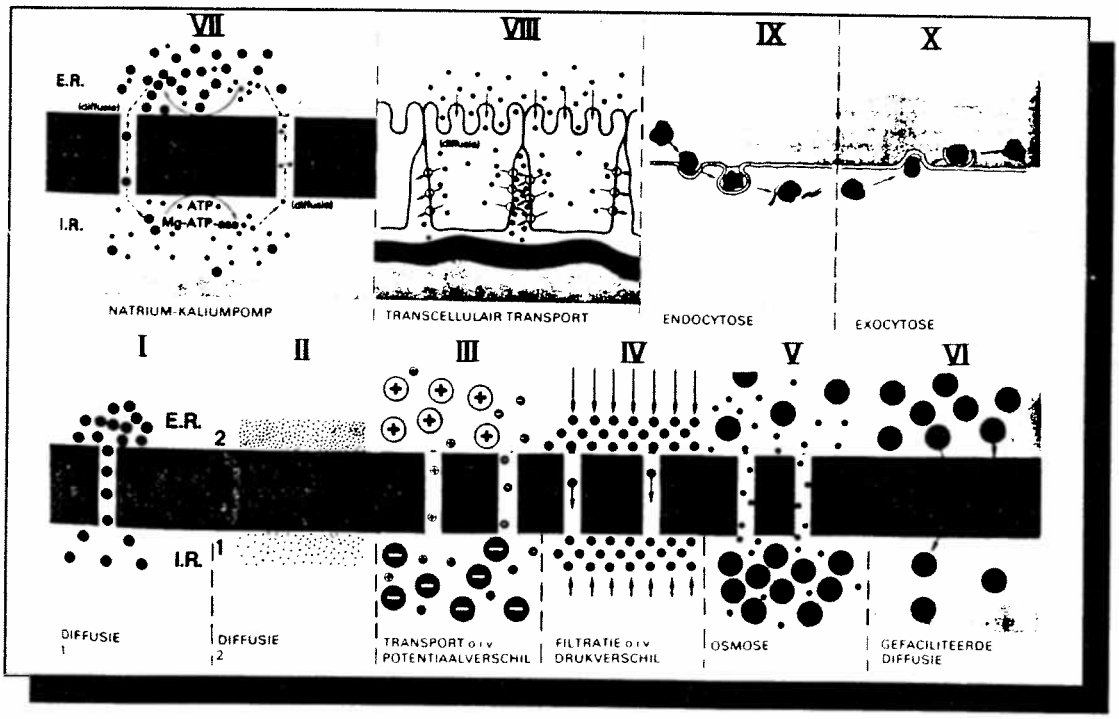
De celmembraan (plasmamebraan) is samengesteld uit eiwitten, lipiden en een aantal koolhydraten. De celmembraan functioneert als een selectieve barrière (semipermeabel) en speelt een rol bij het herkennen en herkend worden van de cellen onderling.

De celmembraan speelt een belangrijke rol in het opvangen van chemische signalen van andere cellen (solitair of aangrenzend) en is met haar eiwitstructuren betrokken bij de opwekking en voortgeleiding van verschillende krachten. (Vander et al, 1990)

De taak van de celmembraan is enerzijds de vorming van een scheidingsvlak tussen de intra- en extracellulaire ruimte, waardoor er een verschil in samenstelling kan blijven bestaan. Anderzijds moet er een intensieve uitwisseling van stoffen door de celmembraan kunnen plaatsvinden.
De transportmechanismen van de celmembraan kunnen als volgt worden onderverdeeld:

1. **Diffusie door poriën:** Op bepaalde plaatsen is de membraan door laatbaar voor hydrofiele, klein-moleculaire stoffen, meestal ionen.
2. **Diffusie via oplossing:** Lipofiele stoffen zullen, vanwege de lipidestructuur van de membraan, in de celmembraan oplossen.
3. **Potentiaalverschil:** Bij alle cellen bestaat een potentiaalverschil, waarbij de intracellulaire ruimte een negatieve lading vertoont ten opzichte van de extra-cellulaire ruimte. Klein-moleculair geladen deeltjes kunnen onder invloed van dit potentiaalverschil naar buiten of naar binnen diffunderen.
4. **Filtratie o.i.v. druk:** De druk intracellulair kan aanmerkelijk verschillen ten opzichte van de omgeving, waardoor bijv. H_2O uit de cel treedt.

5. **Osmose:** Nettodiffusie van het oplosmiddel naar de zijde met de grootste concentratie, bijvoorbeeld colloïd-osmotische druk.
6. **Carrier-transport:** Sommige hydrofiele stoffen kunnen zich aan een carrier binden en zodoende een lipofiel complex vormen dat door de celmembraan diffundeert.
7. **Natrium-kalium-pomp:** Een actief pompmechanisme waardoor natrium en kalium van een lage naar een hoge concentratie gepompt kunnen worden. Voor dit transport zijn een carrier, ATP en enzymen (magnesium-ATP-ase) nodig.
8. **Transcellulair transport:** Transport door de gehele cellaag, geschiedt meestal door passieve diffusie en actieve uitpomping, bijv. in de niertubulus en intestinale mucosa.
9. **Endocytose:** Opname van deeltjes via instulping van de celmembraan, vervolgens sluit de instulping zich af en vormt een vacuole.
10. **Exocytose:** De omgekeerde actie van endocytose voor afgifte van secretieproducten van de cel (spijsvertering) of transmitterstoffen.



Schematische weergave van de transportmechanismen van de celmembraan. (Cranenburg, 1980, pag 4)

De transportmechanismen zijn onder te verdelen in:

- passieve transporten: diffusie, potentiaalverschil, osmose, drukverschil en carrier-transport.
- actieve transporten: natrium-kalium-pomp, transcellulair, endocytose en exocytose. (Cranenburgh, 1980)

2.2.2 Cytoplasma

Het cytoplasma bestaat uit verschillende onderdelen:

1. **Cytomatrix:** Hetgeen overblijft wanneer de organellen en andere bestanddelen uit het cytoplasma zijn verwijderd.
   Het cytoplasma is geen homogene vloeistof, maar een georganiseerde structuur waarin proteïnedraden (microtubuli en microfilamenten) een netwerk vormen. Dit netwerk wordt het cytoskelet genoemd. (Fox, 1990)
   De overblijvende cytomatrix of cytosol is een halfvloeibare massa, die duizenden enzymen bevat, o.a. voor het intermediair metabolisme.

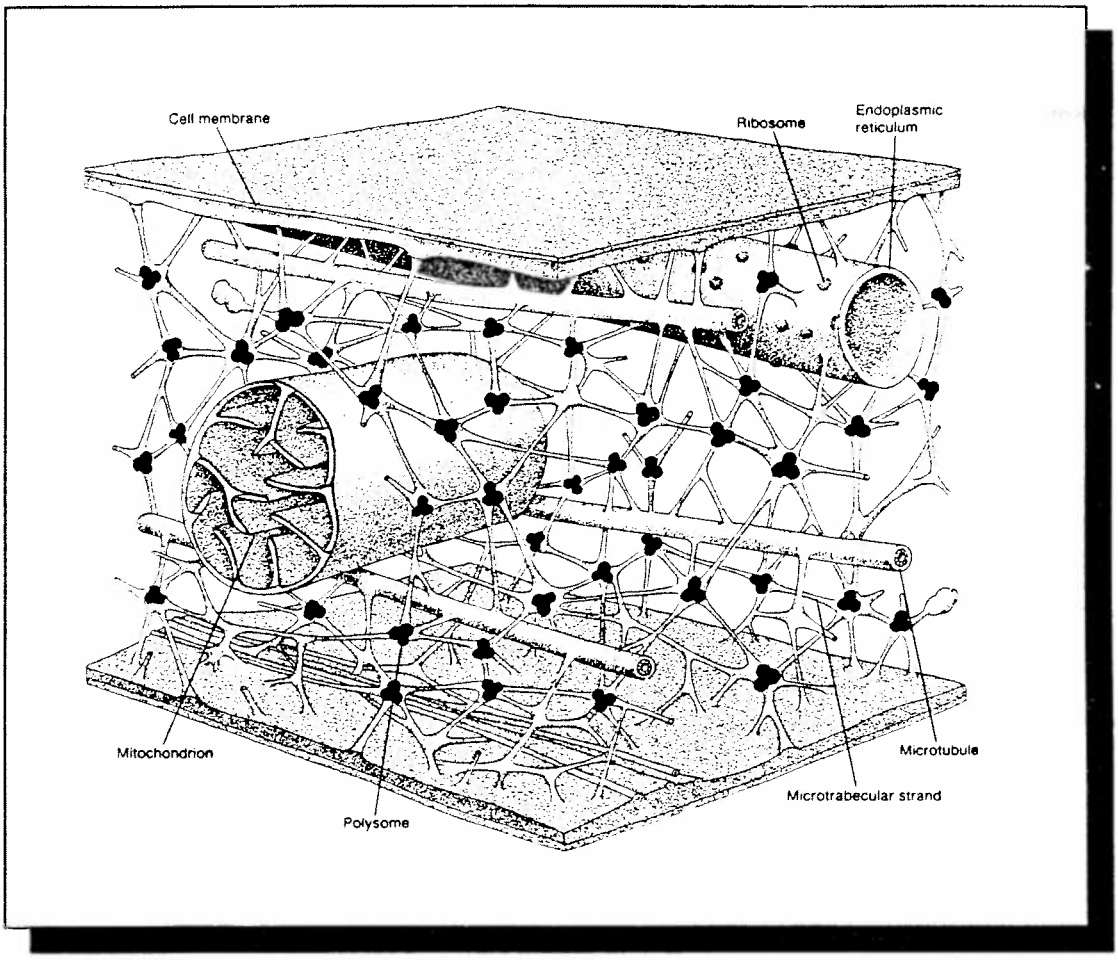
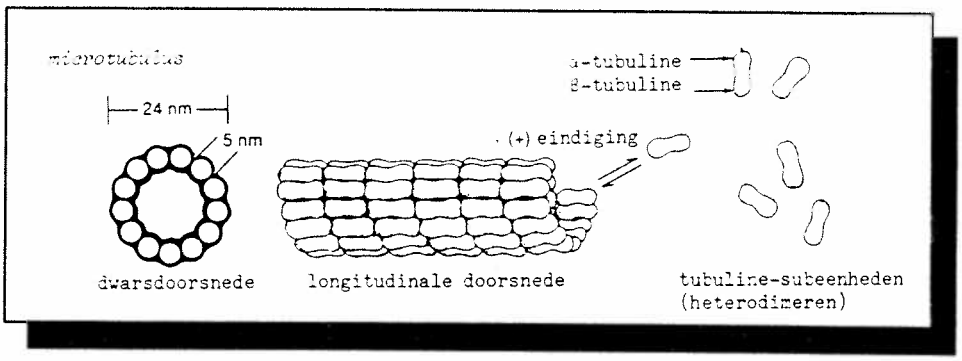


Diagram van de structuur van het cytoskelet. (Fox, 1990, pag 56)

2. **Cytoskelet:** Het cytoskelet biedt de cel steun (vorm), maar dient ook om vormveranderingen en verplaatsingen van organellen binnen de cel te waarborgen. Zij bestaat uit:

* Microtubuli: Buisvormige structuren die in de meeste eukaryote cellen voorkomen. Zij zijn opgebouwd uit aaneengevoegde eenheden van heterodimeren van α- en β-tubuline-moleculen. In aanwezigheid van guanosinetrifosfaat (GTP) polymeriseren de subeenheden van het tubuline tot typische microtubuli, dit gebeurt in speciale regionen van de cel (MTOC, microtubulus organiserende centra).
De groei van microtubuli via polymerisatie van subeenheden geschiedt aan de vrije uiteinde van bestaande microtubuli. Onder normale omstandigheden is er dan sprake van een dynamisch evenwicht. Enerzijds is er (aan het positieve uiteinde) een voortdurende groei, terwijl er aan de andere (negatieve) zijde een depolymerisatie plaats vindt.

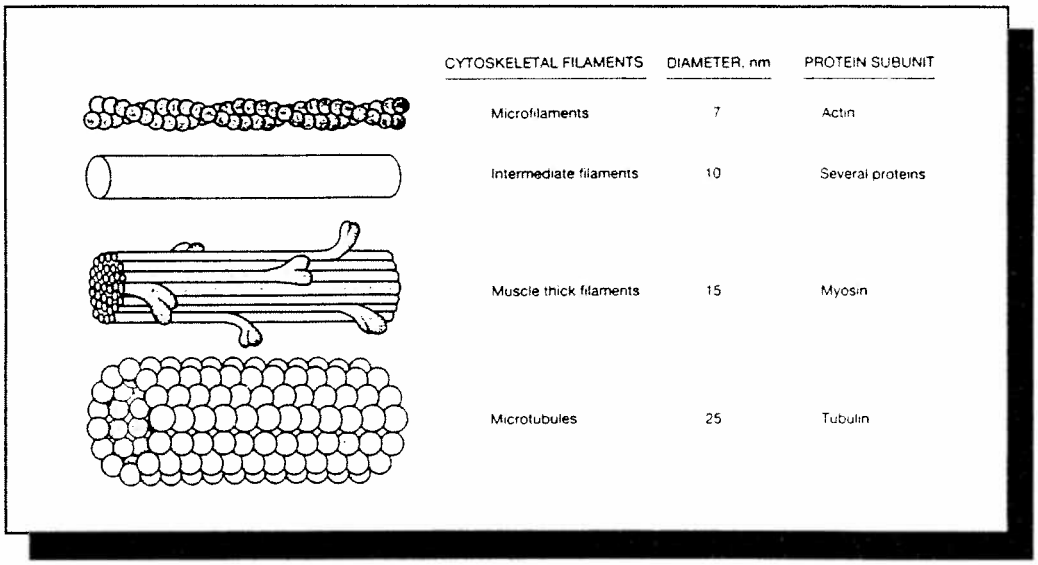
Microtubuli vervullen een belangrijke rol bij verplaatsingen van organellen binnen de cel, zoals mitochondriën, blaasjes en chromossoombewegingen tijdens de mitose.
Microtubuli vormen eveneens de structurele eenheden van centriolen, glia en flagellen. (Junqueira et al, 1993).



Voorstelling van een electronenmicroscopische opname van microtubuli. Op dwarsdoorsnede is een ring van dertien subeenheden te zien. Verandering in lengte wordt veroorzaakt door toevoeging (aan de +zijde) dan wel verlies (aan de -zijde) van tubulinesubeenheden. (Junqueira et al, 1993, pag 47)

* Microfilamenten: De contractiele elementen in de cel bestaan uit het eiwit actine. In vele eukaryote cellen vormt het actine 5% van de eiwitten. Actine kan in de cel voorkomen in ongepolymeriseerde vorm (G = globulair actine) en als microfilamenten (F = filamentair actine), waarbij de globulaire subeenheden in een dubbelstrengs helix zijn opgebouwd.
Op vergelijkbare wijze als bij de microtubuli is er een labiel evenwicht tussen enerzijds de aangroei van een microfilament door toevoeging

van monomeren (positieve zijde) en het loslaten van monomeren aan de andere (negatieve) zijde van het actinefilament.
De verandering van celvorm door actine berust voornamelijk op een actine-myosine-interactie. Soms, bij afwezigheid van myosine, spelen hulp-eiwitten (chaperonne-eiwitten) een rol.
De activiteit van het actinecomplex is duidelijk te zien bij de celbeweging over een onderlaag (amoeboïde beweging). Hierbij worden kleine (spikes) of grote (filopodia) uitsteeksel gevormd.
(Junqueira et al, 1993)



Fillamenten van het cytoskelet in grootte en eiwitcomponent. (Vander et al, 1990, pag 50)

* Intermediaire filamenten: Vervullen een steungevende en statische functie en zijn als zodanig de elementen van het cytoskelet in optima forma. Het gaat hierbij om verschillende filamenten, opgebouwd uit verschillende eiwitten, fibreuze polypeptiden.
Zij zijn ook stabiel en er is dus geen voortdurende omzetting van monomere en polymere vormen. Typerend is dat bij de celdeling de microtubli (uitgezonderd de centriolen) en de microfilamenten in gedepolymeriseerde vorm worden gebracht, terwijl de intermediaire filamenten intact blijven en aan de dochtercel worden meegegeven.
Er worden zes hoofdsoorten onderscheiden:
A. Cytokeratine: (tonofilamenten), zwavelrijke vezeleiwitten. Zij komen voor als steunvezels in epitheelcellen.

B. Vimentine: karakteristiek voor cellen van mesenchymale oorsprong (zie hoofdstuk 3). Zij komen voor in bindweefselcellen, zoals fibroblasten, chondrocyten, macrofagen, endotheelcellen, etc.

C. Desmine: (skeletine), komen voor in glad spierweefsel en in de Z-schijven van skelet- en hartspierweefsel.

D. Gliafilamenten: karakteristiek voor bepaalde celtypen van het gliaweefsel in het centraal zenuwstelsel, de astrocyten. (glial fibrillary acidic protein, GFA).

E. Neurofilamenten: komen voor in de meeste neuronen van het zenuwstelsel.

F. Laminen: bevinden zich als dunne laag aan de binnenzijde van het kernomhulsel, waar zij een rol spelen bij de stabilisatie van kernmassa en de organisatie van het chromatine.

type filament	*celsoort*	*voorkomen*
cytokeratine	epitheel	epithelia
vimetine	bindweefsel	fibroblast, macrofaag, endotheel, chondrocyt, glad spierweefsel vat.
desmine	spiercellen	glad en dwarsgestreept spierweefsel
gliafilamenten	macrogliacellen	astrocyten
neurofilamenten	neuronen	neuronen

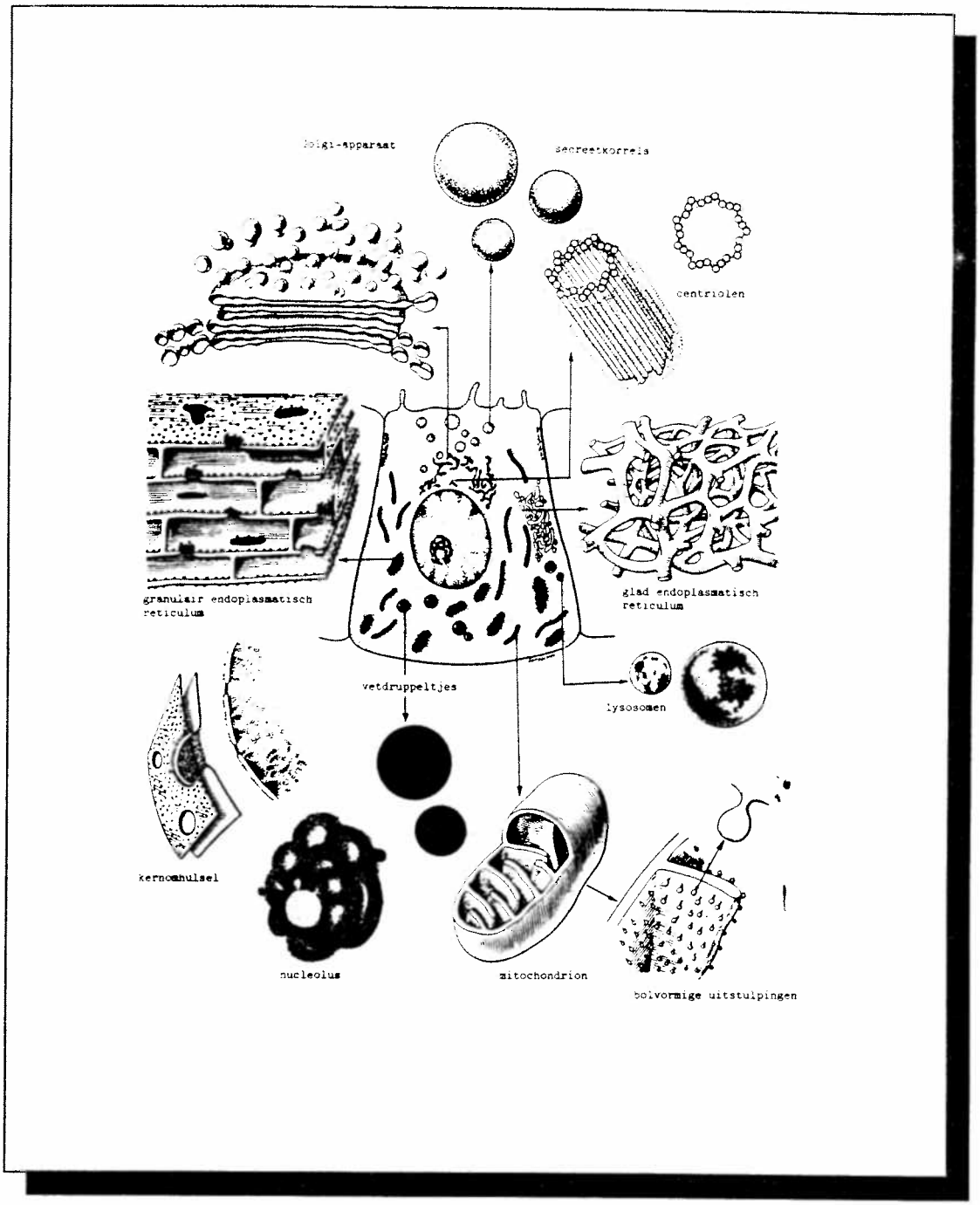
Voorbeelden van typen intermediaire filamenten in eukaryote cellen. (Junqueira et al, 1993, pag 51)

3. Insluitsels:

Cytoplasma-insluitsels zijn zeer verschillend van aard en kunnen een tijdelijk of meer permanent karakter hebben. Te onderscheiden zijn o.a.:

- Vetvacuolen: reservemateriaal (hart) of grondstof voor synthese (bijnier).
- Glycogeen: voornaamste opslagvorm van koolhydraten. Synthese en afbraak zijn sterk gerelateerd aan het hormonale evenwicht..
- Pigment: gekleurde stoffen, gevormd in de cel zelf (endogene pigmenten, melanocyten) of van buiten (exogene pigmenten, β-caroteen).

2.2.3 Organellen



Schematische voorstelling van een hypothetische cel, met daaromheen verschillende elementen in hun verschijningsvorm. (Junqueira et al, 1993, pag 29)

2.2.3.a Mitochondriën

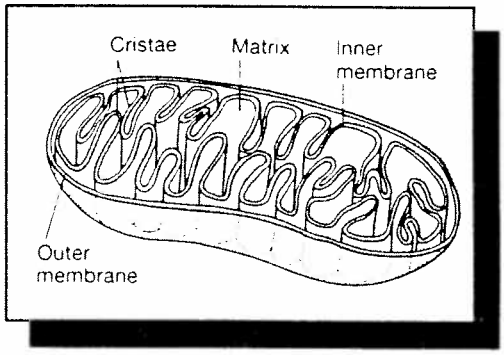
Mitochondriën transformeren met een grote mate van efficiëntie chemische energie uit metabole stoffen in het cytoplasma naar voor de cel goed toegankelijke energiedragers, b.v. ATP. Hieruit kan onmiddellijk energie worden vrijgemaakt waar en wanneer de cel deze nodig heeft voor een bepaald soort arbeid hetzij van osmotische, mechanische, electrische of chemische aard.

Mitochondriën zijn eivormige of meer langgerekte structuren die soms vertakkingen hebben. Mitochondriën kunnen bij verschillende celtypen zeer uiteenlopend over het cytoplasma verdeeld zijn, maar zijn meestal opgehoopt in die gebieden waar veel energie wordt verbruikt.
Bij cinematografische analyse van levende cellen blijken mitochondria zich voortdurend in de cel te verplaatsen en aanzienlijke vormveranderingen te ondergaan. Bovendien kunnen zij zich splitsen en fuseren. Het aantal mitochondriën per cel is min of meer karakteristiek voor het celtype; waar het bij lymfocyten in het bloed om enkele tientallen kan gaan, heeft een parenchymcel van de lever er 3000 - 5000. Belangrijker dan het aantal mitochondriën is de totale massa van de mitochondria; het chondrioom.
(junqueira et al, 1993)

Mitochondriën bestaan uit een buitenmembraan en een binnenmembraan; de binnenmembraan is sterk geplooid naar het inwendige van het mitochondrion toe: de cristae mitochondriales. Dit dubbele membraansysteem creëert twee compartimenten;
- een spleetvormig compartiment tussen de beide membranen: de intermembraanruimte en
- de binnenste matrixruimte, dat door de binnenmembraan wordt ingesloten, dat de min of meer granulaire matrix bevat en waarin de cristae liggen ingebed.

Al deze plooiingen van de binnenmembraan dienen kennelijk om het oppervlak van de binnenmembraan te vergroten.

De buitenmembraan bevat transporteiwitten (voornamelijk porin) en is permeabel voor niet al te grote moleculen inclusief kleine eiwitten. Hierdoor is de samenstelling van de intermembraanruimte een afspiegeling van die van het omringende cytosol, met uitzondering van de grotere eiwitten.
De binnenmembraan die met de matrix het functionele centrum van het mitochondrion vormt, bestaat voor een



Mitochondrion (Vander, 1990, p 49)

deel uit phospholipiden en daarnaast uit transporteiwitten. Deze membraan is in tegenstelling tot de buitenmembraan juist minder permeabel dan bijvoorbeeld een celmembraan. Hier bevinden zich de enzymcomplexen van de ademhalingsketen.
(Alberts et al, 1989)

Met speciale behandelingen kunnen op de binnenmembraan bolvormige elementaire lichaampjes worden aangetoond; dit zijn uitstulpingen van de binnenmembraan waarin bepaalde enzymen zijn geconcentreerd. De matrix doet zich voor als homogeen-korrelig en bevat o.a. de enzymen van de vetzuur-oxidatie en van een deel van de citroenzuurcyclus.

In het mitochondrion worden de energie-bevattende grondstoffen afgebroken door de katalytische activiteit van de enzymen van de citroenzuur-(Krebs)-cyclus, die gedeeltelijk in de binnenmembraan en gedeeltelijk in de matrix gelegen zijn; de energie die dan vrijkomt, wordt gebruikt voor de oxidatieve fosforylering. Hierbij is het eindprodukt de energierijke verbinding ATP, waarbij gelijktijdig CO_2 en H_2O vrijkomen.
(Junqueira et al, 1993)

De omvang van het chondrioom c.q. het aantal cristae per mitochondrion varieert met de stofwisselingssituatie van een cel. Cellen met een hoge metabole activiteit (b.v. hartspiercellen, cellen van de niertubuli) hebben een groot aantal mitochondriën met vele dicht opeengepakte cristae. Cellen met een lage metabole activiteit hebben een gering aantal mitochondrion met weinig en korte cristae.

Mitochondriën bevatten een kleine hoeveelheid dubbelstrengs DNA dat - anders dan het kern-DNA - bestaat uit circulaire moleculen, die niet met eiwitten zijn gecomplexeerd. Deze kleine elementen liggen vrijwel onvindbaar in de matrix; het gaat hier om een eigen genetisch apparaat van het mitochondrion, dat via RNA en ribosomen een van de kern onafhankelijke eiwitsynthese verzorgt. Het betreft hier maar een klein gedeelte van de mitochondriale eiwitten; de grote meerderheid (met name ook de enzymen) is in het kern-DNA gecodeerd en wordt uit het omringende cytoplasma naar het mitochondrion aangevoerd.
(Junqueira et al, 1993).

2.2.3.b Ribosomen

Ribosomen zijn ronde of iets langgerekte deeltjes met een doorsnede van rond 20 μm die in grote hoeveelheden in vrijwel alle cellen met de elektronenmicroscoop kunnen worden waargenomen. Zij vormen de specifieke lokaties waar aminozuren tot polypeptideketens worden aaneengeregen; zij

zijn verantwoordelijk voor de eiwitsynthese en zijn als zodanig essentieel voor de instandhouding van de cel.

Het voornaamste chemische bestanddeel van het ribosoom is ribosomaal RNA (rRNA) dat voorkomt als twee lange ketens, 2000 en 5000 nucleocleotiden lang in de kleine, resp. de grote subeenheid. Het rRNA vormt 55% van de massa van het ribosoom op gewichtsbasis, de rest bestaat uit eiwitten van enige tientallen verschillende typen.

Ribosomen treft men aan als afzonderlijke elementen of in groepjes bijeenliggend: polyribosomen of polysomen. De individuele ribosomen van een polysoom worden bijeengehouden door een gemeenschappelijke streng van messenger-RNA (mRNA), die de code bevat voor de aminozuurvolgorde van het specifieke eiwit dat het polysoom aan het synthetiseren is. Het mRNA bevat de overgeschreven genetische informatie (transcriptie) over de aminozuurvolgorde die door het ribosoom wordt gelezen en die met behulp van transfer-RNA (tRNA) wordt vertaald in een eiwit. Doordat de lengte van de aminozuurketen van een eiwit wordt bepaald door de lengte van het mRNA en de onderlinge afstand van actieve ribosomen die aan een bepaald mRNA zijn gelegen binnen zekere grenzen constant is, is de grootte van een eiwit dat wordt gevormd enigszins af te lezen uit het aantal ribosomen in een polysoom.

Een aanzienlijk deel van de op vrije polysomen gevormde eiwitten wordt opgenomen in organellen als mitochondria of peroxisomen waarbij een membraan moet worden gepasseerd. Bepalend voor de route van een dergelijk eiwit is het voorkomen van een signaalpeptide van 13 - 35 aminozuren. (Junqueira et al, 1993)

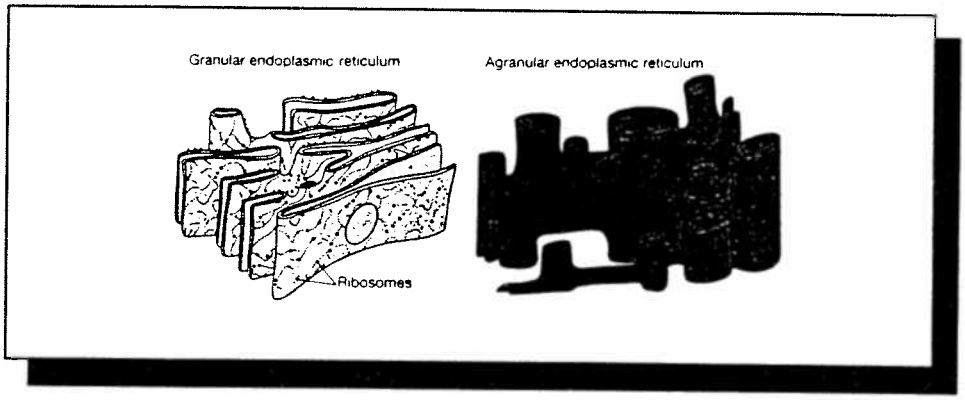
2.2.3.c Endoplasmatisch reticulum (ER)

Men onderscheidt twee hoofdvormen van het endoplasmatische reticulum (ER), die naast elkaar in dezelfde cel kunnen voorkomen: de granulaire (ruwe) vorm en de gladde vorm. Granulair (ruw) endoplasmatisch reticulum (Engels: rough endoplasmic reticulum, afgekort RER) dankt zijn benaming aan het voorkomen van polysomen aan de matrixzijde van de membranen; het doet zich meestal voor als een aantal afgesloten ruimten, cisternae, die vaak afgeplat en parallel gelegen zijn. De typische ligging en oriëntatie van de cisternen van het ruwe endoplasmatisch reticulum geeft een streperig aspect aan de basofilie van het cytoplasma van eiwit-synthetiserende cellen als in de pancreas of de speekselklier.

Ribosomen die aan een mRNA zijn gehecht dat een zodanige code bevat, dat er een eiwit met aan kop een bepaald signaalpeptide (met hydrofobe

aminozuren) ontstaat, worden aan de ER-membraan gehecht via een z.g. signaalherkenningspartikel en een speciaal 'loodseiwit' (docking protein). Het ontstane eiwit wordt door de ER-membraan gesluisd (translokatie) waarna het signaalpeptide enzymatisch wordt afgesplitst door het enzym peptidase.

De eiwitten die in het lumen van het ER worden uitgescheiden, zijn door de membraan van het ER vanaf hun ontstaan beschermd tegen eiwit-splitsende enzymen in de cytoplasma-matrix. Zij worden via blaasjestransport overgebracht naar het Golgi-complex vanwaar zij verschillende routes kunnen volgen. De meeste eiwitten die in het granulair endoplasmatisch reticulum worden gesynthetiseerd zijn glycoproteïnen, al is het suikeraandeel soms gering.



Granulair endoplasmatisch reticulum (RER) en agranulair endoplasmatisch reticulum (SER). (Vander et al, 1990, pag 49)

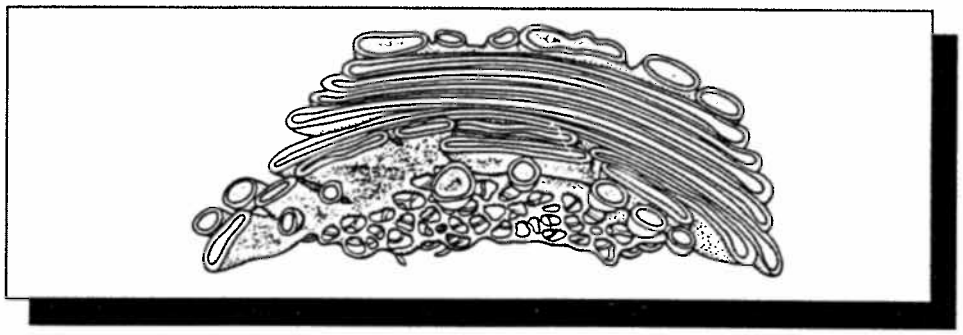
Agranulair (glad) endoplasmatisch reticulum (Engels: smooth endoplasmic reticulum, SER) heeft eveneens de vorm van een netvormig complex van door membranen begrensde tubuli. Op sommige plaatsen hangen glad en ruw ER samen. Beide membraansystemen vervullen een belangrijke rol bij de produktie van fosfolipiden, in het bijzonder membraanlipiden voor organellen (mitochondria, peroxisomen), hetgeen een zekere verwantschap suggereert.

Het glad ER (dat minder wijd verspreid voorkomt dan het ruwe type) heeft een grotere diversiteit. Bij cellen die steroïde hormonen vormen (b.v. in de bijnierschors) neemt het glad ER een groot deel van het volume van het cytoplasma in beslag en worden in de membranen van het SER enzymen gevonden die betrokken zijn bij de synthese van steroïden.
Het glad ER komt ook sterk tot ontwikkeling in leverparenchymcellen, waar het betrokken is bij conjugatie, oxidatie en methyleringsprocessen. Ook is het glad ER betrokken bij de synthese van glycogeen en tenslotte vervult

het glad ER ook nog een functie bij het contractieproces in spiercellen, waarin het zich voordoet in een bijzondere vorm, het sarcoplasmatisch reticulum. (Junqueira at al, 1993; Vander et al, 1990)

2.2.3.d Het Golgicomplex

Dit organel, dat zich in meer of minder ontwikkelde vorm in vrijwel alle kernhoudende cellen bevindt, is niet steeds scherp af te grenzen. Dit komt doordat rondom dit complex van door membranen omgrensde ruimten aan- en afvoer plaatsvindt van materiaal dat ook weer in membranen is verpakt. Het centrale gedeelte van het complex is een groep dicht op elkaar gelegen afgeplatte cisternen (ook wel sacculi genoemd).
Het organelsysteem is te beschouwen als een 'doorgangshuis', waar in het ER gesynthetiseerde eiwitten, glycoproteïnen of lipiden worden gemodificeerd en daarna geconcentreerd en doorgegeven naar verschillende bestemmingen.



Golgicomplex. (Vander et al, 1990, pag 48)

Secretieprodukten bereiken de cisternen van het Golgi-complex via transportblaasjes die afknoppen van het ER en fuseren met een Golgi-sacculus. In het Golgi-complex aangekomen, zullen de secretieprodukten de achter elkaar gelegen cisternen passeren in een vaste volgorde.
Naast de hierboven geschetste functie bij het gereedmaken van secretieprodukten, heeft het Golgicomplex tegelijkertijd ook een belangrijke functie bij het sorteren van door het granulair ER aangevoerde produkten voor verschillende bestemmingen: secretiegranula voor export, lysosomen voor het verteringsapparaat, membraaneiwitten voor de celmembraan.
(Junqueira et al, 1993; Vander et al, 1993)

2.2.3.e De lysosomen

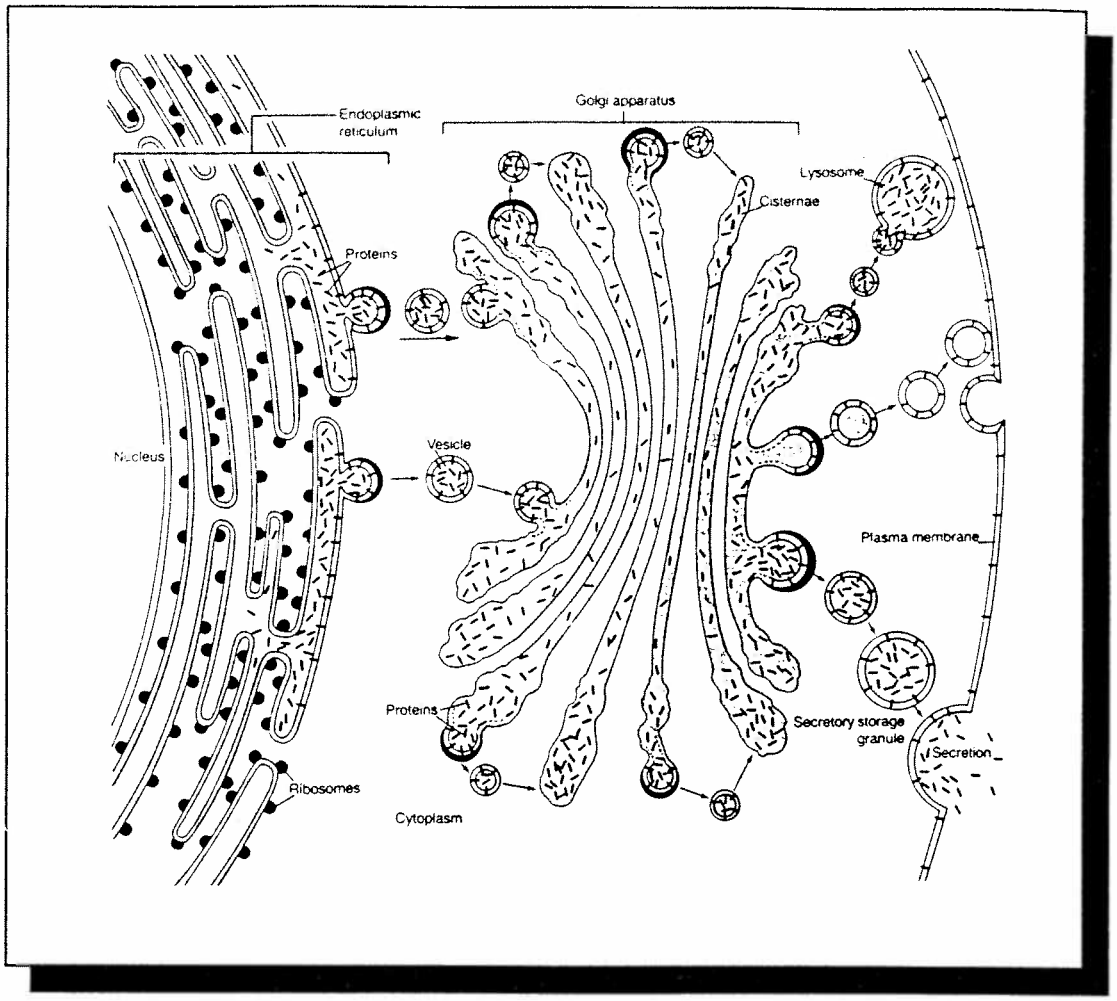
Lysosomen zijn 0,1-0,5 μm grote, door een membraan omgeven, vrijwel ronde en elektronendichte organellen. Per cel kunnen er enkele honderden voorkomen. Zij bevatten een groot aantal hydrolytische enzymen. Het gaat hier om een intracellulair verteringsapparaat, dat bij de meeste eukaryotische cellen meer of minder is ontwikkeld, al zijn er bepaalde cellen zoals macrofagen, waar de lysosomen op de voorgrond treden.
De toelevering van materiaal naar het lysosomale apparaat verloopt via twee geheel verschillende wegen: via endocytose, hetgeen heterofagie wordt genoemd en via autofagie, waarbij de cel delen van zijn eigen substantie prijsgeeft aan vertering binnen de lysosomen. Dit laatste proces is kwantitatief van veel grotere betekenis dan vroeger is vermoed; er is een voortdurende vervanging van de eigen substantie, ook van hele organellen: de gemiddelde levensduur van een mitochondrion in een hepatocyt in de lever is slechts een dag of tien.

In lysosomen komen hydrolytische enzymen voor, waarvan er thans een 40-tal bekend zijn, die met elkaar gemeen hebben dat zij hun pH-optimum hebben in het zure gebied (pH 3,5 - 5). Niet alleen kan de totale massa aan lysosomen in een cel sterk variëren, maar ook hun enzyminhoud, al is er een 'basispakket' van tenminste: zure fosfatase, collagenase, ribonuclease, desoxyribonuclease, cathepsine B, D, H en L, sulfatasen en glycuronidasen.

De membraan van het lysosoom heeft een aantal unieke eigenschappen.

- In de eerste plaats moet deze het cytoplasma in de direkte omgeving beschermen tegen de inwerking van de enzymen. Hierbij is de lage pH van deze enzymen een hulpmiddel.
- Voorts moet de membraan de door splitsing ontstane fragmenten van macromoleculen doorlaten in de richting van het cytoplasma; hierbij zijn bepaalde transporteiwitten betrokken die in de membraan zijn gelokaliseerd.
- In de membraan bevindt zich ook een ATP-afhankelijke H^+-ionenpomp, die de pH binnen het organel rond 5 handhaaft.

De lysosomale enzymen worden gesynthetiseerd in het granulair endoplamatisch reticulum, vandaar gaan zij naar het Golgi-complex. Daar worden zij temidden van andere (b.v. secretorische) eiwitten uitgesorteerd, doordat zij een bepaald 'etiket' dragen in de vorm van een mannose-6-fosfaat (m6p)-groep die in het Golgi-complex is aangehangen aan het enzymeiwit.
Deze etikettering wordt herkend door m6p-receptoren die zich bevinden in bepaalde blaasjes van het Golgi-complex en het sorteergebied.



Illustratie van de verplaatsing van proteïnen door het granulair endoplasmatisch reticulum en het golgicomplex, van hieruit volgt de excretie naar de extracellulaire ruimte (exocytose) of naar de intracellulaire lysosomen (vertering). (Fox, 1990, pag 69)

Wanneer een bacterie door een macrofaag wordt opgenomen, komt er in het cytoplasma een blaasje te liggen dat de bacterie bevat, maar waarin nog geen enzymen aanwezig zijn; men noemt dit een fagosoom of endosoom. Via fusie met een reeds gevormd lysosoom dan wel met hydrolasenbevattende blaasjes afkomstig van het Golgi-complex komen de hydrolytische enzymen in het blaasje en kan het verteringsproces een aanvang nemen.

Voorafgaand aan de fusie wordt de pH binnen het fagosoom al verlaagd door werking van de H^+-ionenpomp en kan het te verteren materiaal hierdoor al wat worden 'voorbewerkt' zodat een denaturatie van de eiwitten

optreedt.

Lysosomale activiteit prikkelt ook de zenuwuiteinden van het neuro-vegetatieve eindtralect. Deze prikkeling veroorzaakt pijn, welke via het prostaglandinesysteem vasculair en via C-vezels neurogeen voortgeleid wordt.
Onder bepaalde omstandigheden, wanneer een cel ernstig is beschadigd of bijvoorbeeld uit zijn weefselverband is verwijderd en dus verstoken van zuurstof en nutriënten, waardoor hij zich niet meer kan handhaven, kunnen lysosomale enzymen door de (lekke) membraan treden en zich in het cytoplasma verspreiden. Dit proces wordt autolyse genoemd.
Opgemerkt moet worden dat, in tegenstelling tot wat vroeger wel is gemeend, in een dergelijke lysis nooit een primaire oorzaak is gelegen voor het afsterven van een cel; deze zelfafbraak komt altijd na een reeks veranderingen die de cel irreversibel beschadigen en een desorganisatie van het lysosomale apparaat veroorzaken. (Junqueira et al, 1993; Vader et al, 1990, Fox 1990)

2.2.3.f De peroxisomen

Peroxisomen zijn bolvormige organellen, die door een enkelvoudige membraan zijn omringd en wat kleiner zijn dan mitochondriën (0,2 - 0,8 μm). Als organel toont het peroxisoom enige gelijkenis met een mitochondrion, daar het ook door afsnoering en splitsing uit een pre-existent peroxisoom ontstaat; een verschil is gelegen in het ontbreken van een 'eigen' eiwitsynthese.
De functionele betekenis van de peroxisomen is lang duister gebleven, maar thans staat vast dat deze organellen een rol vervullen in de lipidestofwisseling. In het bijzonder breken zij lange-ketenvetzuren af door middel van β-oxidatie. Verder worden galzouten gevormd en komen er enkele stappen van de cholesterolbiosynthese in voor.
De enzymen die dit organel bevat (o.a. D-aminozuur-oxidase en acetyl-CoA-oxidase) oxyderen hun substraten met behulp van moleculaire zuurstof, waarbij H_2O_2 vrijkomt, dat echter onmiddellijk door het in en buiten de peroxisomen overvloedig aanwezige catalase wordt omgezet in water en zuurstof. Zij spelen een rol bij het metabolisme van de zogenaamde zuurstofradicalen (zie paragraaf 6.2.1). (Junqueira et al, 1993)

2.2.4 Nucleus

De celkern bevat in zijn DNA de gecodeerde informatie voor de synthese van alle eiwiten in alle cellen van het lichaam. Globaal geldt dat ieder eiwit is gecodeerd in één bepaald gebied van het DNA: het gen. De DNA-code wordt via RNA in te synthetiseren eiwit 'vertaald' (translatie). Deze gege-

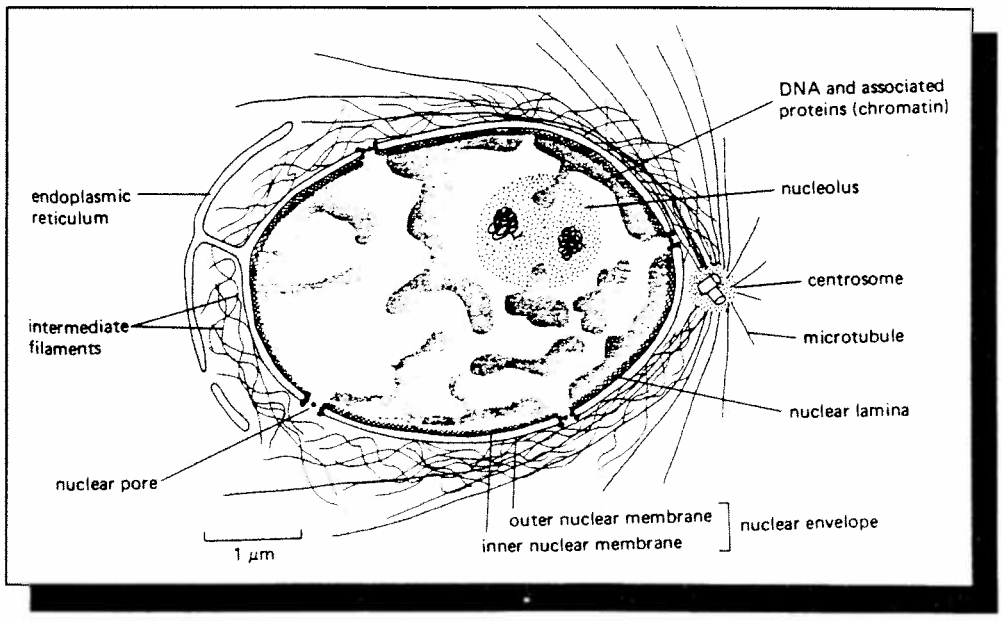
vens zijn verworvenheden sedert ongeveer 1960; verschillende onderdelen van de kern als kernomhulsel, chromatine en nucleolus zijn al veel langer bekend, waarbij de kernmatrix een nieuwer begrip is.

2.2.4.a Het kernomhulsel

De kern wordt van het cytoplasma gescheiden door een omhulsel bestaande uit twee parallelle membranen, waartussen een ruimte, de perinucleaire cisterne. Om verwarring te voorkomen is het beter de oude term 'kernmembraan' te vervangen door kernomhulsel of kern-envelop, met een binnen- en een buitenblad.

Het binnenblad is geassocieerd met de lamina densa, een netwerk van fibreuze eiwitten (laminen), dat het kernomhulsel steunt en stabiliseert. Het buitenblad staat in verbinding met het (granulair) endoplasmatisch reticulum en bevat ribosomen.

In de kern-envelop bevinden zich uitsparingen, kernporiën, die de uitwisseling van materiaal tussen het cytoplasma en het inwendige van de kern mogelijk maken. De poriën worden afgesloten door een uit gespecialiseerde eiwitten opgebouwd poriëncomplex, dat controle uitoefent over hetgeen het kerncompartiment in- en uitgaat.



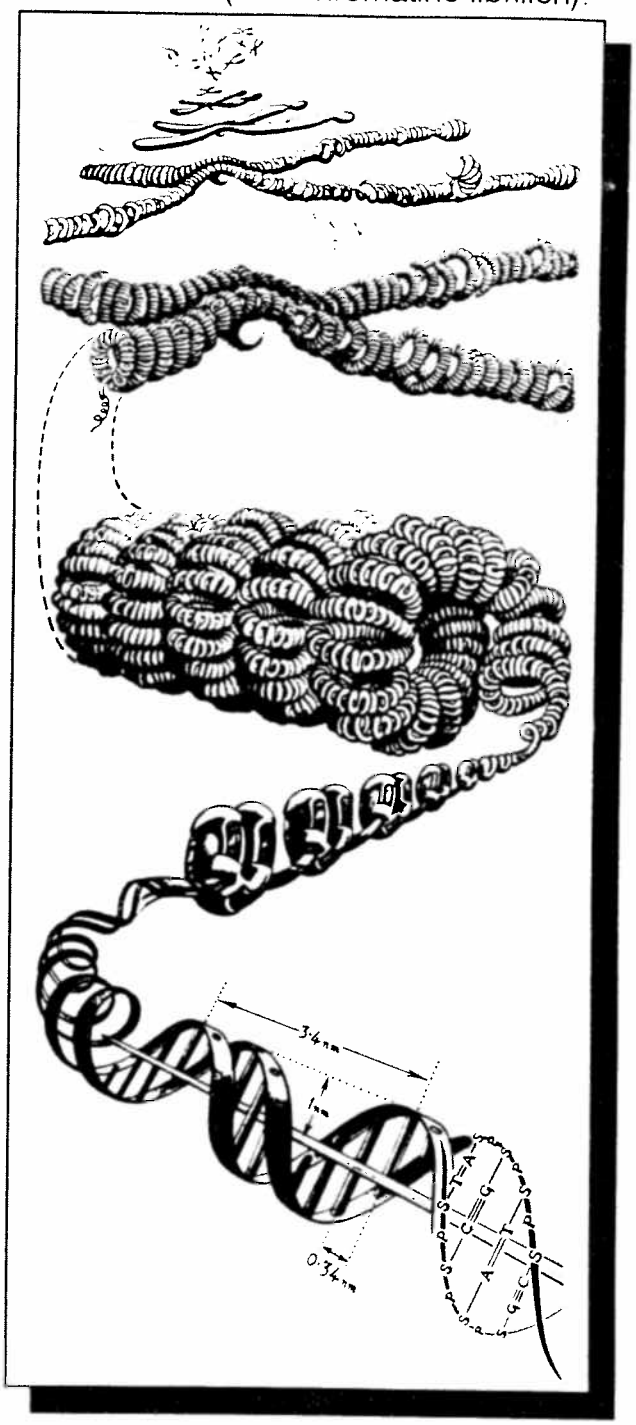
Doorsnede van de nucleus. Het kernomhulsel bevat twee membranen, waarvan de buitenste verbonden is het het endoplasmatisch reticulum. (Alberts et al, 1989, pag 481)

2.2.4.b Structuur van het chromatine

Chromatine kan worden gedefinieerd als het geheel van de chromosomen in een kern in de interfasetoestand. Een menselijke cel heeft 46 afzonderlijke en door elkaar gelegen chromosoomfibrillen (ook chromatine-fibrillen). Bij nadere analyse blijkt een chromosoomfibril opgebouwd uit een kralensnoer dat op een zeer geordende wijze ineengedraaid is in een dichte pakking, waardoor de 30 nm dikke fibril ontstaat. Deze fibril ontstaat door associatie van een zeer lang dubbelstrengs DNA-molecuul met bolvormige structuren: nucleosomen. Deze bestaan uit basische eiwitten, histonen, die met het DNA in een vast patroon zijn gecomplexeerd.

Chromatinefibrillen zijn op specifieke plaatsen verankerd aan de kernmatrix, een intranuclear complex van fibreuze eiwitstructuren, ook wel het nucleaire skelet genoemd. Hierbij ontstaan lussen die specifieke regio's van het genoom bevatten met daartussen gebieden die met de matrix zijn geassocieerd. De kernmatrix-eiwitten hebben niet alleen een steunfunctie, maar ook fysiologische relaties met het genoom.

De opslag van het DNA in de kern is dynamisch: genen die in een bepaalde cel in een bepaalde situatie tot expressie komen, moeten beter toegankelijk zijn voor bijvoorbeeld transcriptie-enzymen dan het DNA dat niet tot expressie komt. De meer toegankelijke,



Chromatine en de dubbelstrengs DNA-helix

actieve, delen van chromosoomfibrillen vormen tezamen het euchromatine. Het dichter opeengepakte chromatine noemt men heterochromatine. Heterochromatine is vaak in grotere massa's geaggregeerd tot chromocentra.

2.2.4.c De nucleolus

De nucleolus of het kernlichaampje is een al zeer lang bekende structuur. Het aantal nucleoli per kern kan variëren; in principe heeft elke eukaryote cel één nucleolus, al kan deze zijn gemaskeerd door een dicht chromatinepatroon.
De nucleolus heeft als functie de aanmaak van ribosoom-subeenheden. Het hoge RNA-gehalte bepaalt de basofiele eigenschappen van dit organel, hoewel ook een aanzienlijke hoeveelheid basisch eiwit deel uitmaakt van de nucleolus. De nucleolus wordt niet door een membraan omgeven.

In de actieve nucleolus vindt omvorming plaats van RNA-precursors tot het rijpe ribosomale RNA, waarbij eerst meer filamenteuze (pars fibrosa), daarna meer granulaire (pars granulosa) elementen worden gevormd, welke laatste vooral aan de periferie van de nucleolus gelegen zijn. De in het cytoplasma gevormde specifieke eiwitten worden via de poriën aangevoerd en aan de RNA-precursors gebonden.

2.2.4.d Kernmatrix en karyolymfe

De term karyolymfe is al zeer lang in gebruik voor de eiwithoudende vloeistof waarin het chromatine zou zijn ingebed in de klassieke voorstelling. Het is gebleken dat de chromatinemassa in vivo het kerncompartiment veel meer opvult dan werd aangenomen op grond van de klassieke lichtmicroscopische waarnemingen van het chromatine.
Toch bevindt zich tussen de chromatinefibrillen een sterk in hoeveelheid variërende eiwithoudende vloeistof, die onder meer een functie vervult als transportmedium, bijv. voor RNA. De kernmatrix staat hiervan geheel los; het betreft hier min of meer fibreuze eiwitten die een ruimtelijk complex vormen in de celkern en hierdoor steun verlenen aan de geordende structuur van het chromatine. (Junqueira et al, 1993; Vander et al, 1990; Fox, 1990)

2.3 Structuur van de celmembraan

De celmembraan is een selectieve filter en een structuur voor actief transport; het controleert de inkomende nutriënten en de uitgaande afvalproducten en het ontwikkeld verschillen in ionenconcentraties tussen het milieu interieur en het milieu exterieur van de cel. Daarnaast functioneert de celmembraan als een sensor voor externe signalen, waardoor de cel haar antwoord kan aanpassen aan haar omgeving. (Alberts et al, 1989)

2.3.1 Lipid-bilayer-model.

Het meest aangenomen model gaat er van uit dat alle membranen een dubbele laag van lipide-moleculen bezitten, waarin de eiwitten als het ware ronddrijven, zodat zij van plaats kunnen veranderen.
De dubbele laag van lipiden (lipid-bilayer-model) bestaat uit:

- cholesterol (niet veresterd)
- fosfolipiden (lecithine, cefaline)
- glycolipiden

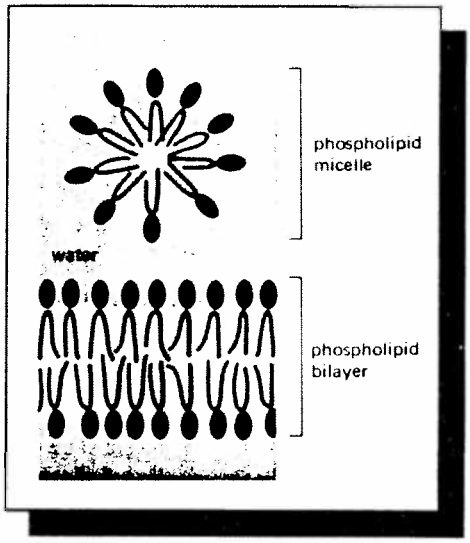
De samenstelling en de hoeveelheden aan lipiden lopen uiteen. (Hooghwinkel, 1990)

soort membraan	*lipide*	*eiwit*	*koolhydraat*
plasmamembraan	43	49	8
myeline	79	18	3
mitocondria buitenmembraan	48	52	spoor
binnenmembraan	24	76	spoor
endoplasmatisch reticulum	44	54	2

Membraansamenstelling in percentage van de droge stof.
(Hooghwinkel, 1993, pag 231)

De fosfolipiden-dubbellaag vormt de basis van de structuur van de celmembraan. De fosfolipiden zijn opgebouwd uit glycerol en vetzuur en bezitten daarnaast een fosforradicaal (forforbevattendende atomengroep), waardoor fosfolipiden amfipathisch zijn, dus zowel hydrofoob (de vetzuurketens) als hydrofiel (de fosforgroep) zijn. (Bernards & Bouman, 1988)

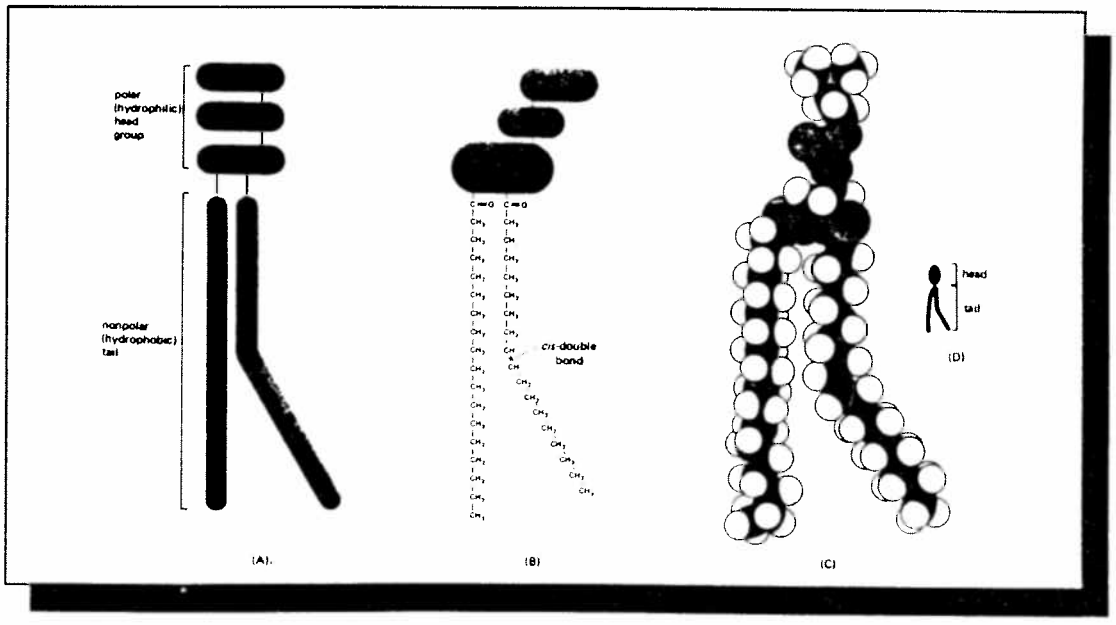
De amfipathische eigenschappen van fosfolipiden veroorzaakt de spontane vorming van een dubbellaag in een waterige oplossing.



De hydrofobe staarten worden naar binnen gedraaid en de hydrofiele koppen zijn naar de waterzijde gericht. Dit kan op twee manieren gebeuren: door de vorming van spheroïde micellen, waarbij de staarten naar binnen zijn gericht of door de vorming van bilayers, waarbij de staarten in een sandwitch-vorm tussen de koppen zijn gelegen. (Alberts et al, 1989)

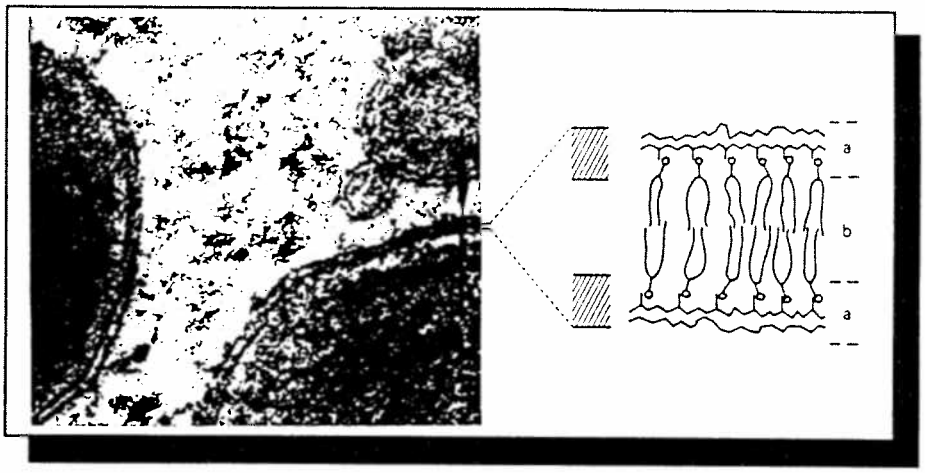
Een fosfolipide micel en een fosfolipide bilayer in water.
(Alberts et al, 1989, pag 277)

De fosfolipide molecuul heeft een polaire-kop-groep en twee niet-polaire-staarten. De staarten (vetzuren) kunnen in lengte varieren. Een staart heeft meestal een of meer cis-structuren (onverzadigd), terwijl de andere staart dat niet heeft (verzadigd). Hierdoor ontstaan verbindingen die het vloeibare karakter van de celmembraan waarborgen. (Alberts et al, 1989)



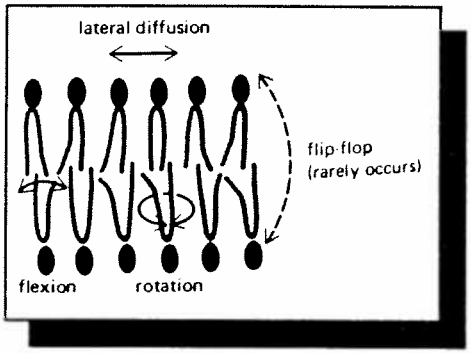
De delen van een fosfolipide molecuul, schematisch weergegeven (A), in scheikkunde formule (B) en als een model (C). (Alberts et al, 1989, pag 277)

De hydrofobe staarten van de vetzuurketens vormen het midden van de dubbellaag en staan dus naar elkaar toegekeerd. De polaire hydrofiele eindgroepen van de fosfolipiden zijn van de membranen afgekeerd. Dat wil zeggen zij zijn naar binnen (→ cytosol) gericht, en met de andere zijde naar buiten (→ extracellulaire vloeistof) gericht.



Schema van het lipid-bilayer-model.
A: hydrofiele groep, gericht naar cytosol en extracellulaire vloeistof.
B: hydrofobe groep, in het midden van de dubbellaag.
(Bernhards, 1988, pag 21)

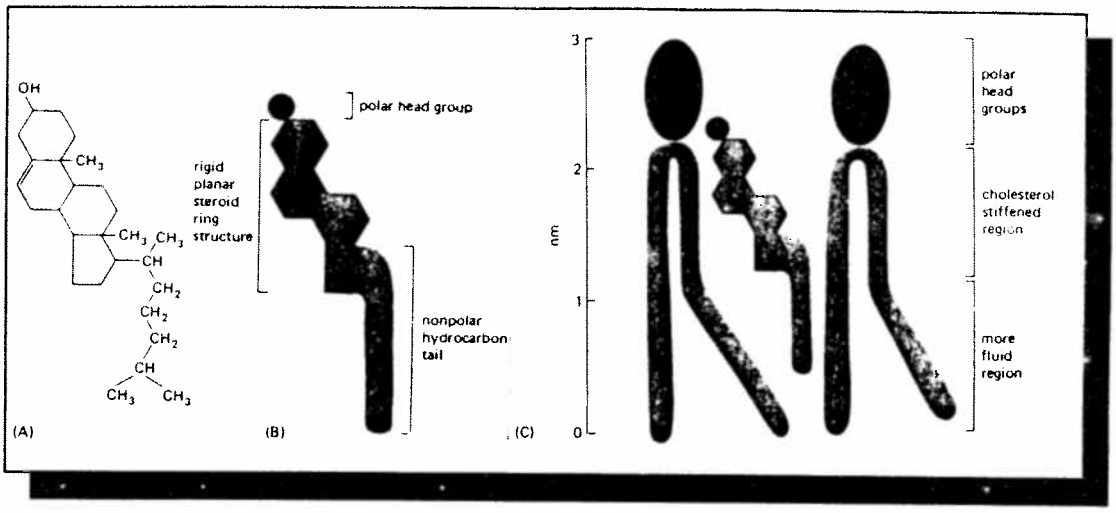
In de 70'er jaren is ontdekt dat de individuele fosfolipiden vrijelijk kunnen bewegen in de lipid bilayer. De studies tonen aan dat de lipide moleculen soms van de ene zijde naar de andere zijde verplaatsen (flip-flop). Vaak verplaatsen de lipide moleculen zich naar lateraal binnen een laag van de lipid bilayer. Daarnaast roteren de individuele lipide moleculen rond hun as en zijn de hydrofobe staarten flexibel in het centrum van de lipid bilayer.



De resultaten van de studies laten zien dat de fosfolipide-component van de celmembraan een 'vloeistof' is, waarin de moleculen lateraalwaarts kunnen bewegen. (Alberts et al, 1989)

De celmembranen van eukaryoten bevatten grote hoeveelheden cholesterol, in verhouding tot fosfolipiden van 1 : 1. De cholesterol moleculen zijn, in het lipid-bilayer-model, met hun hydroxyl-groepen vlak bij de polaire-kop-groep van de fosfolipide-moleculen gesitueerd. Hun steroïde structuur biedt stevigheid aan de celmembraan in de nabijheid van de polaire-kop-groe

pen; de staarten blijven flexibel. De cholesterol-component in de celmembraan behoedt de cel voor een snelle lysis en draagt dus bij tot een langere levensduur. (Alberts et al, 1989)



Cholesterol-component van de celmembraan, biedt onder de polaire groep een meer stijve component; de staart blijft flexibel. (Alberts et al, 1989, pag 279)

De lipid-bilayer van de celmembraan is niet symetrisch. De polaire-kopgroep verschilt intra-cellulair ten opzichte van extra-cellulair. Sommige membraan-gebonden enzymen maken hier gebruik van.

De celmembraan bevat naast enkelvoudige lipide-moleculen ook glycolipiden, oligosacchariden verbonden aan een lipide-molecule. De glycolipiden bevinden zich voornamelijk aan de buitenzijde van alle celmembranen, beslaan 5% van de lipide-moleculen, maar hun functie is nog onbekend. Waarschijnlijk zijn het receptoren voor signalen tussen cellen of signalen van andere aard. Van het ganglioside G_{m1} (een glycolipide met N-acetylneuramic acid, NANA) is de receptorfunctie voor het cholera-bacterie-toxine bekend. (Alberts et al, 1989)

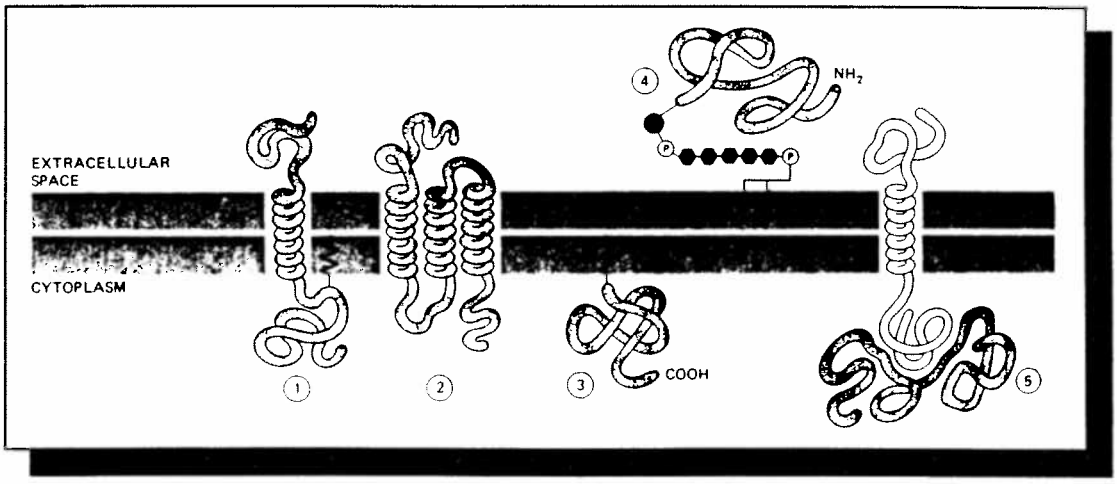
2.3.2 Membraan-proteïnen

Waar de lipiden verantwoordelijk zijn voor de continuïteit en stabiliteit van de membraan en de isolerende eigenschappen bepalen, zijn de eiwitten verantwoordelijk voor specifieke membraanfuncties. Hierdoor verschilt de eiwitcomponent in verschillende membraantypen: van 25% in myelinescheden (voornamelijk isolerende eigenschappen), tot 57% in de binnenmembraan van de mitochondriën (enzym-systemen). De gewone celmembraan bestaat voor 50% uit proteïnen. (Junqueira, 1993).

Er zijn verschillende soorten membraanproteïnen:

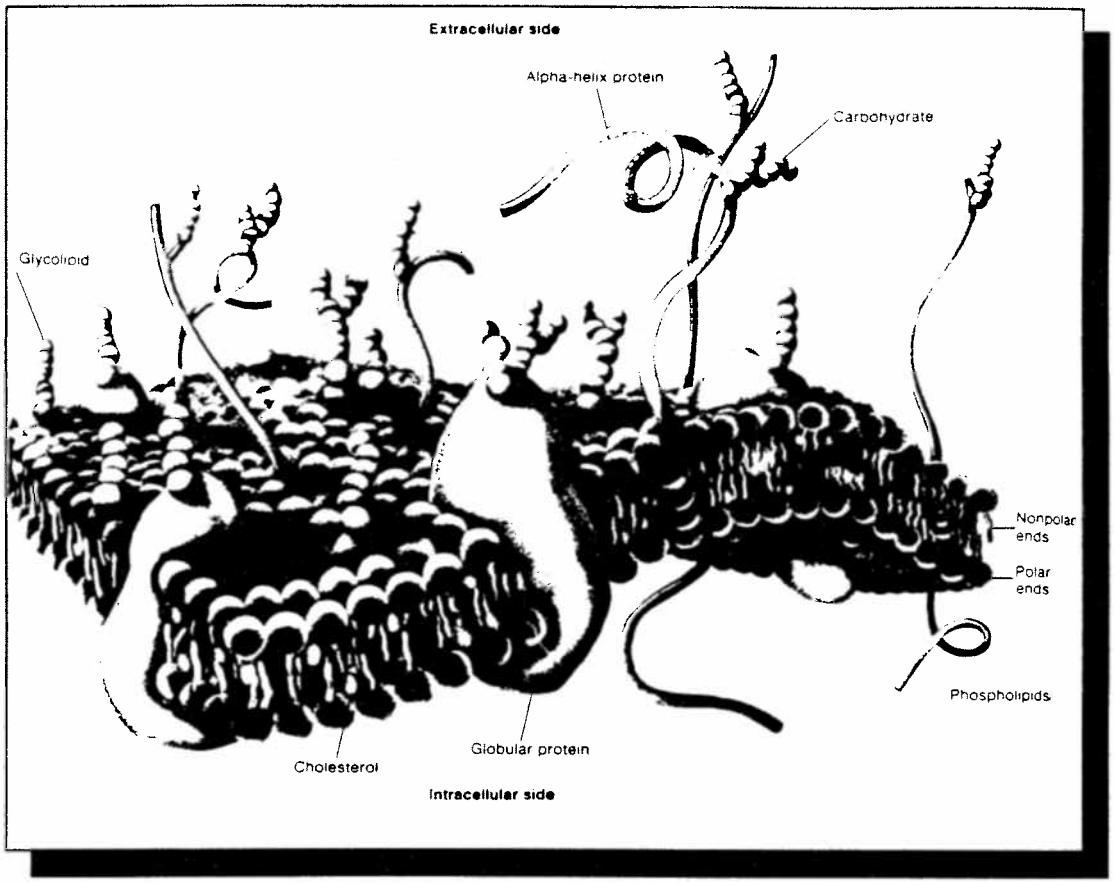
1. **Intergrale membraanproteïnen:** Zij bezitten een hydrofobe regio, die in de membraan een verbinding aangaat met de hydrofobe staarten van de fosfolipiden. In de membraan vormen zij een α-helix of meervoudige α-helix (figuur 1 en 2). Sommige zijn echter alleen verbonden met een vetzuurketen van de lipid-bilayer (figuur 3) of maken een verbinding via een specifieke oligo-saccharide (figuur 4).
2. **Perifere membraanproteïnen:** Zij maken geen verbinding met de lipid-bilayer, maar zijn wel aan de celmembraan verbonden via de transmembraanproteïnen (figuur 5). Deze proteïnen laten hun verbinding los bij veranderingen in de redoxpotentiaal of pH (zie paragraaf 7.1.1).

De membraanproteïnen hebben altijd een unieke plaats in de celmembraan. (Alberts et al, 1989)

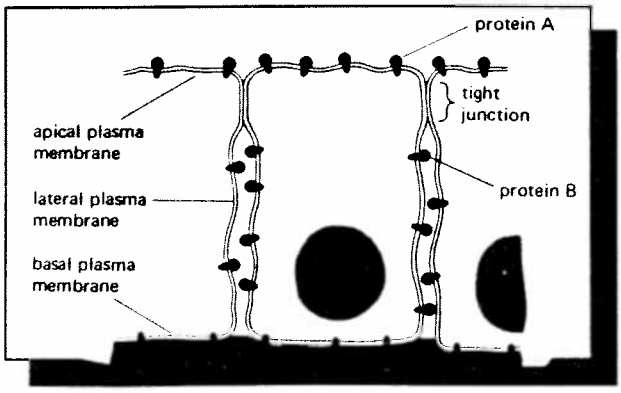


Vijf manieren waarop membraanproteïnen in de lipid-bilayer gelegen zijn::
1. Integrale membraanproteïne in een enkele α-helix.
2. Integrale membraanproteïne in een meervoudige α-helix.
3. Integrale membraanproteïne verbonden met een vetzuurketen.
4. Integrale membraanproteïne verbonden met een oligo-saccharide.
5. Perifere membraanproteïne, verbonden met een integrale membraanproteïne. (Alberts, 1989, pag 284)

Zoals beschreven is de celmembraan vloeibaar, zowel de fosfolipiden als de proteïnen kunnen vrijelijk lateraalwaarts bewegen. De proteïnen bevinden zich in een soort mozaïk-patroon en kunnen zich verplaatsen in de vloeibare lipid bilayer. Daarom noemt men dit model het 'fluid mosaic model'. (Fox, 1990)



Het 'fluid-mosaïc-model' van de celmembraan. (Fox, 1990, pag 52)



Niet alle proteïnen kunnen zich verplaatsen in de celmembraan. Bij vele cellen bezitten de proteïnen specifieke domeinen in de lipid-bilayer. Deze domeinen worden afgegrensd door de zogenaamde tight-junctions (zie hoofdstuk 2.3). Bijvoorbeeld sommige proteinen in epitheelcellen van de darm, niertubulus en bepaalde transportproteïnen moeten in het apicale gedeelte van de cel gesitueerd

zijn (protein A), terwijl andere aan de basale of laterale zijde van de cel hun functie moeten uitvoeren (protein B). (Alberts et al, 1989)

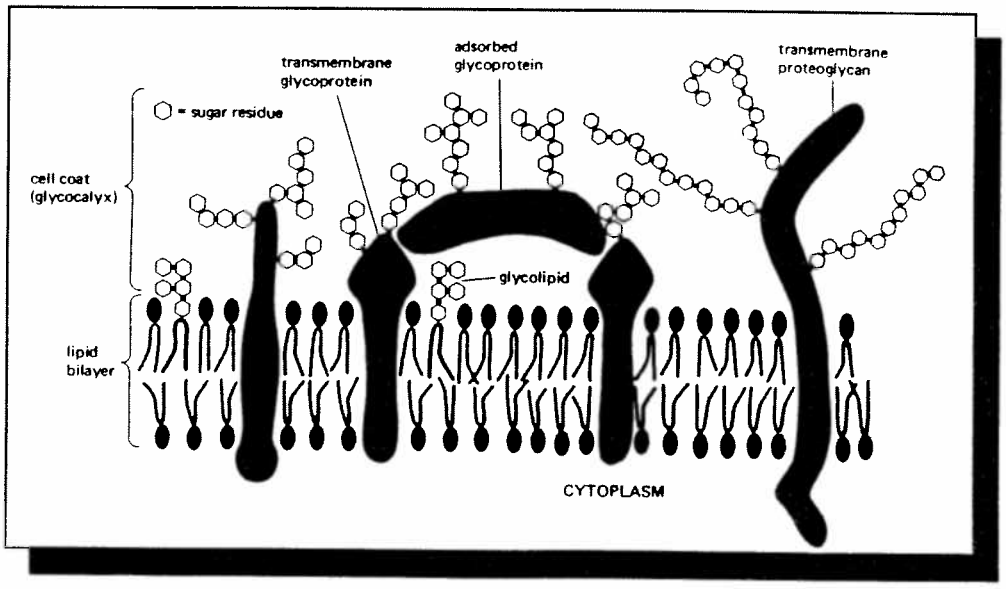
De eiwitten dragen bij aan verschillende functies van de celmembraan. Sommige eiwitten dragen bij tot (a) het transport van moleculen, andere gedragen zich als (b) enzymen voor celmembraan-reacties. Andere typen eiwitten functioneren als (c) schakels die de celmembraan verbinden met het cytoskelet en/of de extracellulaire matrix. Weer ander eiwitten zijn (d) receptoren voor het ontvangen en produceren van chemische signalen. Specifieke eiwitten behoren tot de (e) antigenen. (Fox, 1990)

2.3.3. Membraan-polysacchariden

Naast de fosfolipiden en proteïnen bezit de celmembraan ook oligosacchariden en polysacchariden. Zij zijn gebonden aan:

- proteïnen: proteoglycanen of glycoproteïnen, een lange polysaccharide keten verbonden met een proteïne.
- lipiden: glycolipiden of lipopolysacchariden.

De polysacchariden zijn hoofdzakelijk aan de proteïnen gebonden en bevinden zich voornamelijk aan de buitenzijde van de cel. Deze perifere zone van polysacchariden aan de extra-cellulaire zijde van de cel wordt ook wel de glycocalix genoemd. (Fox, 1990)



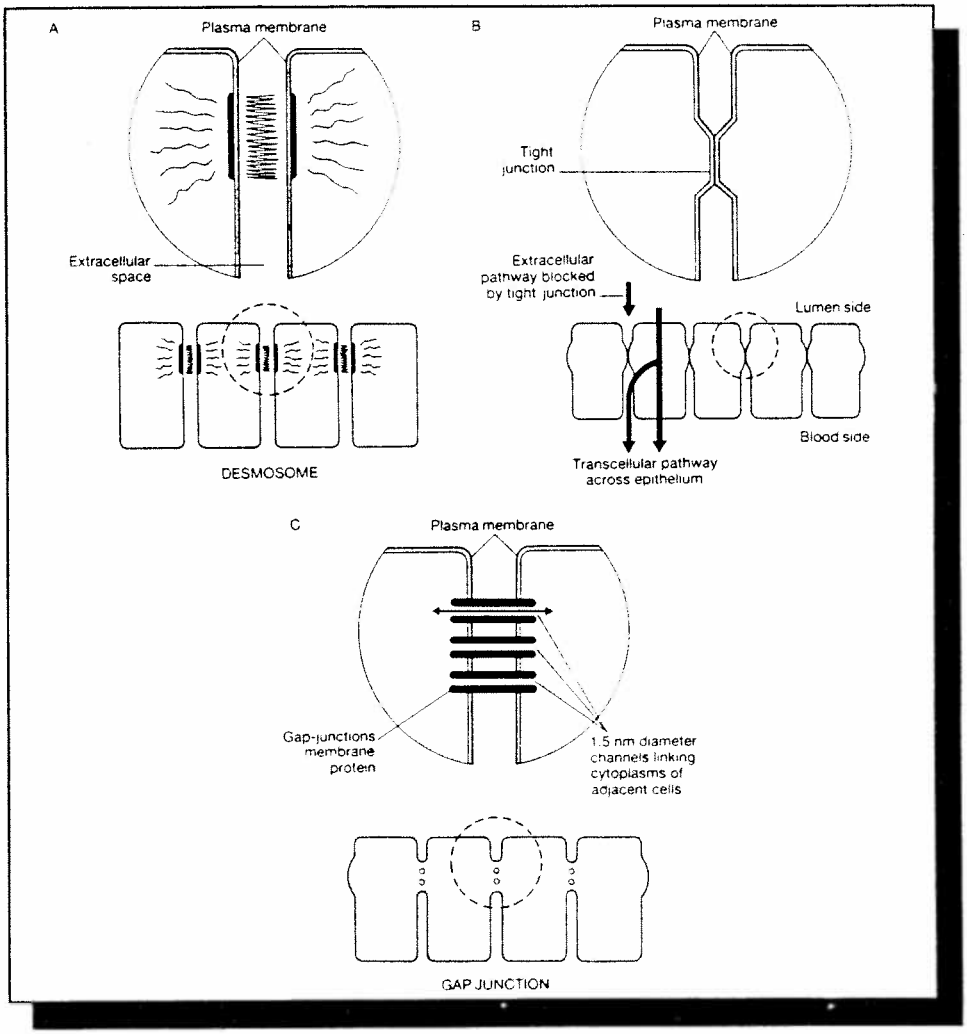
Schematische weergave van de glycocalix, welke is opgebouwd uit oligosacchariden en zich aan de buitenzijde van de cel bevindt.
(Alberts et al, 1989, pag 300)

De glycocalix heeft als functie:

- specifieke bind- of receptorplaatsen.
- verandering redoxpotentiaal, ten gevolge van hun negatieve lading.
- endocytose.

2.4 Celmembraanverbindingen

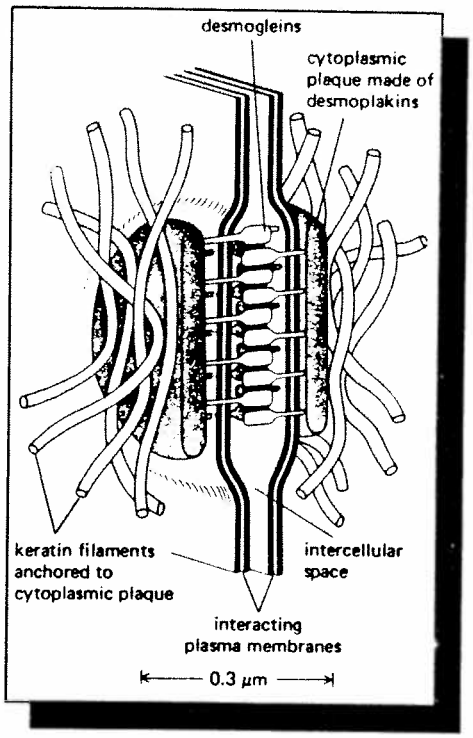
In aansluiting op de functie als barrière voor moleculen tussen de intracellulaire en extra-cellulaire vloeistof, is de celmembraan betrokken bij verbindingen tussen cellen. Sommige cellen, met name bloedcellen, blijven onafhankelijk, solitair in een vloeistof. De meeste cellen vormen een onderdeel van weefsels en organen en kunnen niet vrijelijk door het organisme bewegen. Er blijft echter meestal een ruimte van ten minste 20 μm tussen de celmembranen van twee aangrenzende cellen. Deze ruimte is opgevuld met extra-cellulaire vloeistof en voorziet in een intermediair systeem tussen cellen en bijvoorbeeld bloedvaten. Er bestaan fysiologische verbindingen door gespecialiseerde membraanverbindingen (junctions) tussen verschillende cellen. (Vander et al, 1990)



Schematische weergave van de junctions. (Vander et al, 1990, pag 44)

2.4.1 Desmosoom

Het desmosoom (macula adherens) behelst een regio tussen twee celmembranen van ongeveer 20 μm, met een grote concentratie aan proteïnen in elke van de twee membranen en in de transcellulaire ruimte. Het desmosoom verbindt de intermediaire filamenten (zie paragraaf 2.1.2) van twee aangrenzende cellen, om zodoende een continue netwerk in het weefsel te vormen.
Het type intermediair filament hangt af van het weefsel; cytokeratine in epitheelcellen, desmine in spierweefsel en vimentine in bindweefsel.

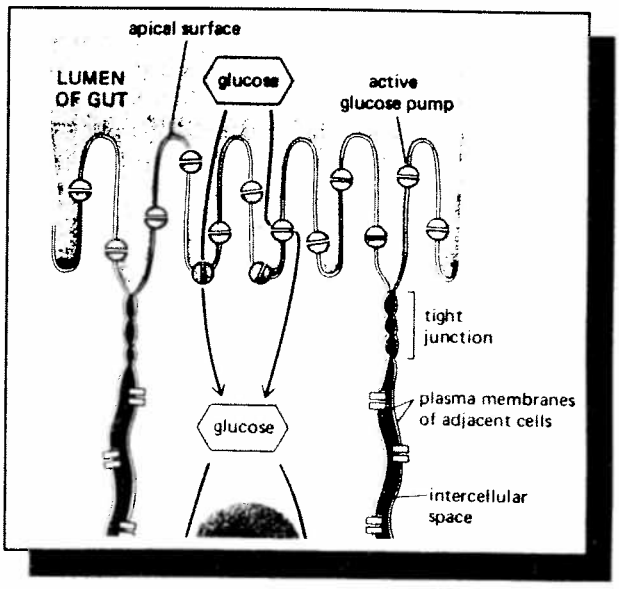


Desmosoom (Junqueira, 1993)

Het desmosoom behelst (1) een cytoplasmatische plaque, gevormd door intracellulaire proteïnen, verbonden met het cytoskelet en (2) transmembraneuze glycoproteïnen (desmogleïnen), die de plaques in de transcellulaire ruimte verbinden. (Alberts et al, 1989; Vander, 1990)

2.4.2 Tight Junction

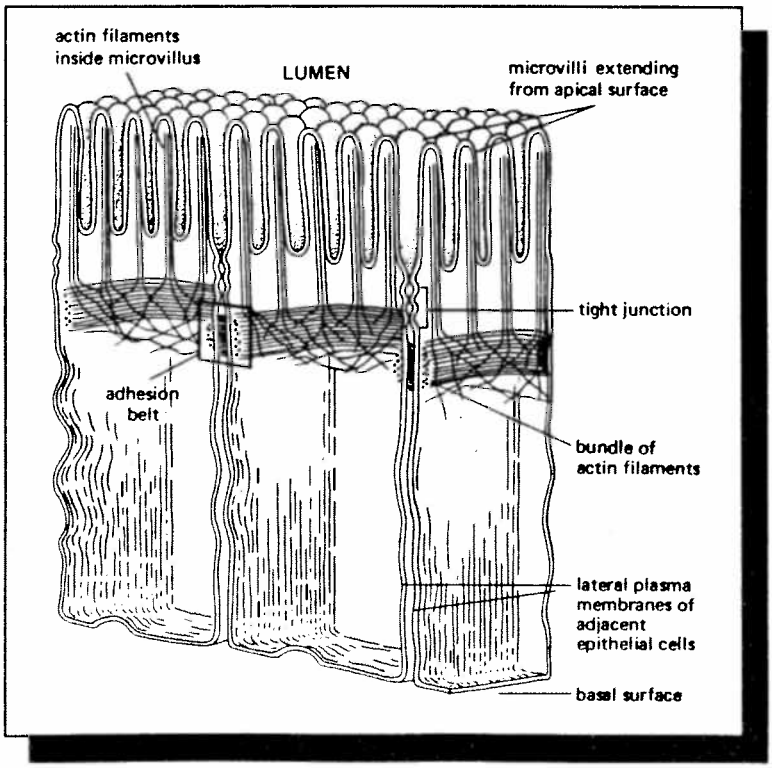
De Tight Junction (occludensverbinding) is gevormd wanneer de extracellulaire zijde van twee aangrenzende celmembranen zo zijn samengevoegd, dat er geen extracellulaire ruimte tussen de cellen ter hoogte van de tight junction aanwezig is.
Tight junctions belemmeren de passage van moleculen in de extracellualire ruimte tussen de verbonden cellen. Het belang is duidelijk te zien bij de darmepitheelcellen, zij moeten het transcellulair transport (zie paragraaf 2.1.1, punt 8) van



nutriënten waarborgen. De carrier-eiwitten (apicaal) pompen de moleculen actief uit het darmlumen in de epitheelcel en vervolgens zorgen andere carrier-eiwitten (basolateraal) voor een passieve diffusie naar de extracellulaire ruimte. Voor dit transcellulair transport moeten de aangrenzende cellen zodanig aaneengesloten zijn, dat de getransporteerde moleculen niet transepitheliaal diffunderen.
De tight junction bestaat uit een draderig netwerk, waarmee integrale membraanproteïnen zijn verenigd en welke verbonden is met het cytoskelet. (Junqueira et al, 1993; Alberts et al, 1989)

2.4.3 Adherens Junction

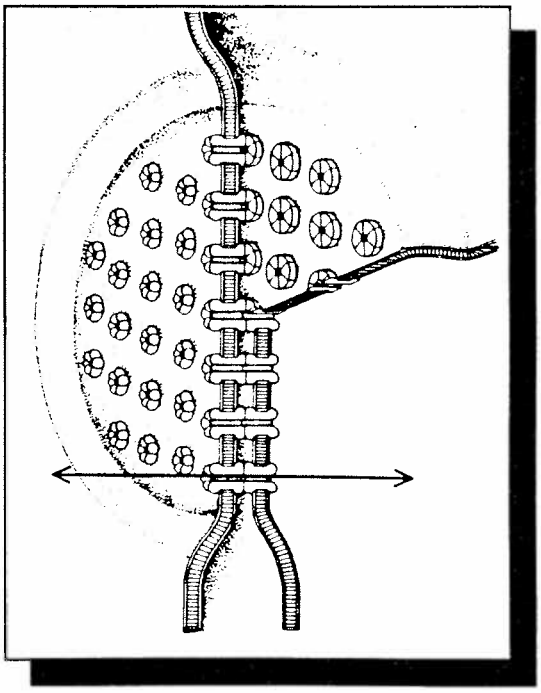
De adherens junction bestaan uit verbindingen door actine-filamenten met de celmembraan. In epitheelcellen vormen zij de zonula adherens (adhesion belt), een bundel van actine-filamenten welke is gelokaliseerd in het apicale deel van de cel, juist onder de tight junction en welke transcellulair verloopt. De actine bundels zijn verbonden door integrale membraanproteïnen. Veronderstelt wordt dat zij helpen om de kromming van epitheliale cellagen in een buisvorm te vormen. Zo wordt bijvoorbeeld ook verondersteld dat deze bundels de vorming van de neurale buis uit de neurale plaat helpen in te zetten.



De verbinding tussen het intracellulaire compartiment en de extracellulaire matrix wordt tot stand gebracht door adhesieplaten, bestaande uit integrale membraanproteïnen. Met name fibronectine verbindt de intracellulaire actine-filamenten met de extracellulaire matrix.
(Junqueira et al, 1993; Alberts et al, 1989)

2.4.4 Gap junction

Gap junctions (nexus) zijn geconstrueerd door integrale membraanproteinen, waardoor een communicatiekanaal ingesloten wordt. Deze speciale eiwitten (conexinen), bestaande uit vier α-helixen, vormen in groepsverband een conexon. De connexonen van aangrenzende cellen liggen tegenover elkaar, waardoor het verbindingskanaal ontstaat.



De gap junctions laten een passage toe van stoffen met een molecuulgewicht < 1500, zoals water, ionen, aminozuren, suikers, cyclisch AMP, signaalmoleculen, vitaminen en metabolieten, maar geen macromoleculen zoals proteïnen, nucleïnezuren en polysacchariden. Hierdoor ontstaat een functionele en metabole koppeling tussen de cellen.

De gap junctions zijn dynamische verbindingen, zij kunnen openen en sluiten. Gap junctions kunnen daarnaast gevormd worden tussen cellen die daarvoor geen verbinding hadden en zij kunnen ook weer snel verdwijnen.
De verandering in permeabiliteit van de gap junctions verloopt snel (enkele seconden). De daling in permeabiliteit is gerelateerd aan:

- daling van de pH (stijging van de zuurgraad)
- stijging van de concentratie van Ca^{2+}-ionen
- daling van de redoxpotentiaal
- extracellulaire chemische signalen.

De chemische signalen kunnen de permeabiliteit doen toenemen en afnemen. Bijvoorbeeld glucagon vermeerderd de permeabiliteit van de gap junctions in levercellen door toename van de concentratie van intracellulair cyclisch AMP. (zie verder paragraaf 2.6.5 en hoofdstuk 7).
(Vander et al, 1990; Junqueira et al, 1993; Alberts et al, 1989)

2.5 Signaaltransductie

Een cel kan de functie van een andere cel beïnvloeden door signalen uit te zenden die door de ontvangende cel 'begrepen' kunnen worden: dit wordt prikkeloverdracht of signaaltransductie genoemd. Deze informatieve signalen kunnen zowel elektrisch als chemisch van aard zijn. Chemische signalen kunnen zowel lokaal (paracrien) als op afstand, na transport via de circulatie (endocrien), actief zijn. Overdracht van chemische signalen van de ene cel naar de andere vindt plaats door binding van signaalmoleculen (liganden) aan specifieke receptormoleculen. Door binding van de ligand wordt de receptor geactiveerd, waarna signaaloverdracht kan plaatshebben. Polaire liganden, zoals peptidehormonen, kunnen de celmembraan niet passeren en werken via binding aan receptoren in de celmembraan. Deze binding leidt tot intracellulaire veranderingen in de concentratie van second messengers, die de boodschap overbrengen. Apolaire liganden, zoals steroide hormonen, kunnen de celmembraan wel passeren en werken via binding aan intracellulaire receptoren. De eiwitten die na activering via een van de routes van prikkeloverdracht de cellulaire reactie op een prikkel teweegbrengen, worden effectoren genoemd.

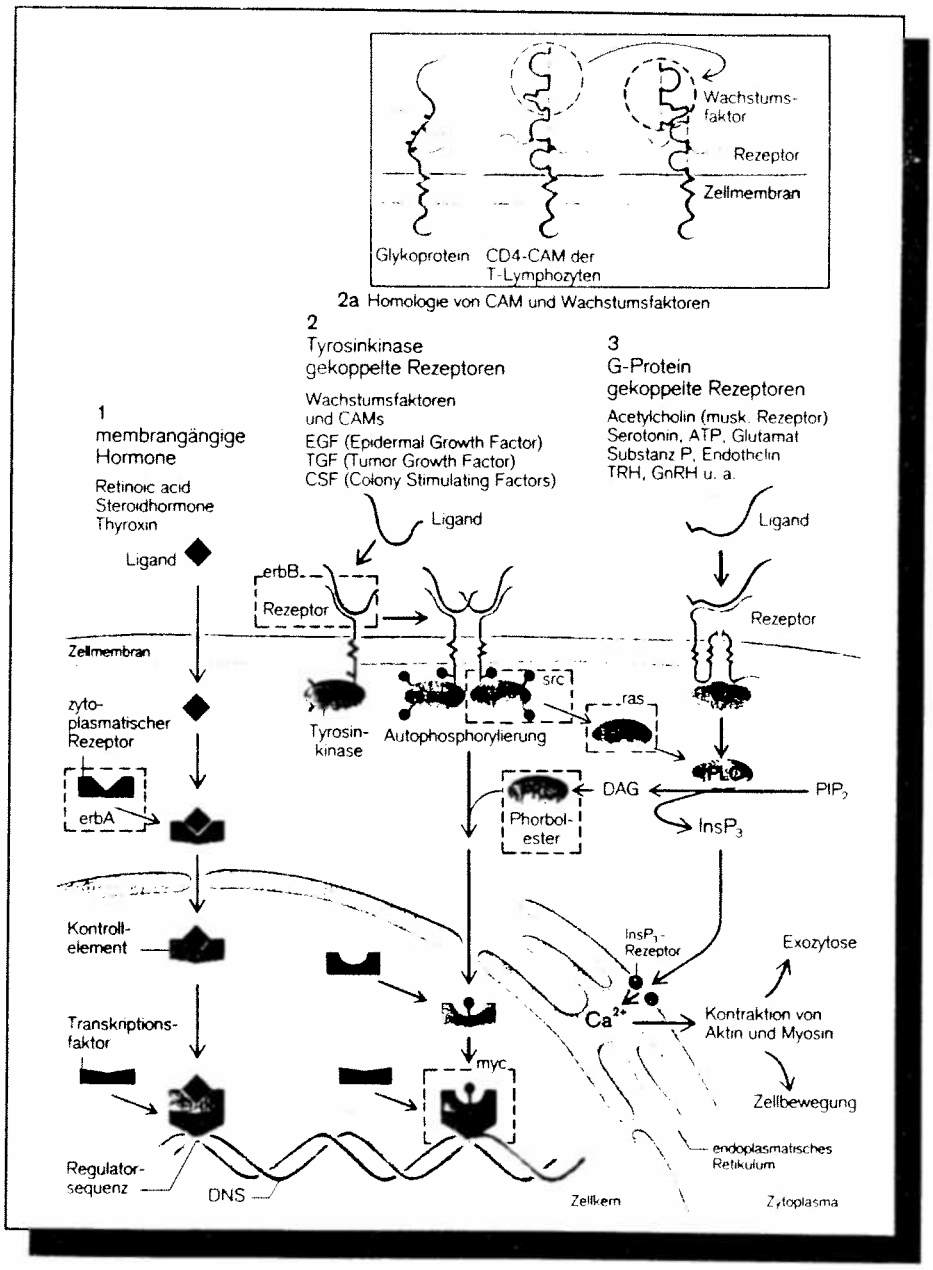
2.5.1 Signaaltransportmechanismen

Het aantal verschillende mechanismen waardoor signaaloverdracht kan plaatsvinden, is betrekkelijk beperkt. De specificiteit van de cellulaire reactie op een extracellulair signaal is binnen elk der routes meestal te herleiden tot verschillende receptormoleculen. Tot nu toe zijn zes verschillende typen receptoren geïdentificeerd:

1. ligandafhankelijke transcriptiefactoren;
2. aan G-eiwit gekoppelde receptoren, namelijk:
   * van cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP) of cyclisch guanosine-monofosfaat (cGMP) afhankelijke proteinekinasen,
   * fosfolipide-afhankelijke proteinekinasen,
   * Ca^{2+}-afhankelijke proteinekinasen en
   * langzame ligandgestuurde ionenkanalen;
3. spanning- of voltagegestuurde ionenkanalen;
4. snelle ligandgestuurde ionenkanalen;
5. aan tyrosinekinase gekoppelde receptoren en
6. cytokine-receptoren.

Bij alle routes, behalve de eerste, wordt gebruik gemaakt van intracellulaire second messengers, waarvan de bekendste zijn: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, cAMP, cGMP, inositoltrifosfaat (IP3), diacylglycerol (DAG) en metabolieten van

arachidonzuur (prostaglandinen, leukotriënen).
Deze second messengers reguleren op hun beurt vaak de activiteit van andere routes van signaaltransductie, of van effectorenzymen, zoals proteïnekinasen (fosforylering van eiwitten) of fosfatasen (defosforylering van eiwitten). (Alberts et al, 1989; Stryer, 1989; Drews, 1993)



Beknopt schema van verschillende signaaltransportmechanismen voor stofwisseling en celdifferentiëring, zoals gevonden bij de embryologische ontwikkeling. (Drews, 1993, pag 193)

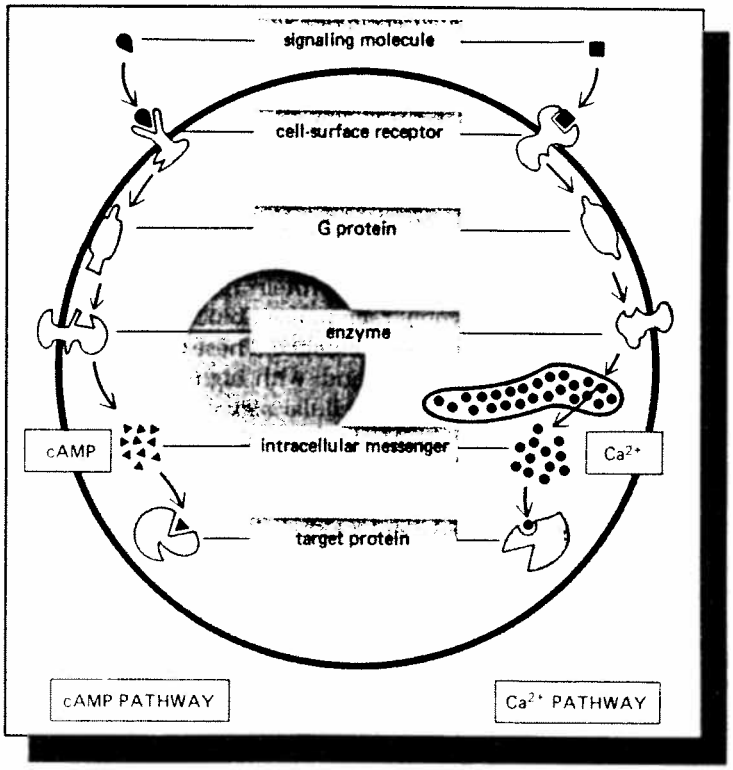
1. Ligandafhankelijke transcriptiefactoren

Deze groep receptoren wordt ook wel de 'steroidreceptor-superfamilie' genoemd. De liganden van deze groep receptoren zijn kleine, relatief apolaire verbindingen, zoals steroïde en thyreoïdhormonen, retinoïnezuur (gevormd uit vitamine A) of vitamine D, die relatief gemakkelijk de celmembraan passeren. In de cel binden de liganden aan receptoren, die daardoor geactiveerd worden.
Typerend voor ligandafhankelijke transcriptiefactoren is dat ze op het DNA binden. De binding van het receptorcomplex op het DNA is coöperatief: als het eerste receptormolecuul eenmaal gebonden is, wordt het tweede molecuul met een veel hogere affiniteit gebonden (tot 100 maal zo hoog). Door coöperatieve binding wordt het receptorcomplex stabieler. Zie verder paragraaf 2.6.4 voor het celantwoord op een steroïdhormoonactie.

2. Aan G-eiwit gekoppelde receptoren

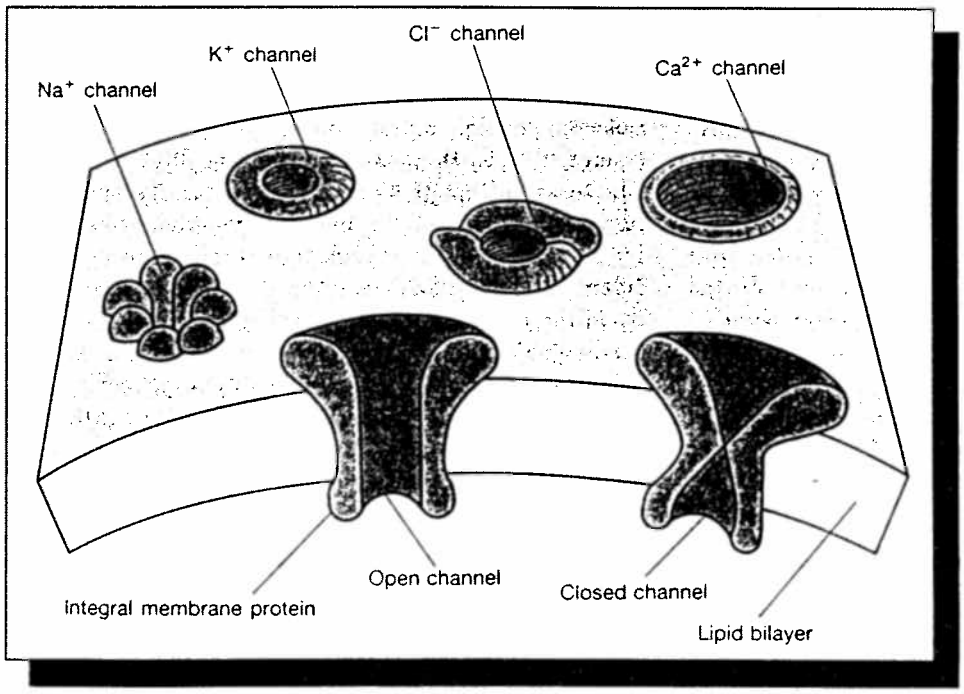
Kenmerkend voor deze superfamilie van receptoren in de plasmamembraan is dat de signaaltransductie tussen het geactiveerde receptormolecuul en de intracellulaire effectoren verloopt via een guanosinetrifosfaat (GTP)-bindend regulator eiwit.

Aan de extracellulaire zijde van deze receptoren bevindt zich een nis waarin het ligand kan binden. Het intracellulaire deel van de receptor regelt de selectieve herkenning en activering van de verschillende typen G-eiwitten. Hoewel de aan G-eiwit gekoppelde receptoren een klasse vormen, kunnen ze een grote verscheidenheid aan liganden herkennen: polypeptiden, biogene aminen, eicosanoïden (metabolieten van arachidonzuur) en ook licht- en reukreceptoren behoren tot deze superfamilie.



De G-eiwitten worden aan het binnenoppervlak van de plasmamembraan aangetroffen, waar ze functioneren als intermediair in de signaaloverdracht naar effector-eiwitten. Dit eiwit bestaat uit 3 subeenheden (α, ß en τ).
Er bestaan vier functioneel verschillende typen α-subeenheden. Een type stimuleert adenylaatcyclase, waardoor de intracellulaire concentratie van de second messenger cAMP toeneemt. Ditzelfde type α-subeenheid kan ook Ca^{2+}-kanalen openen. Dit type G-eiwit wordt irreversibel geactiveerd door choleratoxine. Een tweede type α-subeenheid inactiveert daarentegen het adenylaatcyclase, sluit Ca^{2+}-kanalen, opent K^+-kanalen of activeert fosfolipase C. Na binding van pertussis-toxine kan dit type G-eiwit niet meer geactiveerd worden door een receptor.
Door binding aan adenylaatcyclase wordt de omzetting van ATP in de second messenger cAMP geactiveerd. Cyclisch AMP activeert op zijn beurt het cytosolische enzym proteïnekinase A (PKA). PKA fosforyleert serine- of threonine-residuen in een eiwitketen. (Tepperman & Tepperman, 1987; Best & Taylor, 1985)

Bespreking van de andere aan G-eiwit gekoppelde receptoren voert in het kader van deze thesis te ver in de biochemische wereld. Van groot belang is de constatering dat deze receptoren duidelijk beïnvloedbaar zijn via extra-cellulaire substanties (zoals cholera en pertussis), waarin de invloed van de extra-cellulaire matrix op het intracellulaire metabolisme voor een deel haar verklaring vindt (zie hoofdstuk 7).



3. Spanning- of voltagegestuurde ionenkanalen.
Spanning- of voltagegestuurde ionenkanalen openen onder invloed van een depolarisatie van de membraan. Er zijn drie typen bekend: Na^+-, Ca^{2+}- en K^+-kanalen. Spanninggestuurde Ca^{2+}-kanalen zijn bijvoorbeeld betrokken bij de koppeling van excitatie en contractie van spieren en bij secretie door klieren. De activiteit van spanninggestuurde ionenkanalen wordt gereguleerd door kleine veranderingen in de membraanpotentiaal. De 'spanningsensor' wordt gevormd door positief geladen aminozuren in het ionenkanaal (zie verder hoofdstuk 6).

4. Snelle ligandgestuurde ionenkanalen
Kenmerkend voor dit type ligandgestuurde ionenkanalen is de zeer snelle opening van de kanalen (milliseconden) na binding van de ligand aan de receptor. Zowel receptoren die kationen (o.a. Na^+) transporteren als receptoren die anionen (o.a. Cl^-) transporteren, behoren tot deze familie. Bezetting van de 'nicotine'receptoren met acetylcholine opent bijv. Na^+-kanalen, waardoor een initiële depolarisatie optreedt. (Alberts et all, 1989)

5. Aan tyrosinekinase gekoppelde receptoren
De receptor- en effectorfuncties van aan tyrosinekinase gekoppelde receptoren zijn verenigd in één molecuul. Deze groep receptoren in de celmembraan is vooral betrokken bij proliferatie en differentiatie, in dierlijke cellen. De liganden zijn meestal relatief kleine peptiden, zoals insuline, terwijl de effectorfunctie bestaat uit fosforylering van tyrosine-residuen in eiwitketens. Mutatie van de genen van factoren die deel uitmaken van deze signaaltransductieroute, kan leiden tot de synthese van niet-regelbare, voortdurend actieve varianten, de zogenaamde oncogenen. (Alberts et all, 1989; Best & Taylor, 1985; Tepperman & Tepperman, 1987)

6. Cytokine-receptoren
Een andere, niet-verwante familie van celmembraanreceptoren vormt die van de cytokine-receptoren. Cytokinen vormen een heterogene groep polypeptiden betrokken bij signaaltransductie (zie ook paragraaf 6.2.1). Binnen deze familie van receptoren kunnen verschillende subklassen worden onderscheiden.
Een eerste klasse wordt gevormd door de receptoren voor groeihormoon, prolactine, erytropoëtine, groeifactoren voor leucocyten, en interleukinen. Een tweede subklasse door de interferon-receptoren, een derde subklasse door de 'tumor growth factor' ß-receptoren (TGF-ß) en een vierde door de receptoren voor 'nerve growth factor' (NGF) en 'tumor necrosis factor' (TNF). (Tepperman & Tepperman, 1987; Fridgor & van Kooyk, 1992)

2.5.2 Regulering van de signaaltransductie

Een receptor heeft twee functies: ligandherkenning en signaaltransductie. Een ligand moet niet met een enzym vergeleken worden, maar met een cofactor: door binding van de ligand verandert de samenstelling van de receptor, die daardoor geactiveerd wordt en een signaal kan overdragen. Het geringe aantal mechanismen waarvan intracellulaire signaaltransportmechanismen gebruik maken, contrasteert sterk met de grote diversiteit van de signalen waarop een cel moet kunnen reageren. Een signaal wordt bovendien vaak herkend door verschillende receptorsubtypen.
Elk van de beschreven signaaltransportmechanismen vormt een compromis tussen enerzijds het vermogen van de cel om lage concentraties te detecteren en anderzijds het vermogen snelle veranderingen in de concentratie van het extracellulaire signaal te registreren.

Na een stimulering door hormonen of neurotransmitters vermindert de cellulaire gevoeligheid voor verdere stimulering door deze agentia gewoonlijk, men noemt dit desensibilisering. Desensibilisering treedt op doordat met ligand bezette receptoren tijdelijk van de celmembraan verwijderd worden door internalisering (via receptor-gemedieerde endocytose) of doordat receptoren ter plaatse geïnactiveerd worden door bijvoorbeeld fosforylering. Beide mechanismen zijn snel (seconden tot minuten) en leiden niet tot een verandering van de totale hoeveelheid receptoreiwit in een cel.

De specificiteit van het effect van een signaal kan worden vergroot door een onderlinge beïnvloeding van de intracellulaire signaaltransductiepaden. De beïnvloeding van de activiteit van een signaaltansductiepad door de effector van een ander signaaltransductiepad wordt 'cross talk' genoemd. Een voorbeeld hiervan is de activering van fosfolipase C door de tyrosinekinase-activiteit van de insuline-receptor. Ook kunnen 'cascades' van een aantal effectorcomponenten van signaaltransductiepaden betrokken zijn bij het cellulaire antwoord op een signaal.

2.5.3 Stoornissen in signaaltransductie

Een belangrijke groep van ziekten wordt gekenmerkt door vorming van antistoffen tegen celmembraanreceptoren. Hierbij bevinden zich aandoeningen waarbij auto-antistoffen worden geproduceerd tegen aan G-eiwit gekoppelde receptoren. De auto-antistoffen kunnen receptoren zowel stimuleren als blokkeren. Het nettoresultaat van het effect is bepalend voor de klinische symptomen, in de vorm van hyperactiviteit en groei of hypoactiviteit en atrofie.

Moleculair biologisch onderzoek van kanker heeft uitgewezen dat veel afwijkende eigenschappen van kankercellen terug te voeren zijn op fouten in de overdracht van signalen naar en de verwerking van die signalen in de cel. Sommige kankercellen produceren hun eigen groeifactoren en onderhouden zo hun ongeremde groei. Bij andere vormen van kanker zijn er stoornissen in de signaaltransportmechanismen. (Tepperman & Tepperman, 1987; Fridgor & van Kooyk, 1992; Austyn & Wood, 1993)

In dit kader zijn de samenstelling en de regulerende eigenschappen van de extracellulaire vloeistof van essentieel belang. Immers het effect van de signaaloverdracht wordt mede bepaald door de structuuur van de omgeving, die zowel de receptor als de ligand kan beïnvloeden (zie verder hoofdstuk 7).

2.6. Celantwoord

Geen enkel multicellulair organisme kan lang overleven zonder een soort van intern communicatiesysteem dat boodschappen overbrengt van de ene cel naar de andere cel. Bij dierlijke organismen (inclusief de mens) bestaan er drie belangrijke communicatiesystemen. Deze systemen zorgen voor een constant intern milieu, en zijn dan ook onderling sterk afhankelijk van elkaar. Naast hormonen zijn er vele andere chemische substanties welke een regulerende of modulerende rol spelen in de controle van biologische processen.

2.6.1 Regulatiesystemen

Wij kennen de volgende communicatiesystemen ten aanzien van het regulatiemechanisme:

1. Het Telecriene systeem
Bij dit systeem worden overdrachtsstoffen afgescheiden die over een lange afstand, dus ver weg van de cellen die ze gesecerneerd hebben, hun effect sorteren. Dit systeem is in twee subsystemen onder te verdelen:

a. het neurocriene systeem: welk te vergelijken is met een uitgebreid telefoonsysteem waarin er een duidelijke connectie is tussen de bron van initiatie van de boodschap en de plaats waar ontvangst van de boodschap plaatsvindt.
De chemische boodschappers zijn de neurotransmitterstoffen. Neurotransmitters worden gesecerneerd door zenuwcellen en vrijgelaten aan de zeuwuiteinden. Het is transport van informatie via een electrisch impuls in ongeveer 100 m/s.

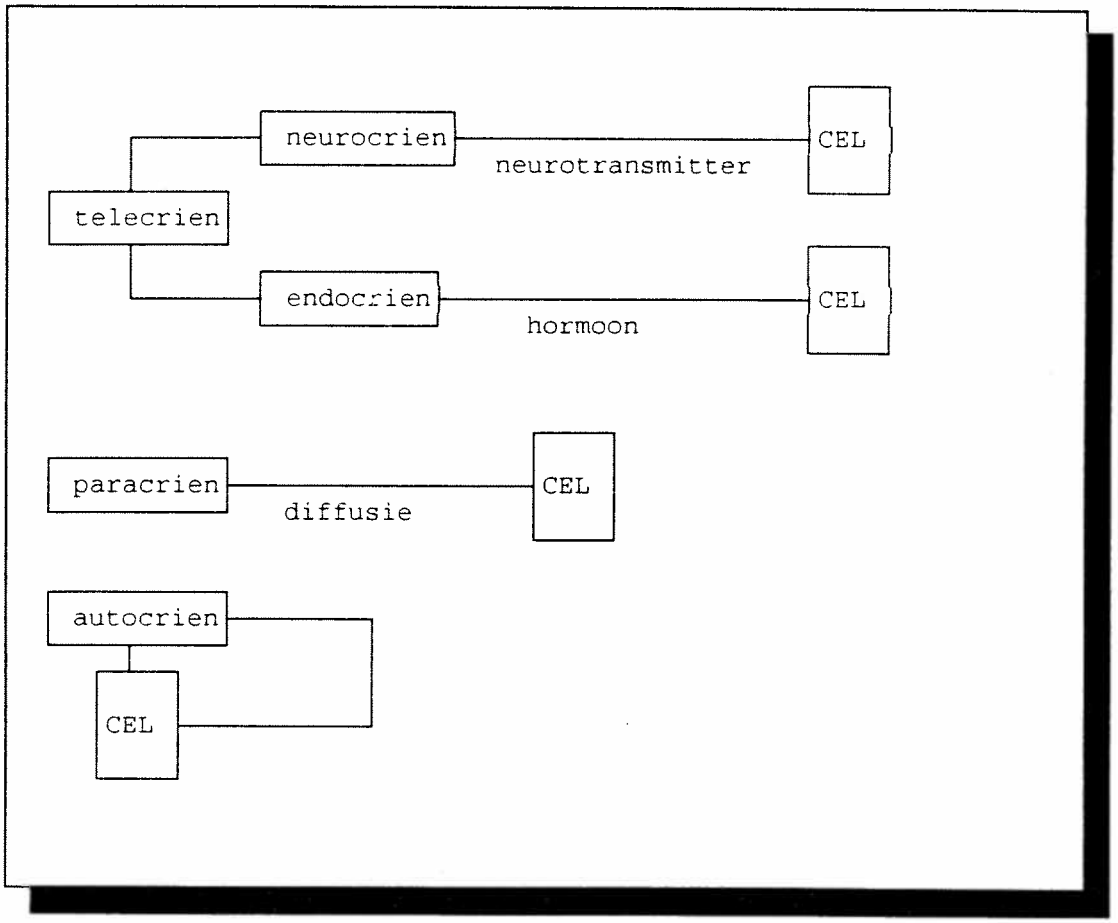
b. het endocriene systeem: welk meestal het circulatoire systeem gebruikt om de boodschappers (hormonen) te verplaatsen. Hormonen worden herkend door targetcellen, welke voorgeprogrammeerd zijn door het proces van differentiatie om hun typerende celantwoord te geven.
Hormonen worden meestal gedefinieerd als chemische boodschappers welke direct in de bloedstroom gesecerneerd worden door gespecialiseerde cellen (in klieren). Deze kliercellen zijn capabel om hormonen te synthetiseren en ze vrij te laten als antwoord op speciale signalen. Daar het afhankelijk is van de bloedstroom gaat dit veel langzamer dan het neurocriene deel.
(Tepperman & Tepperman, 1987; Alberts et al, 1989)

2. Het Paracriene systeem

Onder dit systeem vallen de overdrachtsstoffen die gesecerneerd worden door de ene cel en hun effect sorteren door lokale difussie op de andere cel. Deze lokaal chemische stoffen worden zó snel opgenomen, vernietigd door extracellulaire enzymen of geïmmobiliseerd in de extracellulaire matrix, dat zij slechts in hele kleine hoeveelheden in het bloed komen.
Overdrachtstoffen die tot dit systeem behoren zijn van betekenis bij het immuunrespons en de groei. Ook vallen onder dit systeem de cellen die via GAP-junctions kleine moleculen uitwisselen (zie paragraaf 2.2.4).

3. Het Autocriene systeem

Hiertoe behoren de chemische stoffen die hun effect sorteren rechtstreeks op de cel die hen gesecerneerd heeft.



Schematisch overzicht van de communicatiesystemen ten aanzien van het regulatiemechanisme.

Uit het bovenstaande blijkt al dat er een behoorlijk groot aantal overdrachtstoffen zijn. Ter sprake kwamen hormonen en neurotransmitterstoffen. Belangrijk is de catogorie van chemische substanties die een paracrien effect hebben: de autocoïden. Hieronder vallen: histamine, bradykinine, slow-reacting substance (SRS.A) en vele stoffen actief tijdens het ontstekingsreacties (zie paragraaf 6.2.1).

Een andere catagorie informatie dragende chemische substanties functioneren als agenten of waarnemers (second messengers) voor hormonen op het intracellulair niveau. Hiertoe behoren de cyclic nucleotiden, cAMP (cyclic adenosine monophosfate), cGMP (cyclic guanosine monophosfate), calcium en enkele hydrolytische produkten van de phospholipiden.
Een andere groep van substanties, namelijk de prostaglandines, zijn moeilijk te classificeren. Zij zijn het beste te beschrijven als modulatoren van hormoon en neurotransmitter acties. Zij worden meestal gesynthetiseerd als respons op hormonale en neurotransmitterstof stimulatie. In sommige gevallen versterken zij het hormonale effect en soms remmen zij het effect af.

Al deze regulerende substanties zijn zeer potent en effectief in zeer lage concentraties, maar zij zijn niet de enige bronnen van informatie waardoor de cellen werken of juist falen in hun werk. Circulerende substraten (glucose, triglyceriden en lipiden in een andere vorm) en aminozuren geven instructies aan individuele cellen of groepen cellen.
Hierop gelijkend hebben ook de circulerende stoffen, zoals calcium, phosphor, sodium, potassium, jodine en andere ionen, belangrijke regulerende functies.

Hormoon-reactieve cellen leven in een complex en continu wisselende omgeving van brandstoffen en ionen en de intracellualair regulerende processen zijn het resultaat van zowel de humorale als de niet-humorale informatie waarin zij zich bevinden: de extra-cellulaire vloeistof (zie verder paragraaf 5.4).

Verder kunnen vele overdrachtstoffen verschillende effecten hebben in verschillende targetcellen. Dat betekend dat het respons op een stof afhankelijk is van drie factoren:

1. de receptoren die de doelcel heeft (zie paragraaf 2.5);
2. de intracellulaire matrix waaraan de receptoren gekoppeld zijn (zie paragraaf 2.2);
3. de extracellulaire matrix (zie paragraaf 4.2 en 5.4).

2.6.2 Classificatie van overdrachtsstoffen

De classificatie van de overdrachtsstoffen kan men het beste indelen naar hun chemische structuur.

chemische klasse	*overdrachtsstof*	*oorsprong*	*doel en effect*
Lokale mediatoren	nerve growth factor	sympathicus	neuronengroei
	histamine	mastocyten	vasodilatiatie
	prostaglandine E_2	vele cellen	contractie gladde M.
Neurotransmitters	glycine	zenuwuiteinden	inhibitie transm.CZS
	noradrenaline	zenuwuiteinden	excitatie en inhibitie
	GABA	zenuwuiteinden	inhibitie transm.CZS
	acetylcholine	zenuwuiteinden	excitatie en inhibitie
	enkephaline	zenuwuiteinden	morfine-achtig CZS
	adrenaline	zenuwuit. BNM	excitatie en inhibitie
	dopamine	CZS	excitatie transm.CZS
peptide-hormonen	insuline	pancreas	glucosehuishouding
	glucagon	pancreas	glucosehuishouding
	somatotropine	hypofyse, panc.	groei
	ACTH	hypofyse	BNS en lipocyten
	paraathormoon	bijschildklier	calciumspiegel
	FSH	hypofyse	ovaria en testis
	LH	hypofyse	ovaria en testis
	calcitonine	schildklier	calciumspiegel
	gastrine	maag	maagzuurscretie
	TSH	hypofyse	schildklierstimulatie
	ADH	hypofyse	waterhuish. nier
	cholecystokinine	N.vagus en TGI	spijsvertering
steroïd-hormonen	cortisol	bijnierschors	metabolisme, inflam
	oestradiol	ovaria, placenta	genitaliën ♀
	testosteron	testis	genitaliën ♂
	progesteron	ovaria, placenta	genitaliën ♀
	cholecalceferol (D)	lever/huid	calciumspiegel

Enkele voorbeelden van extracellulaire overdrachtsstoffen, weergegeven in een chemische classificatie. (Tepperman, 1987, pag 7; Alberts et al, 1989, pag 685)

In bovenstaande tabel staan lang niet alle overdrachtsstoffen vernoemd, slechts de belangrijkste. Van belang is echter de classificatie in lokale mediatoren, neurotransmitters, peptide-hormonen en steroïd-hormonen. Hierdoor kan men de effecten op de celmembraan beschrijven.

2.6.4 Steroïdhormonenactie

Steroïdhormonen beïnvloeden differentiatie, groei en adaptatie van cellen naar nieuwe metabolische eisen. Steroïdhormoon-gevoelige cellen zijn afhankelijk van een continue onderhoudssuppletie van hormonen aangepast aan de functie.
De steroïden zetten aan tot synthese van een celspecifieke cascade van proteïnen, die zijn gespecialiseerd bij de celdifferentiatie (zie paragraaf 3.6.3). In sommige targetcellen (bijvoorbeeld ovaria) maakt het aantal hormoongestuurde proteïnen 70% van de totale hoeveelheid door de cel gesynthetiseerde proteïnen uit, terwijl in andere cellen (bijvoorbeeld levercellen) hormonen de synthese van minder dan 5% van gesynthetiseerde proteïnen uitmaken.

De opeenvolgende stappen betrokken bij de actie van steroïdhormonen kunnen als volgt worden samengevat:
1. Intrede van het steroïdhormoon (S);
2. Formatie van Steroïdhormoon-Receptor-complex;
3. Transformatie van S-R complex naar een vorm welke nucleaire acceptoren kan binden [S-R];
4. Koppeling van [S-R] aan chromasinereceptoren: specifieke zure proteïnen en specifieke DNA-base reeks.
5. Selectieve initiatie van de transcriptie van specifieke mRNA, gecoordineerde transcriptie van tRNA en ribosomaal RNA.
6. Transport van definitieve messengers naar cytoplasma;
7. Translatie van instroom van nieuwe mRNA naar een verrijkte populatie van ribosomen, in een omgeving welke een stijgende hoeveelheid metabolische en biosynthetische substraten (glucose en aminozuren) bevat en voldoende tRNA heeft om een hoog niveau van proteïnesynthese te behouden.
8. Posttranslatie modificaties van nieuwe gesynthetiseerde proteïnen.

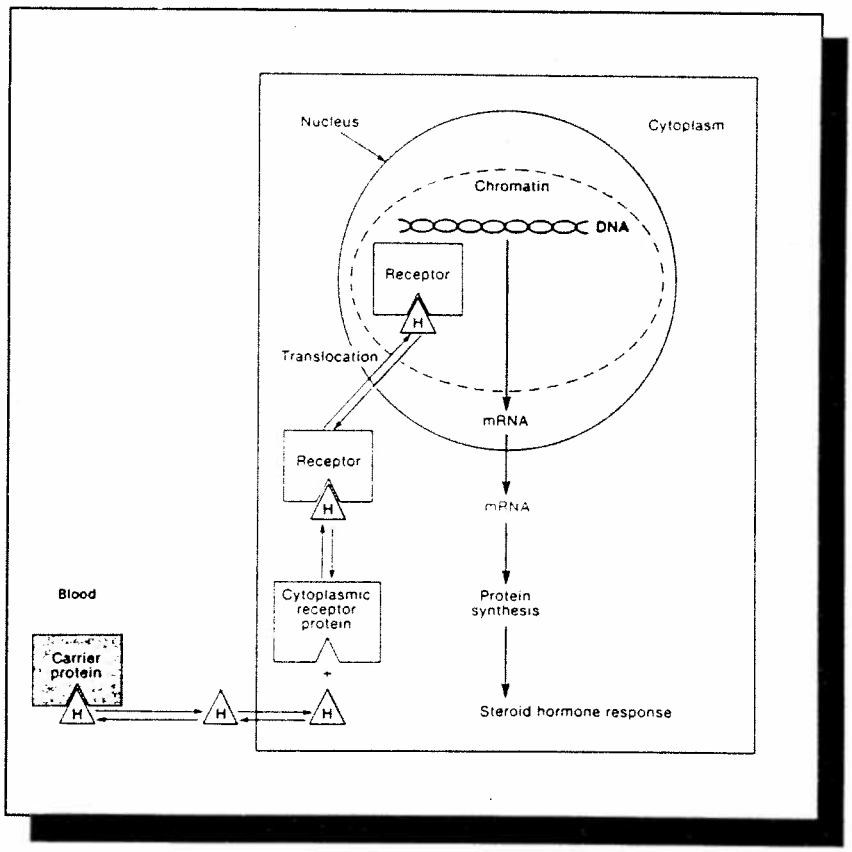
Zonder al te diep op de details van de steroïdhormonenactie in te gaan, zijn de volgende zaken in het kader van deze thesis van balang.

1. Intrede van Steroïden

Steroïdhormonen zijn vetoplosbare substanties welke in circulatie gebonden zijn aan carrierproteïnen. De carrier-proteïne heeft slechts één minuut nodig om zijn hormoon te pakken als deze in de vrije vorm wordt aangeboden. Het is juist het vrije steroïdhormoon welke biologisch actief is.
Er bestaan specifieke plasmamembraan-receptoren voor oestrogenen en glucocorticosteroïden en deze dienen voor een transportfunctie.

2. Formatie Steroïd-Receptor complex
Men neemt aan dat een populatie inactieve receptoren in het cytoplasma steroïden die de plasmamembraan ingaan binden en dat het resulterende steroïd-receptor complex wordt getransloceerd naar de nucleus. Dit proces blijkt temperatuurgevoelig te zijn. De optimale temperatuur is 37°C.

3. Transformatie van Steroïd-Receptor complex (S-R complex)
Volgens het 'klassieke' steroïd-model worden oestrogeen-, progresteron- en glucocorticosteroïd-receptoren reversibel gefosforyleerd door een kinase en gedefosforyleerd door een fosfatase. De receptor kan geen hormonen binden zonder dat het eerst is gefosforyleerd.



4. Koppeling van [S-R] aan chromatinereceptoren
Nucleaire chromatine bestaat uit DNA, arginine en lysinerijke proteïnen of tewel histonen en een variëteit aan niet-histionaire zure proteïnen. Histonen spelen een belangrijke rol in bepaling van de dichtheid van de verpakking van DNA en daarom bij de bruikbaarheid voor transcriptie en hormonale inductie.

In recente onderzoeken zijn hormoonreceptor-bindingsplaatsen gevonden als associatie met de nucleaire matrix; een soort proteïneskelet voor chromatine-componenten. Er is enig bewijs dat de actiefe RNA-transcriptie gebeurd in matrix-geassocieerde segmenten van chromatine.

5. Selectieve initiatie van transcriptie
Er is aangetoond dat DNA herkenningsdomeinen zijn geassocieerd met steroïd-hormoon-receptoren functionerend als receptor-afhankelijke transcriptionele versterkers, die de transcriptie kunnen stimuleren zelfs wanneer zij zijn gelokaliseerd 1000 nucleotiden verwijderd van de promotor waar RNA synthese begint.

Tot nu toe is de primaire invloed van hormoonreceptor-complex op RNA-synthese beperkt tot mRNA. Maar ook de stimulatie van ribosomaal RNA en Transfer RNA wordt ingeleid door [S-R].

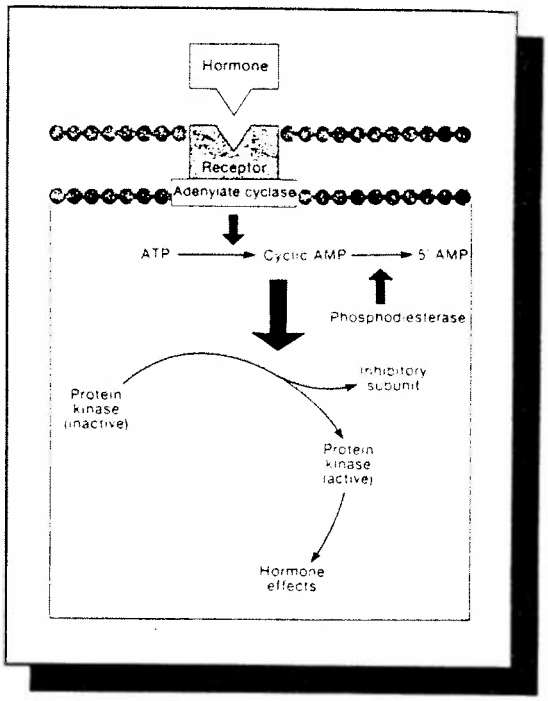
6. Transport in het cytoplasma
De eerste biologische effecten van oestrogenen zijn: accumulatie van water en electrolyten en een toegenomen cellulaire opname van glucose en aminozuren. Er is dus een gunstige cytoplasma-omgeving voor de proteïne synthese geschapen door de verschillende nieuw gesynthetiseerde RNA deeltjes zodra zij vanuit de nucleus in het cytoplasma komen.
Twee van de vereiste stoffen voor translatie van nieuwe boodschappers, GTP en aminozuren, zijn in overvloed aanwezig.

7. Posttranslationele modificatie van proteïnen
Veel van de nieuw gesynthetiseerde proteïnen in hormoongestimuleerde cellen zijn glycoproteïnen.
(Tepperman & Tepperman, 1987; Alberts et al, 1989; Best & Taylor, 1985)

2.6.5 Peptidehormoonactie

Peptidehormonen, aminen en neurotransmitters, zijn, anders dan steroïden, hydrofiele substanties die niet gemakkelijk door de plasmamembraan heen gaan. Zij interacteren met uitwendige membraan receptoren en zij hoeven niet naar de intracellulaie ruimte te gaan om hun effect te bewerkstelligen. Hormoon-receptor-interactie resulteert in een gecoördineerde biologische respons wat vele individuele cellulaire componenten erbij betrekt, sommigen op een afstand van de plasmamembraan. De peptidehormonen maken gebruik van een second messenger om hun boodschap door te geven.

Lang werd cAMP gezien als de second messenger. Later vond men dat Ca^{2+} ook als second messenger kon fungeren. Nog later werden ook phosphatyl-inositol (PI)-metabolieten als second messengers gevonden. Al deze second messenger systemen wijzen er in ieder geval op dat een kleine hoeveelheid hormoonmoleculen aan receptoren kunnen binden en de produktie van vele second-messenger-moleculen kunnen induceren. Dit kan de activiteit van een groot aantal proteïne-moleculen zowel positief als negatief beïnvloeden. Er is een progressieve versterking van het signaal, dat van origine was uitgelokt door de hormoon-receptor binding.



1. Variëteit aan biologische processen beïnvloed door cAMP

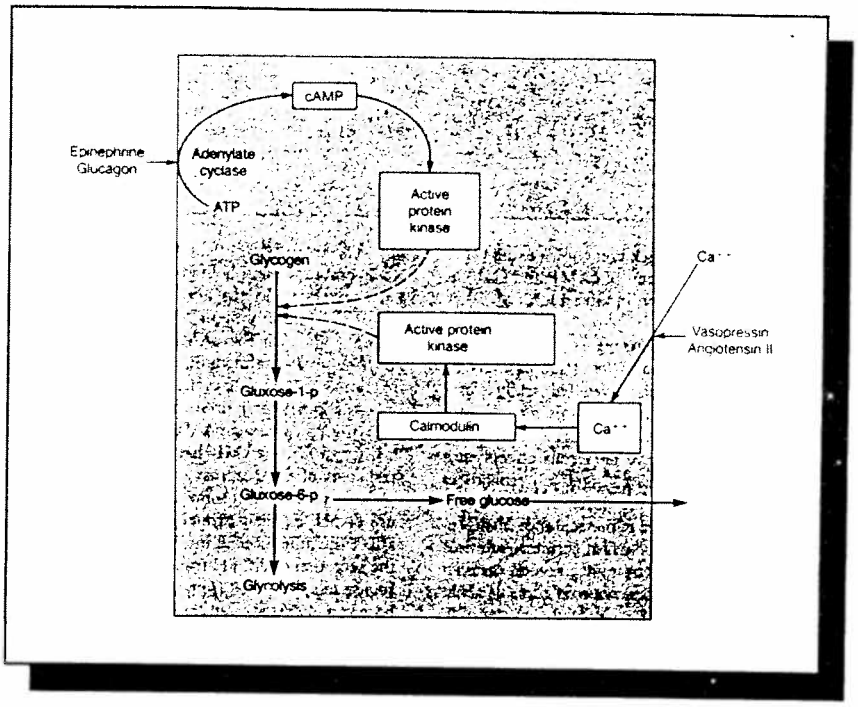
De variëteit aan biologische effecten van vele hormonen en andere stoffen welke cAMP als second messenger gebruiken is indrukwekkend.
De eindprodukten van de respons -het biologisch effect- varieert van cel tot cel, maar de basis van het responssysteem is overal gelijk.

De second messenger hypothese luidt dan ook:

1. Hormoon + receptor;
2. Activatie van adenylcyclase;
3. Produktie van cyclisch AMP;
4. Gecoördineerde respons.

Onderzoekers vonden een cAMP-afhankelijke kinase activiteit in vele weefsels en concludeerden dat de ultieme respons op cAMP de regulatie van structuur en functie van reversibel phosphoryleerbare proteïnen betrof. Alle liganden welke adenylcyclase activeren in hetzelfde type cel produceren meestal hetzelfde effect.

De uiteindelijke celantwoorden van peptidehormonen zijn zeer veelzijdig. Deze variëren van veranderingen in het vet-, proteïne- en glucosemetabolisme, via celdelings- en differentiatieprocessen naar secretieprocessen, permeabiliteitsveranderingen en spiercontracties.
(Tepperman & Tepperman, 1987; Alberts et al, 1989; Best & Taylor, 1985)



Voorbeeld van een celantwoord in de levercel. Het hormoon glucagon stimuleert de glycoglyse van glycogeen via adenylcyclase en cAMP. Adrenaline heeft hetzelfde effect op de levercel. (Fox, 1990, pag 291)

2. Hormoon-receptor-interactie

De volgende criteria zijn voorgedragen voor receptoren:
1. Strikt structurele specificiteit,
2. Verzadigbaarheid,
3. Weefsel specificteit welke vergelijkbaar is met targetcel antwoord,
4. Affiniteit welke correspondeert met fysiologische hormoon concentratie,
5. Omkeer van binding welke een omgekeerd biologisch effect geeft.

Structurele specificiteit is de eerste beslissende factor van de specifciteit van een respons van een target cel. Klaarblijkelijk, als de cel niet is uitgerust met een discriminator die capabel is voor het aangaan van een sterke noncovalente binding met het hormoonmoleuul, kan er geen biologische respons worden verwacht. Sommige analoge hormonen kunnen zich binden aan een hormoonreceptor, maar zijn incapabel het gebruikelijke biologisch respons te induceren. Zulke stoffen binden met grote affiniteit en blokkeren het hormoon effect door de receptor het hormoon te ontzeggen.

Hormonen kunnen niet alleen door analogen in hun interactie verhindert worden, maar ook door antilichamen die direct aan de receptor hechten. Er zijn mensen die antilichamen hebben tegen hun eigen insulinereceptoren en ontwikkelen daardoor een vorm van insuline resistente diabetes.

3. Activatie van Adenylate Cyclase

Sommige overdrachtstoffen vertonen een inhiberend effect op adenylcyclase en verlagen daardoor de cAMP concentratie, andere bezitten een stimulerend effect.
Voorbeelden van cyclase stimulatoren zijn : glucagon, vasopressine, LH, FSH, TSH en ACTH.
Voorbeelden van cyclase-inhibitoren zijn: opioïden (farmacologische en endogene), somatostatine, angiotensine II en acethylcholine.
Epinephrine (adrenaline) kan zowel stimuleren (via ß-receptoren) of inhiberen (via α2-receptoren). Hoe kunnen we deze bidirectionele controle van het cAMP-opwekkende systeem verklaren?

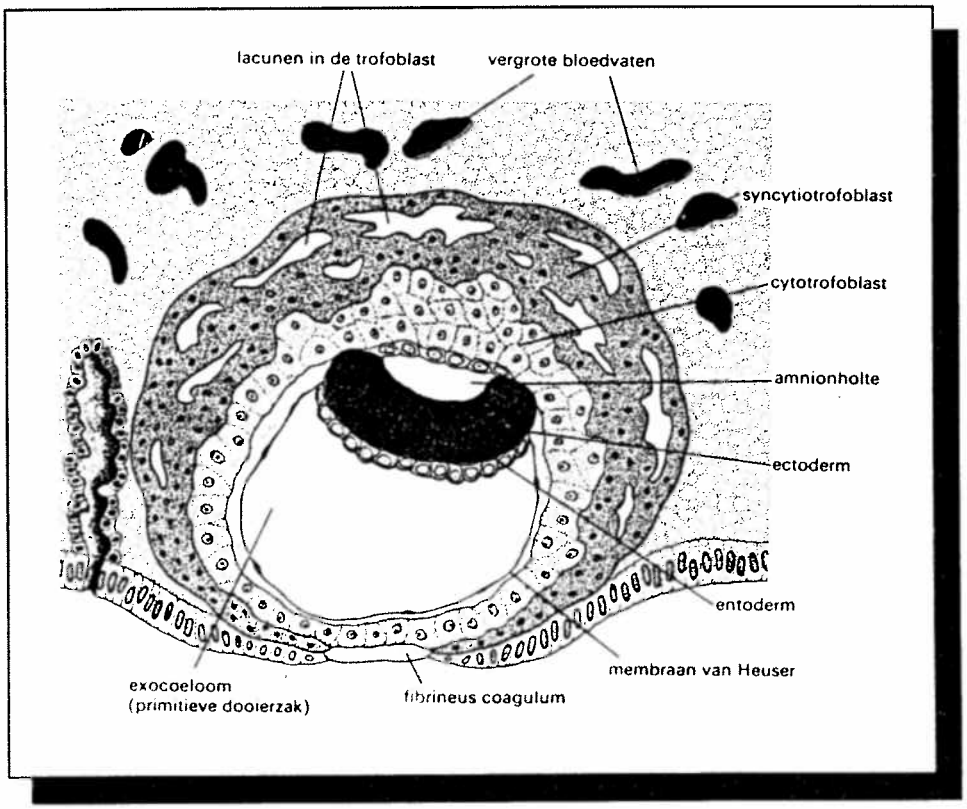
Het antwoord ligt in de anatomie van de G-eiwit gekoppelde receptoren (zie paragraaf 2.5.1). De stimulerende G-proteïne noemen we Gs (met een bepaald type α-subeenheid) en de inhiberende proteïne noemen we Gi. Elk heeft dezelfde subeenheid structuur (α, ß of τ). De ß- en τ-subeenheden van zowel Gs als Gi zijn identiek, maar de α-subeenheden verschillen.
Zoals Gs beïnvloed kan worden doort het cholera toxine, zo kan Gi beïnvloed worden door pertussis toxinen. Symptomen van zowel cholera als pertussis zijn toe te schrijven aan de actie van toxinen die door de bacteriën geproduceerd worden (zie verder hoofdstuk 7).

Hoofdstuk 3. Embryologie

Het ontstaan van anatomische structuren en hun fysiologische functie is voor een groot deel te wijten aan hun embryologische ontwikkeling. Deze ontwikkeling veroorzaakt histologische en structurele veranderingen, die voor de fysiologie en de pathogenese van groot belang kunnen zijn.
In dit hoofdstuk bespreken we de stadia en processen in de embryonale ontwikkeling van het mesoderm, in relatie tot het bindweefsel en het daarmee samenhangende basisbioregulatiesysteem.

3.1 Embryologie van het mesenchym

Het bindweefsel stamt af van het mesodermale kiemblad.
In de tweede week van de ontwikkeling van het embryo zijn twee kiembladen ontstaan: het entoderm en het ectoderm.



Negen dagen oude tweebladige kiemschijf (Langman, 1982, pag 41)

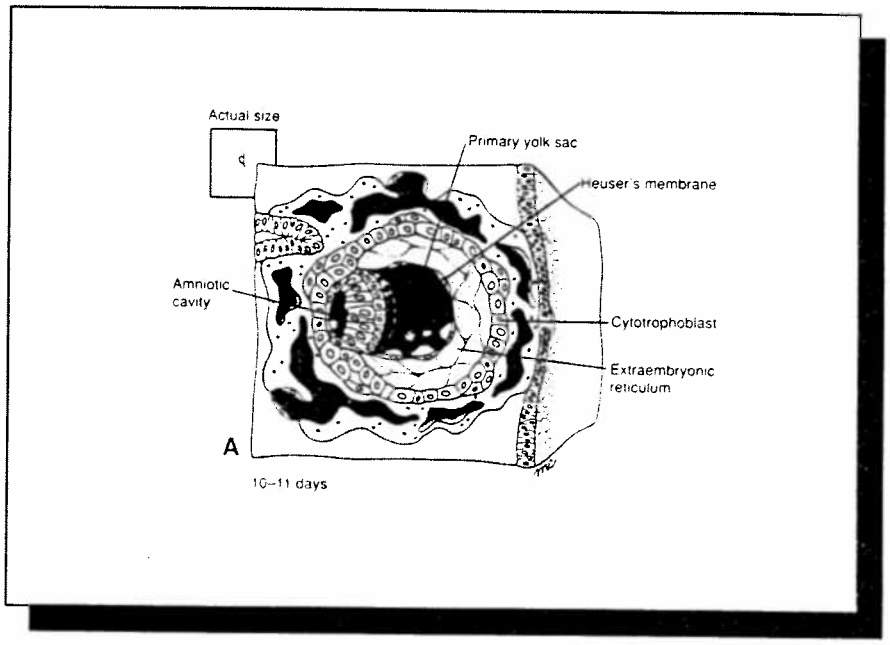
In het ectoderm ontwikkeld zich een holte: de amnionholte, omgeven door een amnionmembraan en de ectodermale cellen. Het entoderm vormt eveneens een holte: de primaire dooierzak ((exocoeloom), bekleedt door de membraan van Heuser. De dooierzak vormt een dikke reticulaire laag van a-cellulair materiaal: het extra-embryonale reticulum, dit bevindt zich tussen de mebraan van Heuser en het cytotrophoblast. (Larsen, 1993)

Het omhullende trophoblast heeft zich inmiddels ontwikkeld tot het cytotrophoblast en het syncitiotrophoblast. Het cytotrophoblast is de aan het embryoblast grenzende laag en het synctiotrophoblast (syncytium) vormt een laag daarbuiten, grenzend aan het endometrium en waarbinnen zich de sinusoïde uteroplacentaire circulatie ontwikkeld.

Uit deze tweebladige kiemschijf ontwikkeld zich een derde kiemblad, het mesoderm. Het mesoderm wordt onderscheiden in twee vormen: het extra-embryonale mesoderm en het intra-embryonale mesoderm.

3.1.1 Het extra-embryonale mesoderm

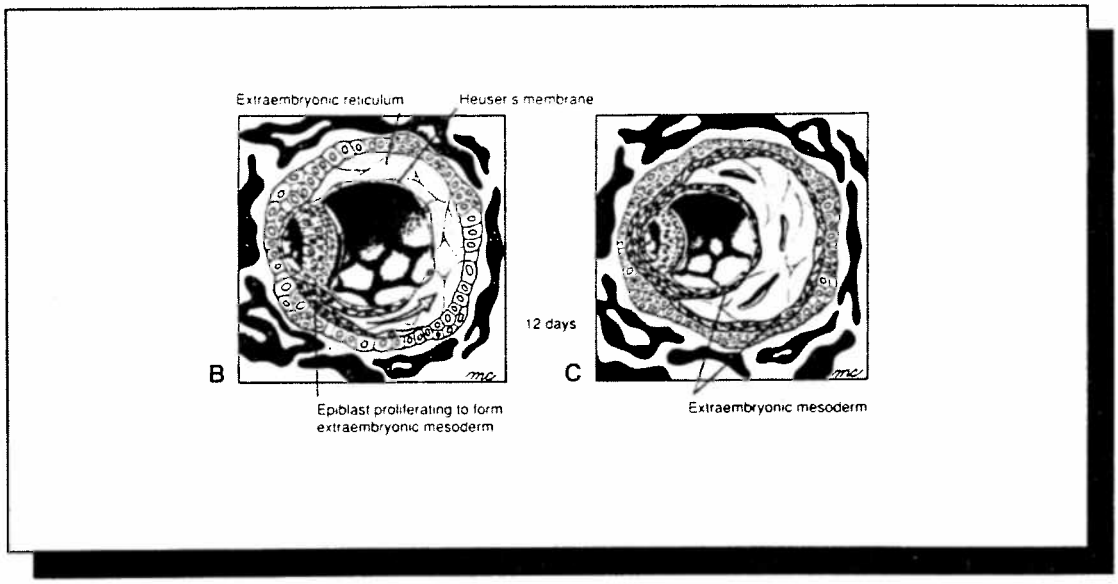
Rond de twaalfde dag van de embryonale ontwikkeling ontstaat er een nieuwe reeks cellen aan de binnenzijde van het cytotrophoblast en aan de buitenzijde van de primitieve dooierzak: het extra-embryonale mesoderm.



Vorming van extra-embryonaal mesoderm tussen de membraan van Heuser en de cytotrophoblast. (Larsen, 1993, pag 38)

De oorsprong van het extra-embryonale mesoderm is nog niet volledig bekend; òf het wordt gevormd uit het ectoderm en migreert in twee lagen door het extra-embryonale reticulum òf het ontstaat uit de entodermale cellen van de membraan van Heuser. Een derde theorie spreekt van het ontstaan uit het cytotrophoblast. (Larsen, 1993; Moore & Persaud, 1993)

Op grond van studies van het basisbioregulatiesysteem is de entodermale oorsprong van het extra-embryonale mesoderm het meest waarschijnlijke (zie hoofdstuk 5).

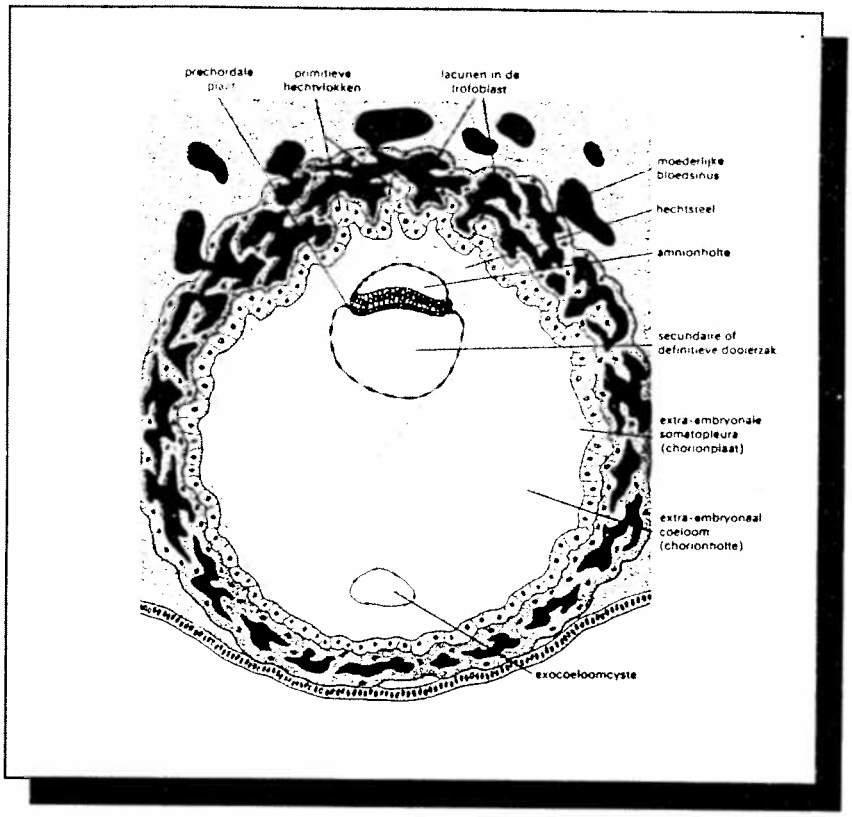


Vorming van het extra-embryonale mesoderm, hier geïllustreerd uit ectodermale oorsprong (B). Vervolgens onstaan holten in het extra-embryonale mesoderm, welke de chorionholte gaan vormen. (Larsen, 1993, pag 38)

In het extra-embryonale mesoderm ontwikkelen zich holten, welke na verbinding met elkaar het extra-embryonale coeloom (chorionholte) vormen; het extra-embryonale reticulum verdwijnt hierbij.
Nu wordt het extra-embryonale mesoderm gesplitst in:

* **het extra-embryonale pariëtale mesoderm (somatopleura)**, bekleedt de binnenzijde van de cytotrophoblast en het amnion.
* **het extra-embryonale viscerale mesoderm (splanchnopleura)**, bekleedt de buitenzijde van de dooierzak.

In de verdere ontwikkeling blijft het embryo met de trophoblast verbonden via de hechtsteel, de verbinding tussen de somatopleura en de splanchopleura. Deze steel zal met de ontwikkeling van het vaatsysteem de navelstreng gaan vormen. (Langman, 1982)

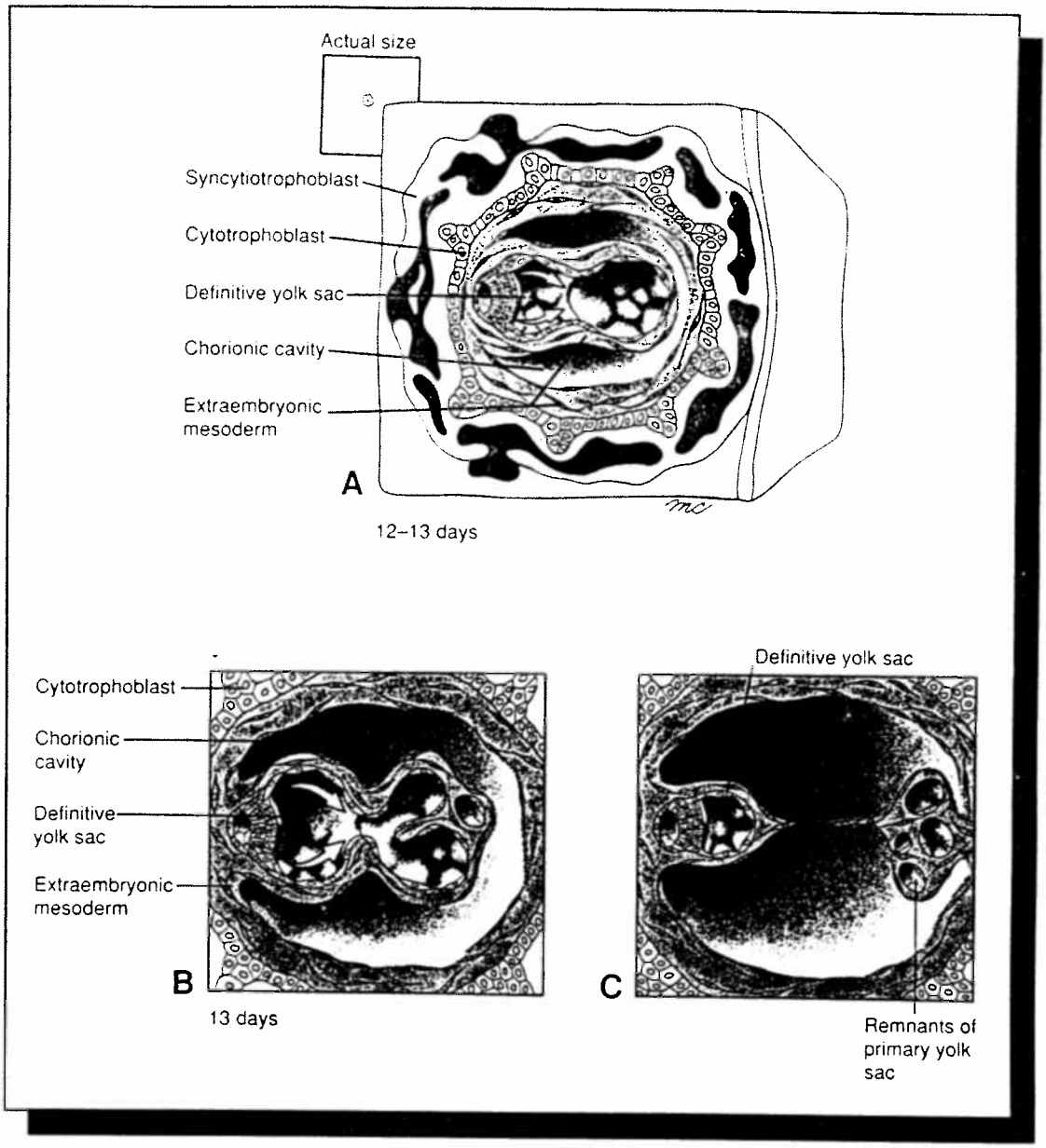


Menselijke blastula van 13 dagen. Aan de buitenzijde bevindt zich de somatopleura, rond het embryo de splanchnopleura. Beide systemen zijn verbonden via de hechtsteel. (Langman, 1982, pag 44)

De definitieve dooierzak wordt gevormd door migrerende cellen van het entoderm, de primaire dooierzak wordt hierbij voorwaarts geduwd.

Het extra-embryonale mesoderm is de belangrijkste plaats voor de haematopoëse (bloedvorming) en het entoderm van de dooierzak produceert serum-proteïnen en speelt een rol in het metabolisme van embryologische nutriënten (zie paragraaf 3.2.2).

De dooierzak verdwijnt voor de geboorte, maar het blijft in de tractus digestivus aanwezig als het divertikel van Meckel. (Larsen, 1993)

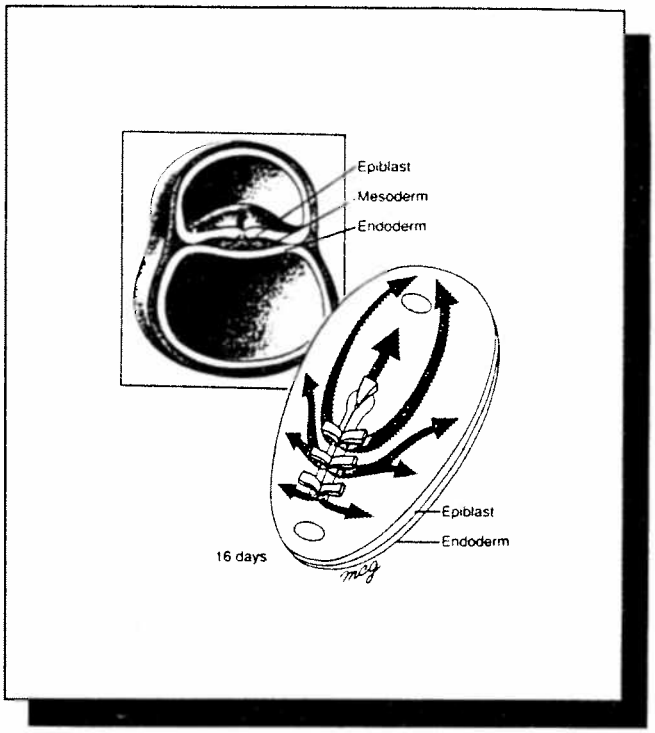


(A) Migratie van de entodermale cellen, waarbij de primaire dooierzak voorwaarts geduwd wordt en de definitieve dooierzak vormt.
(B) Vorming van de definitieve dooierzak.
(C) Splitsing tussen definitieve en primaire dooierzak, welke laatste overblijft als exocoeloomcyste.
(Larsen, 1993, pag 40)

3.1.2 Het intra-embryonale mesoderm

In de derde week van de ontwikkeling vormt zich de primitieve streep aan de oppervlakte van het ectoderm. De cellen van het ectoderm invagineren met behulp van pseudopodia in de primitieve streep, voornamelijk ter hoogte van de craniaal gelegen primitieve knop en waaieren als mesoderm naar lateraal, craniaal en caudaal uit.

Ter hoogte van deze primitieve streep vormt zich tussen het ectoderm en het entoderm een laag intra-embryonaal mesoderm, die lateraal in het extra-embryonaal mesoderm overgaat.
Het invaginatieproces (gastrulatie) is gebonden aan het actine-contractiele systeem van het cytoskelet van de cel (zie paragraaf 2.1.2). (Moore & Persaud, 1993; Larsen, 1993)



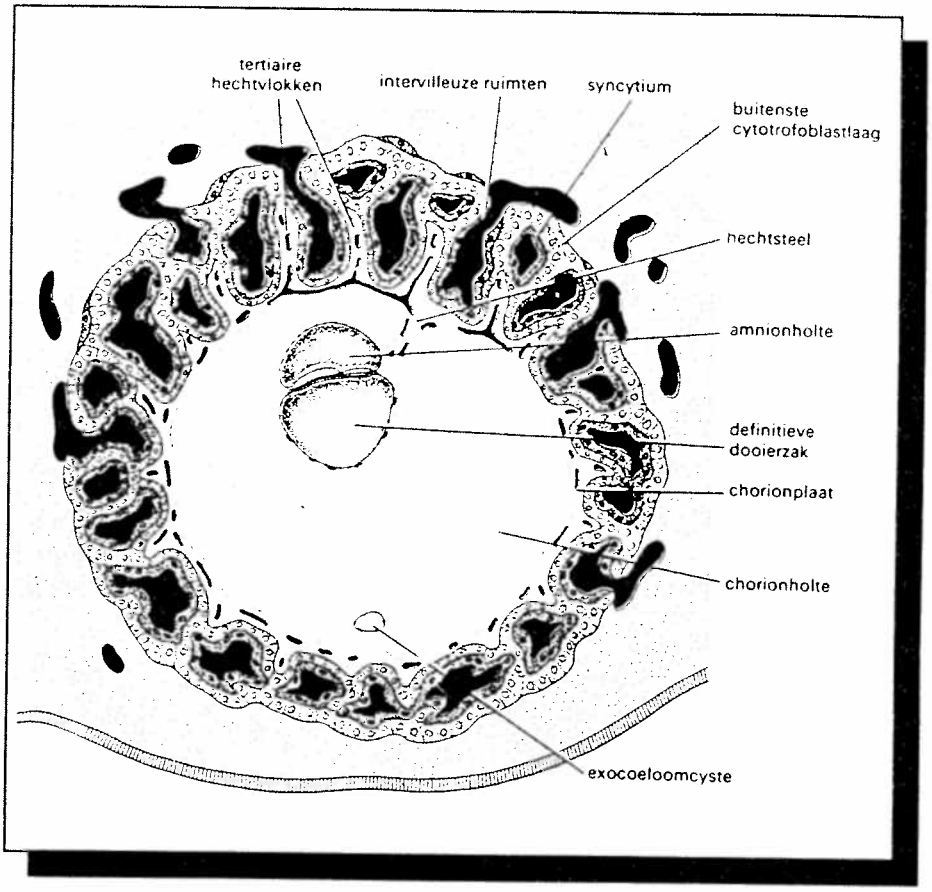
Aan de voorzijde vormen de mesodermale cellen het chorda-uitsteeksel, welke vervolgens prolifereert tot de primitieve chorda dorsalis, de as voor de ontwikkeling van het axiale skelet. (Langman, 1982)

In de derde week van de ontwikkeling ontstaan er twee impressies in het ectoderm, een aan het craniale uiteinde en een aan het caudale uiteinde. Ter hoogte van deze impressies is het ectoderm stevig verbonden met het entoderm; het intra-embryonale mesoderm vormt hier geen tussenlaag. Deze bilaminaire membranen zijn:

- Membrana buccopharyngeus, aan het craniale uiteinde, vormt later de orale caviteit en de adeno-hypofyse,
- Membrana cloacalis, aan het caudale uiteinde, vormt later de anale en urogenitale openingen.

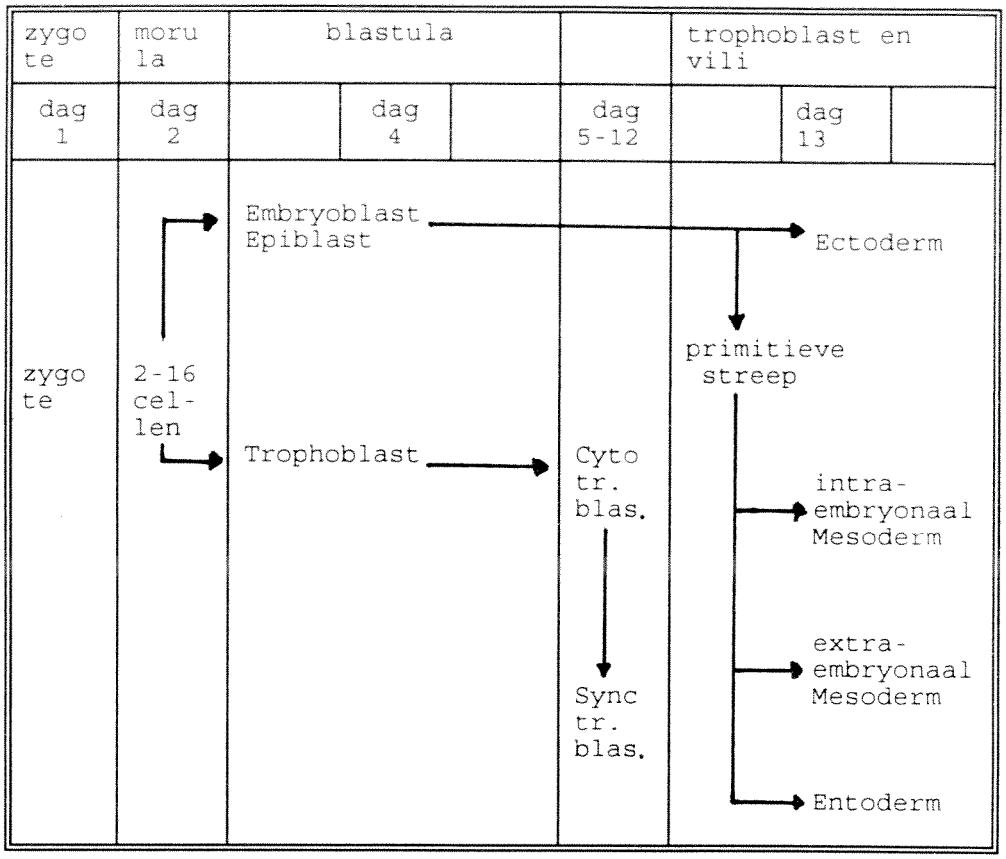
Tegelijkertijd ontwikkelen de extra-embryonale mesodermale cellen in het trophoblast, samen met het cytotrophoblast en het syncitium de primaire hechtvlokken (villi). De mesodermcellen ontwikkelen zich tot bloedcellen en kleine bloedvaten. Het villeuze capillaire systeem maakt contact met het

mesoderm van de hechtsteel. Vervolgens treedt dit systeem in verbinding met het intra-embryonale vaatstelsel, waardoor placenta en embryo met elkaar verbonden worden. Dit villeuze systeem is in staat het embryo van voedingsstoffen en zuurstof te voorzien (zie paragraaf 3.2.2).



Ontwikkeling van de primaire hechtvlokken (villi). De intervilleuze ruimten nemen de gehele trophoblast in beslag en zijn bekleed met syncytium. De cellen van de cytotrophoblast omgeven de trophoblast en staan in directe verbinding met het endometrium. Het embryo hangt aan de verbindende hechtsteel.
(Langman, 1982, pag 55)

Schematisch zien de eerste twee weken van de embryonale ontwikkeling er als volgt uit.



Oorsprong en ontwikkeling van de weefsels in de eerste twee weken van de embryonale ontwikkeling. (Gilbert, 1989)

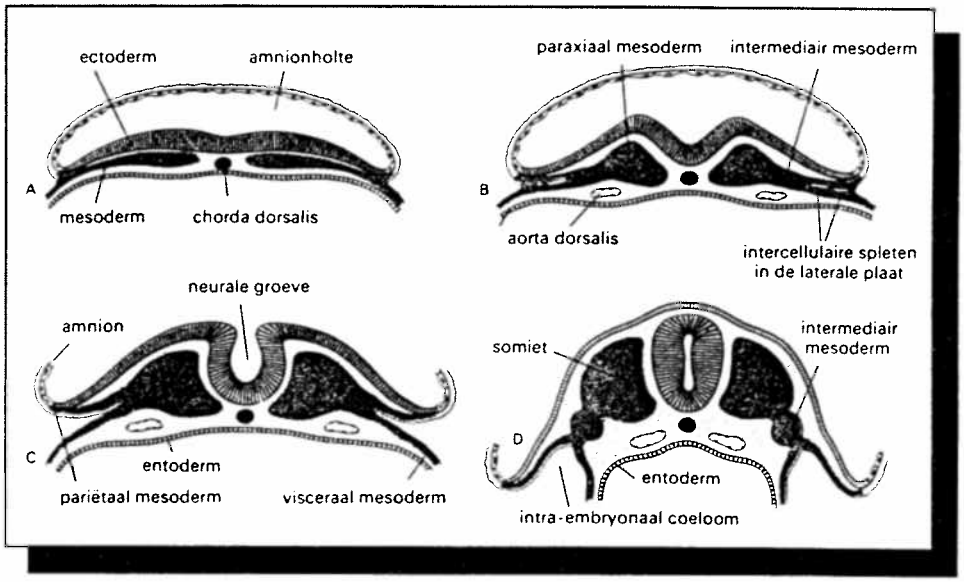
3.2 Ontwikkeling van het mesoderm

Het mesoderm ontwikkelt zich in de verdergaande embryonale stadia tot:

1. Spieren (gladgestreept en dwarsgestreept).
2. Bindweefsel (bot, kraakbeen, pezen, losmazig bindweefsel, etc).
3. Bloed en beenmerg.
4. Lymfatisch weefsel, milt.
5. Nier, bijnierschors, ureter.
6. Gonaden en genitale ductuli.
7. Epitheel van bloedvaten, lymfevaten,
8. Wanden van de lichaamsholten.

3.2.1 Somietenvorming

Als in de derde week de primitieve streep in het ectoderm verdwijnt, vormen de naar lateraal migrerende intra-embryonale mesoderm-cellen een aantal weefselsegmenten aan weerszijden van de neurale buis.



Onwikkeling van het mesoderm op dwarsdoorsneden.
(A) 17 dagen. (B) 19 dagen. (C) 20 dagen. (D) 21 dagen.
(Langman, 1982, pag 61)

Van mediaal naar lateraal wordt gevormd:

a. **Het paraxiale mesoderm**, welke splitst in de somieten. De somieten vorming begint craniaal rond de 20e dag en breidt zich in de volgende 14 dagen uit naar caudaal tot 42 -44 somieten (vier occipitale, acht cervicale, twaalf thoracale, vijf lumbale, vijf sacrale en acht tot tien coccygeale).

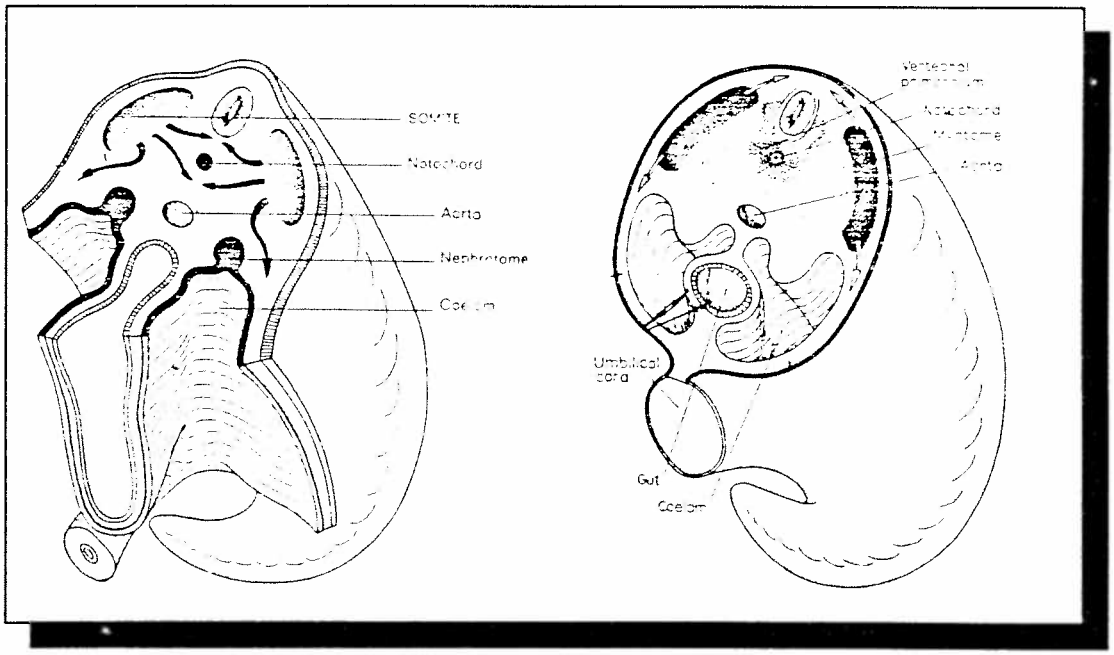
b. **Het intermediaire mesoderm**, ontwikkeld zich tot segmentaal gerangschikte celgroepen, de toekomstige nefrotomen, de oorsprong van het urogene en deels het genitale systeem.

c. **De laterale plaat**, welke wordt verdeeld in twee lagen:

* het pariëtale mesoderm (somatisch), zet zich voort in de extra-embryonale somatopleura (bekleding van de amnionholte).
* het viscerale mesoderm (splanchnisch), zet zich voort in de extra-embryonale splanchnopleura (bekleding dooierzak).

(Moore & Persaud, 1993; Langman, 1982; Larsen, 1993)

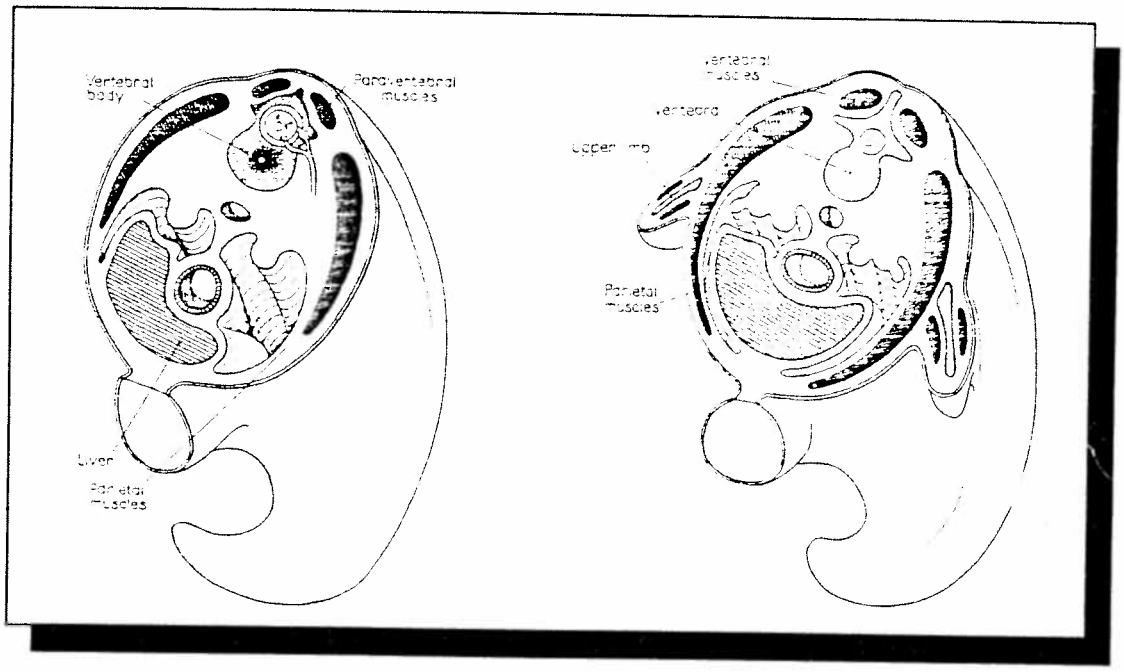
3.2.1.A Paraxiaal mesoderm



Vorming van somieten in de vierde week. (Tuchmann, 1980, #1, pag 38)

De somieten vormen verschillende lagen cellen, bestaande uit losmazig bindweefsel, het mesenchym:

* **Het sclerotoom**, de cellen migreren naar de chorda dorsalis, omgeven deze en vormen aldus de wervelkolom.
* **Het myotoom**, ontstaat uit de overgebleven cellen van de somieten en vormt (segmentaal) het spierweefsel.
* **Het dermatoom**, vormt de dermis en het onderhuidse bindweefsel, alwaar zij in contact komen met de van ectodermale oorsprong afstammende epidermis.



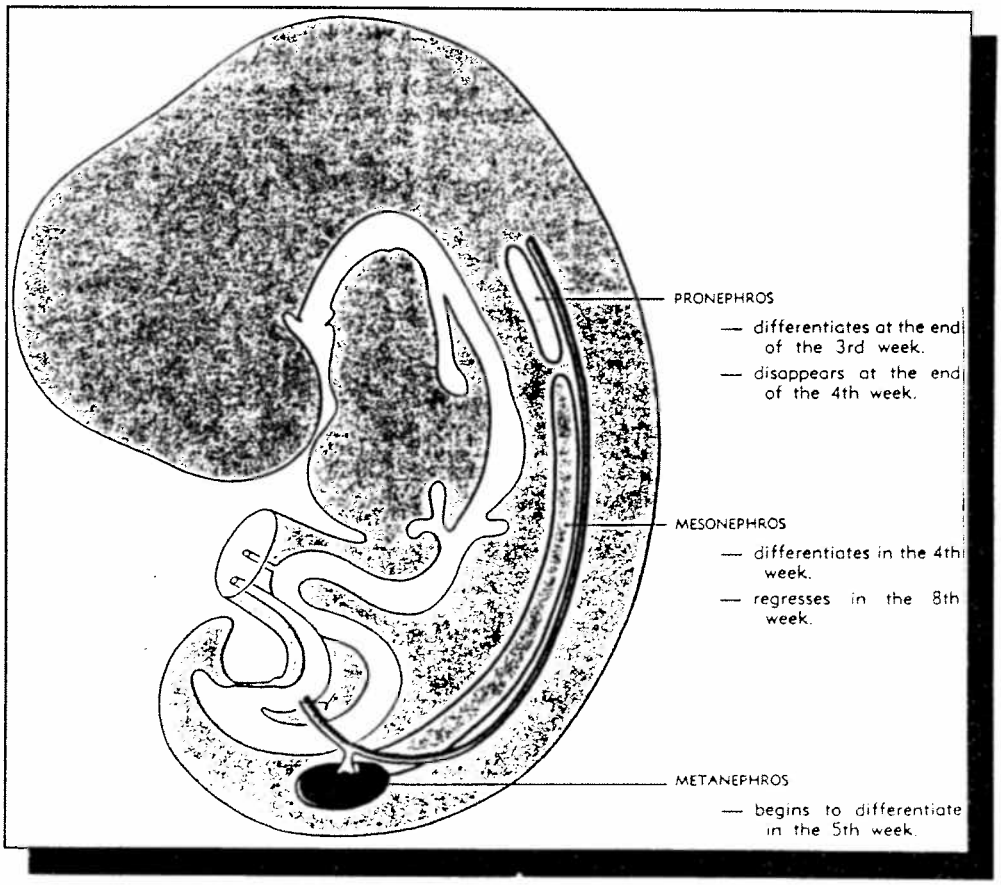
Vorming van somieten in de vijfde week. (Tuchmann, 1980, # 1, pag 39)

3.2.1.B. Intermediair mesoderm

In de vierde week vormt het cervicale intermediaire mesoderm segmentaal gerangschikte celgroepen, de nefrotomen. Uit de nefrotomen ontstaan nierkanaaltjes, waarin takjes van de aorta dorsalis instulpen. Op deze wijze ontstaan de glomeruli.
Caudaal hiervan (thoracaal, lumbaal en sacraal) vormt het intermediaire mesoderm de zogenaamde nefrogene strengen. Hieruit ontstaan de afvoergangen van alle niersystemen.
De mens vormt een drietal elkaar overlappende niersystemen: de pronephros, de mesonephros en de metanephros.
De pronephros, ontstaan uit het cervicale gebied, verdwijnt tegen het einde

van de vierde week. De mesonephros (oernier) verdwijnt eveneens en wel tegen het einde van de tweede maand.
De metanephros vormt de definitieve nier, ontstaan uit het metanefrogene mesoderm (nephronen) en de ureterknop (verzamelbuisjes, ureter, nierbekken). De metanephros ontwikkeld zich aanvankelijk in het bekken en verschuift, onder invloed van de lichaamskromming en de snellere groei lumbaal en sacraal, naar craniaal.

De definitieve nier functioneert omstreeks de 5e maand van de zwangerschap. De urine wordt in de amnionholte afgescheiden en vermengt zich met het amnionvocht. De foetus drinkt dit vocht en via de tractus gastrointestinalis en de foetale circulatie komt het in de placenta. De placenta functioneert tijdens de zwangerschap als nier een geeft de stofwisselingsproducten aan de moeder door.
Uit de cellen van het mesonephros ontwikkelen zich eveneens de gangen van Müller en Wolff, de zogenamde primaire geslachtsstrengen. Zij ontwikkelen zich met de primordiale geslachtscellen tot het genitaal apparaat.
(Langman, 1982)



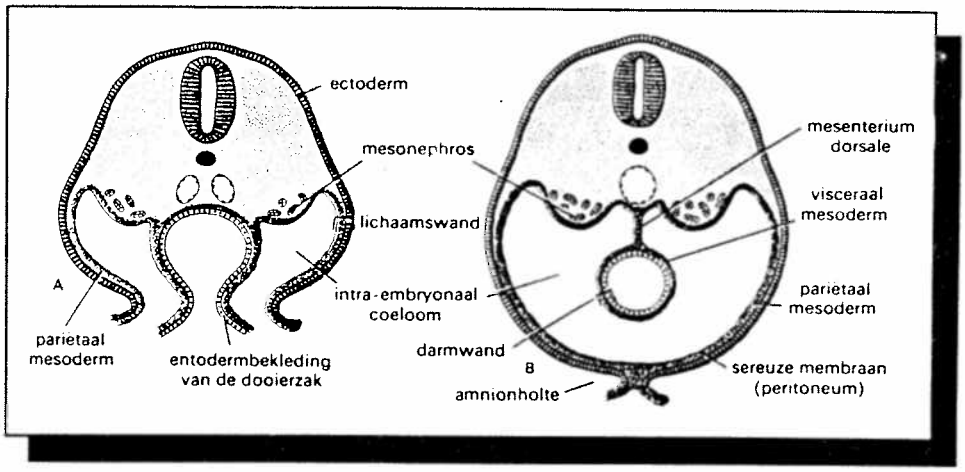
Schematische tekening van de drie niersystemen, die echter na elkaar ontwikkelen. (Tuchmann, 1980, #2, pag 52)

3.2.1.C. Laterale plaat

Wordt onderverdeeld in het pariëtale mesoderm en het viscerale mesoderm.

a. Het pariëtale mesoderm, is in contact met het ectoderm en draagt bij tot de ontwikkeling van de lichaamswanden, de extremiteiten en het diafragma. Het vormt tevens de sereuze vliezen die de lichaamsholten begrenzen.

b. Het viscerale mesoderm, is in contact met het entoderm. Het ontwikkeld zich tot de hartspier, de gladde musculatuur van de ingewanden, de mesenterica en de sereuze vliezen van de organen.



(A) Dwarsdoorsnede in het gebied van de mesonephros (21 dagen), met het pariëtale mesoderm aan de buitenzijde en het viscerale mesoderm aan de binnenzijde.
(B) Doorsnede aan het einde van de vierde week. Het pariëtale mesoderm vormt met het ectoderm de buitenwand.
(Langman, 1982, pag 65)

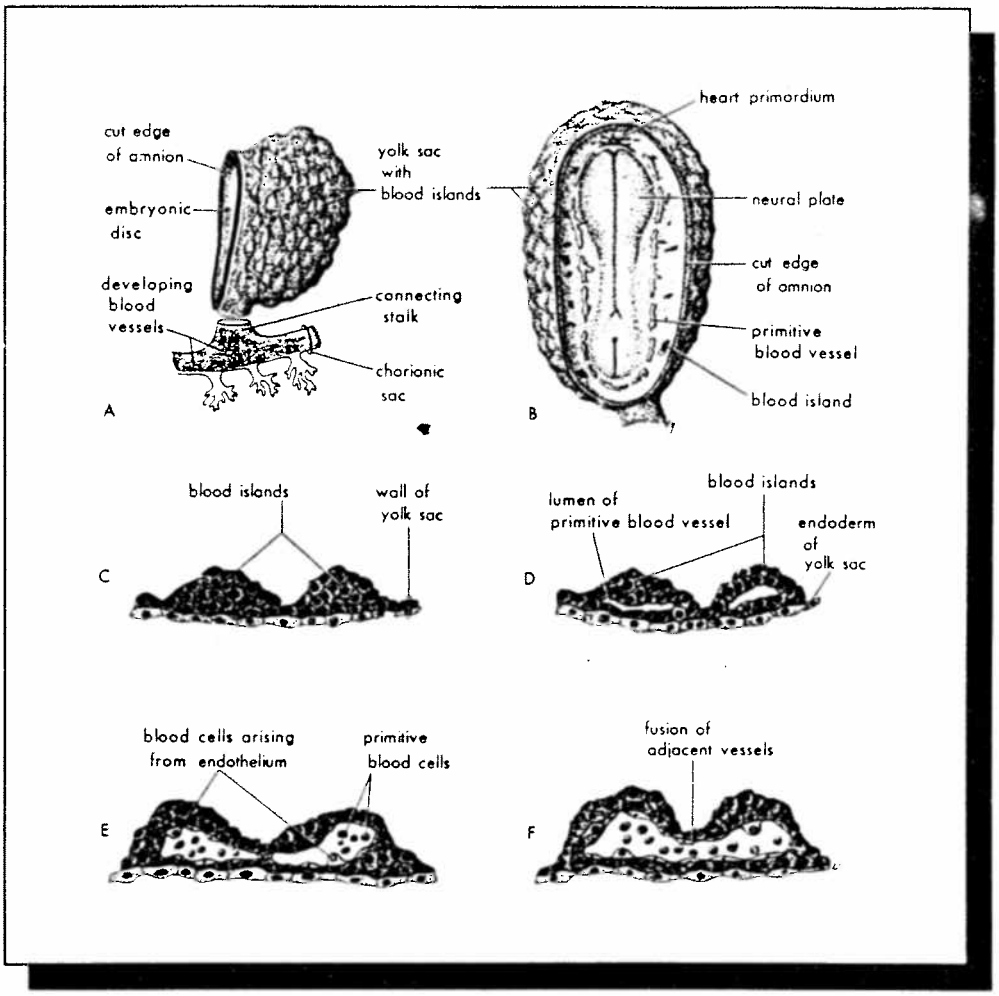
3.2.2 Bloed en bloedvatstelsel

In de derde week van de embryonale ontwikkeling beginnen een aantal van de mesodermcellen van het viscerale deel van de laterale plaat te veranderen in bloedcellen en bloedvaten.

1. Deze cellen, de angioblasten, liggen gegroepeerd in de zogenaamde bloedeilandjes (eilandjes van Wolff en Pander). De bloedeilandjes worden hoofdzakelijk gevormd in de wand van de dooierzak.
2. In de bloedeilandjes vormen zich kleine holten.
3. Sommige angioblasten vormen endotheelcellen, die rond de holten in de bloedeilandjes groeperen (primitieve endotheel).

4. De endotheel-holten fuseren tot netwerken van endotheel-kanalen.

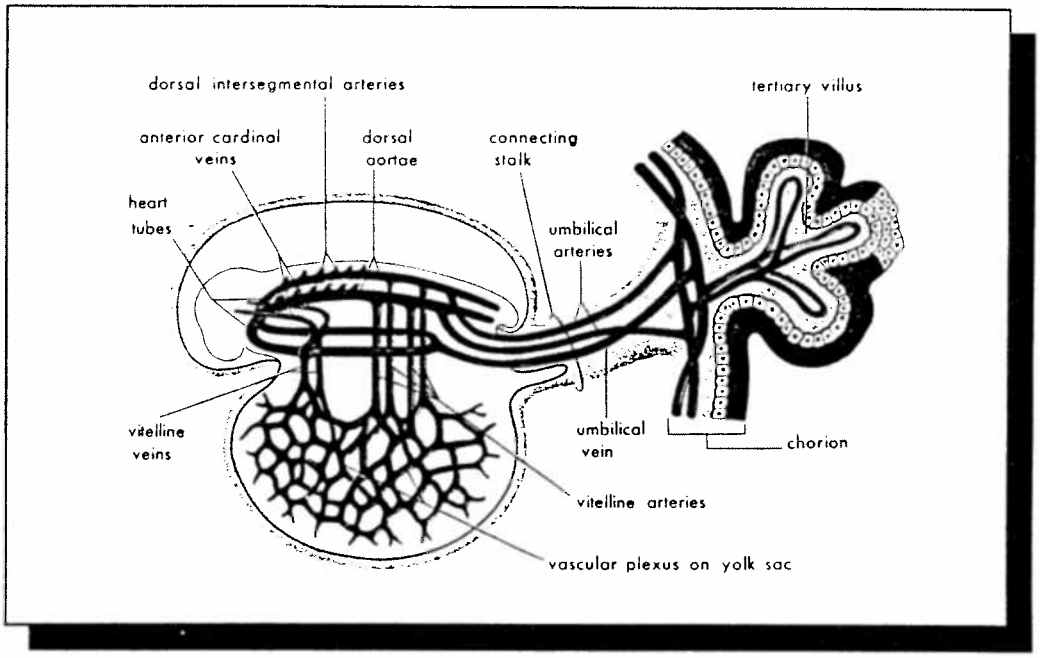
In het midden van een bloedeilandje ontwikkelen zich uit de ongedifferentieerde mesenchymcellen de primitieve bloedcellen, de haemocytoblasten. Dit zijn de stamcellen voor de drie typen van bloedcellen, maar in dit stadium vormen zij voornamelijk erytrocyten. (Moore & Persaud, 1993; Langman, 1982; Tuchmann et al, 1982)



Doorsneden door de bloedeilandjes, in progressie van de ontwikkeling van bloed en bloedvaten. (Moore, 1993, pag 64)

In dezelfde tijd ontwikkelen zich bloedcellen en capillairen in het extra-embryonale mesoderm van de hechtvlokken en de hechtsteel (zie paragraaf 3.1.2). De extra-embryonale mesodermcellen ontwikkelen zich eveneens tot bloedcellen en bloedvaatjes.

In de derde week groeit het mesoderm in de primaire villi en formeren een netwerk van losmazig bindweefsel. De villi (nu secundair genoemd) bedekken het gehele oppervlak van de dooierzak. De mesenchymcellen differentiëren in bloedvaten, die een arterio-veneus netwerk vormen. Zodra de bloedvaten zich in de villi ontwikkeld hebben, worden deze tertiaire villi genoemd. De bloedvaten in deze villi maken contact met het embryonale hart via bloedvaten die door het mesenchym in de hechtsteel gevormd worden.
Beide systemen (intra-embryonaal en extra-embryonaal) groeien verder uit en er ontstaat aan het einde van de derde week contact, waardoor het embryo met de placenta verbonden wordt (zie paragraaf 3.3). (Moore & Persaud, 1993)

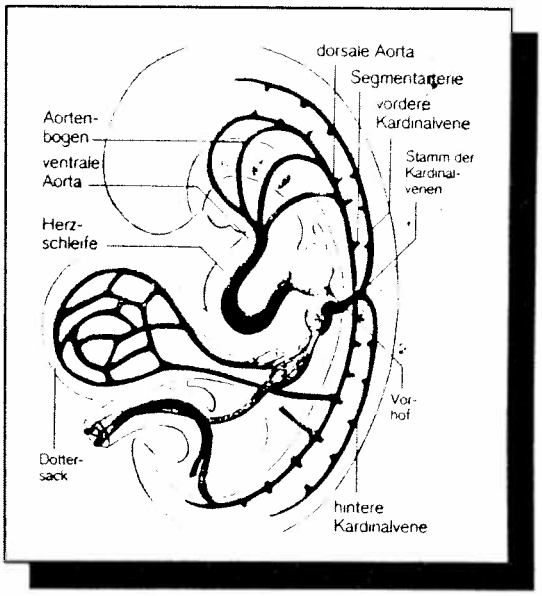


Schematische tekening van het cardio-vasculaire systeem in een 20 dagen oud embryo, met Aa. umbilicalis, Aa. segmentalis, Aa. vitellini. Verbonden via de hechtsteel met het extra-embryonale mesoderm. (Moore, 1993, pag 65)

3.3 Embryonale kringloopsystemen

Een in water levend gewerveld dier bezit, evenals het embryo, een eenvoudige kringloop. De zuurstofvoorziening volgt het bereik van de kiembogen (lichaamskringloop). Samen met de ontwikkeling van de dooierzak wordt de lever ingeschakeld, hetgeen zich uitbreidt tot het hepatische portaalsysteem (dooierzakkringloop).
In de ontwikkeling van een chorio-atlantois bij vogels en een allantoisplacenta bij zoogdieren, wordt de bloedstroom van het hart naar de placenta gevoerd (plancentakringloop). Veel later in de phylogenese en de ontogenese ontstaat uit de zesde kieuwboogarterie een longkringloop.
(Blechschmidt, 1978)

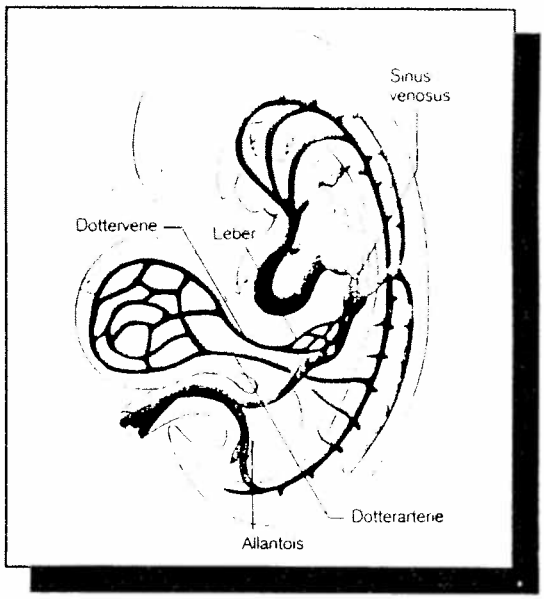
3.3.1 Lichaamskringloop



De lichaamskringloop van gewervelde dieren is van oorsprong een eenvoudige kringloop die qua zuurstofvoorziening de kiewbogen volgt. Het hart ligt ventraal van de voordarm. Uit de pulserende arteriële hartlus vloeit het bloed via de ventrale aorta in de aortabogen. De aortabogen omgeven de slokdarm en zijn identiek aan de slokdarmarteriën,
Vervolgens vloeit het bloed in de dorsale aorta en via de segmentarteriën verzorgt het de spieren en de organen.
De terugvloed volgt over de kardinaalvenen, die zich verenigen tot een gezamelijke stam, waarlangs het bloed vervolgens in de sinus venosus van het hart terecht komt.

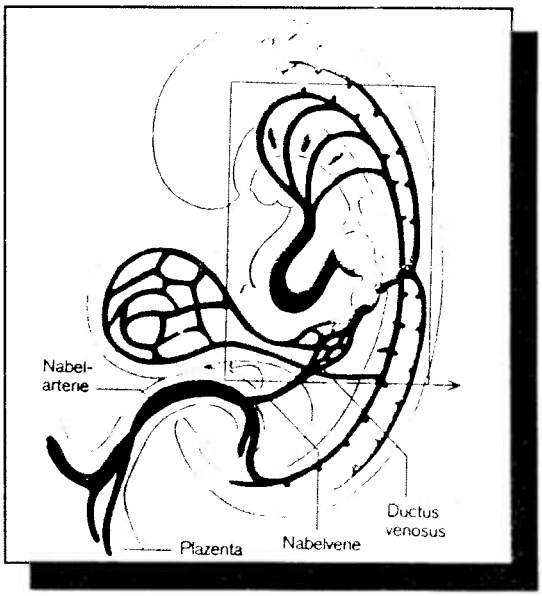
3.3.2 Dooierzakkringloop

De dooierzak ontwikkeld zich door de vergroting en vermeerdering van de entodermale cellen van de gewervelde dieren. De voedingsstoffen in de dooierzak konden tenslotte niet meer direct door de entodermale bekleding van het darmkanaal opgenomen worden.



In het viscerale mesoderm van de dooierzak ontstaan bloedvaten (zie paragraaf 3.2.2) die het voedingsstofrijke bloed via de dooierzakvenen naar de lever afvoeren. Deze venen zijn het uitgangspunt voor de ontwikkeling van de hepatogene portaalkringloop. Van de lever vloeit het bloed via de levervenen in de sinus venosus van het hart.
De dooierzakkringloop wordt door naar ventraal ontspringende segmentarteriën uit de aorta verzorgt. Deze arteriën verenigen zich tot een dooierzakarterie, waaruit later de A. Mesenterica Superior ontstaat.
In de bloedvatplexus van de dooierzak ontstaan de stamcellen van het bloed en de oerkiemcellen.
Vóór de ontwikkeling van de placenta (of chorio-atlantois) verzorgt de capillairplexus in de dooierzak ook de ademhaling.

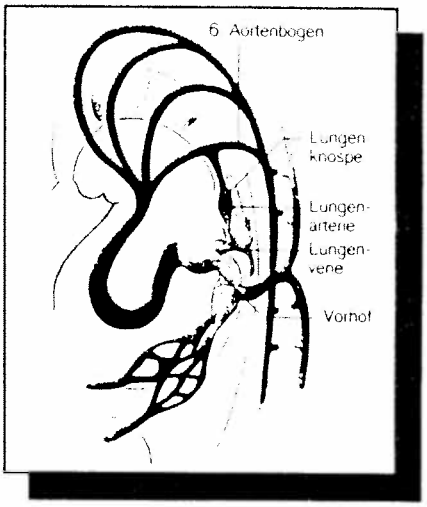
3.3.3 Placentakringloop



Bij zoogdieren neemt de placenta de voedings- en ademhalingsfunctie over. De navelarteriën zijn vóór de segmentaalarteriën uit de aorta geschakeld. Aangezien de placenta zich uit de allantois ontwikkeld, verlopen de navelarteriën in het viscerale mesoderm via de hechtsteel naar de placenta.
Het bloed vloeit via de navelvenen naar het embryo terug. De navelvenen treden uit de hechtsteel, verlopen via het mesoderm naar de sinusoïde (ductus venosus) van de lever. Hier vindt de stofwisseling van de voedingsstoffen uit de placenta plaats, vervolgens wordt het afgevoerd naar de sinus venosus van het hart.
Hoewel de placentakringloop in de fylogenese als laatste ontstaat, wordt het in de embryonale ontwikkeling van zoogdieren als eerste ontwikkeld, aangezien het zoogdierembryo zich anders niet verder kan ontwikkelen.

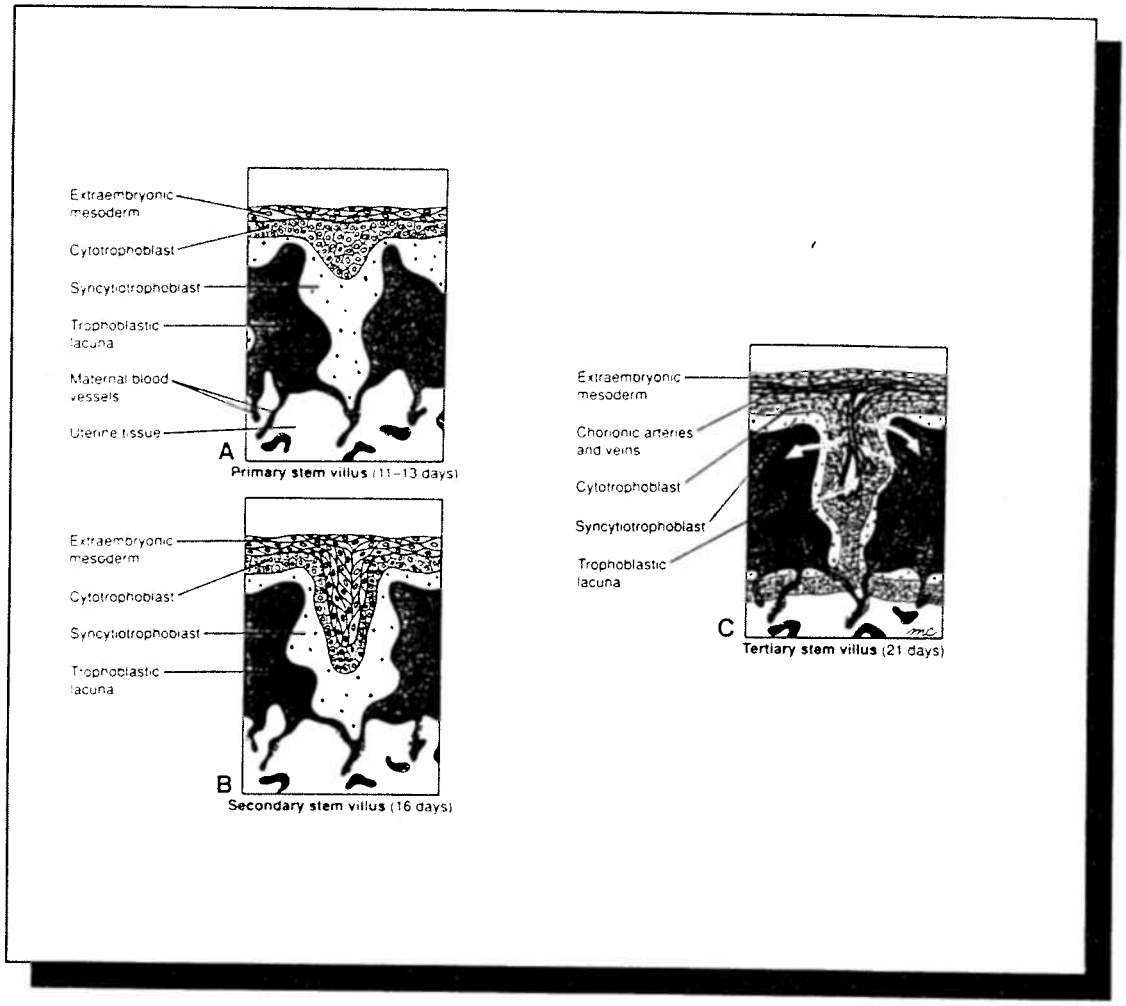
3.3.4 Longkringloop

De longknoppen ontstaan uit een divertikel van de primitieve voordarm (slokdarm). De longkringloop wordt gedurende de embryonale ontwikkeling aangelegd, hoewel het pas na de geboorte zijn functie krijgt.
De longknoppen worden door kleine takken uit de zesde kieuwboogarterie verzorgt. De longvenen vormen een veneuze plexus en monden vervolgens direct in het hart uit.
Samen met de aanleg van de longkringloop ontstaan de septa van het hart. Het is zo aangelegd dat tot de geboorte de placentakringloop functioneert en bij de geboorte omgeschakeld kan worden naar een lichaamskringloop en een longkringloop. (Drews, 1993)



3.4 Ontwikkeling van de placenta

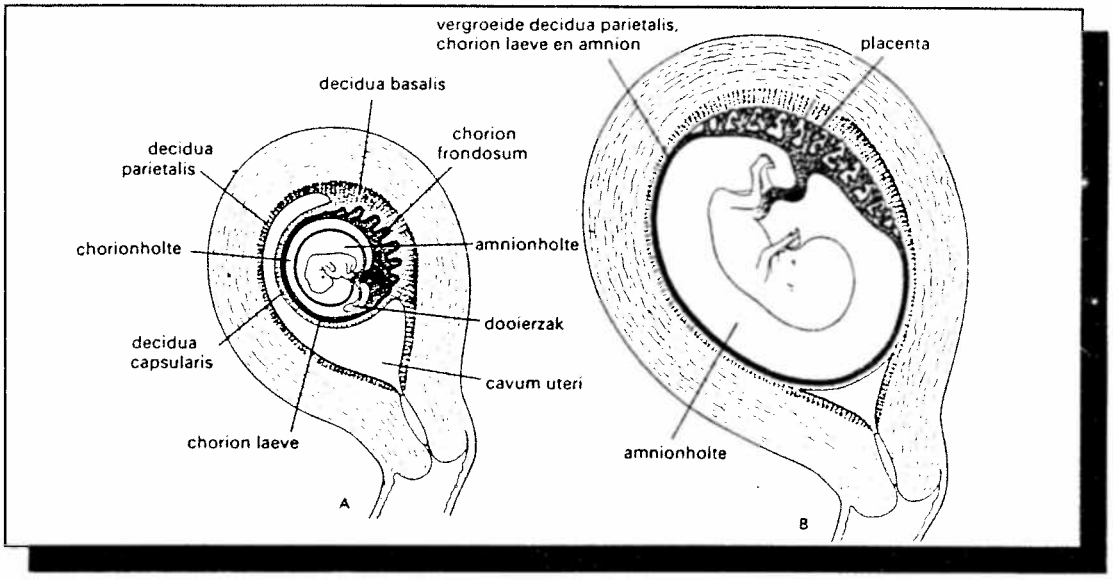
De trophoblast ontwikkeld een groot aantal hechtvlokken (villi), vastgehecht aan het extra-embryonale mesodem en de buitenste cytotrophoblastlaag. De hechtvlokken ontwikkelen een extra-embryonaal capillairsysteem, dat in verbinding treedt met het intra-embryonale capillairsyteem.
Beide systemen zijn aanvankelijk van elkaar gescheiden door: syncitiotrophoblast, cytotrophoblast, bindweefsel en endotheel. In de vierde maand verdwijnen de cytotrophoblastcellen en een deel van de bindweefselcellen. (Langman, 1982; Larsen, 1993)



Ontwikkeling van de villi in het chorion.
(A) Verschijning van de hechtsteel als proliferatie van de cytotrophoblast.
(B) Proliferatie van het extra-embryonale mesederm in de hechtvlokken.
(C) Differentiatie in bindweefsel en bloedvaten.
(Larsen, 1993, pag 41)

3.4.1 Villeuze en chorio-allantoïde ontwikkeling

Tijdens de eerste twee weken van de embryonale ontwikkeling bedekken de villi de totale oppervlakte van het chorion. In de verdere ontwikkeling groeien de villi ter hoogte van de hechtsteel door en vormen het chorion frondosum. De andere villi degenereren en er wordt een gladde wand gevormd, het chorion laeve.
De decidua (uterusweefsel) in het gebied van het chorion frondosum vormt de decidua basalis. Hier dringt het embryonale mesoderm niet verder in.
Het chorion frondosum vormt samen met de decidua basalis de placenta.
Ter hoogte van het chorion laeve wordt de decidualaag de decidua capsilaris genoemd, welke in een later stadium degenereert. (Langman, 1982)



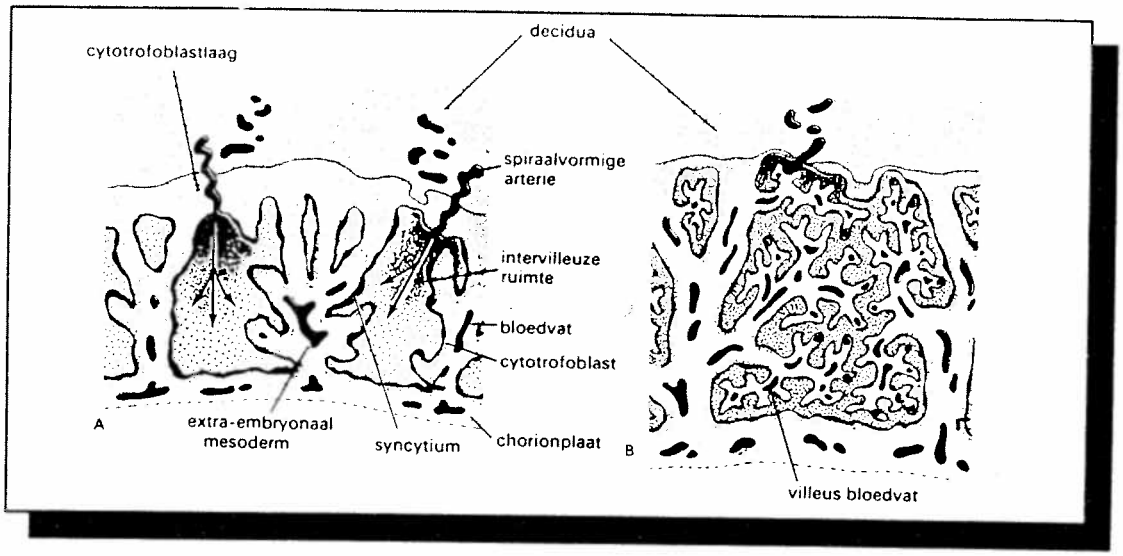
De foetale membranen en de wand van de uterus.
(A) Einde tweede maand. De dooierzak ligt tussen amnion en chorion, aan de tegenovergestelde pool zijn de villi verdwenen (chorion laeve).
(B) Einde derde maand. Amnion en chorion zijn met elkaar vergroeid en de holte van de uterus is door een vergroeiing van het chorion laeve en de decidua pariëtalis geoblitereerd. (Langman, 1982, pag 89)

De placenta wordt dus gevormd uit twee gedeelten:
* het chorion frondosum (chorionplaat = foetaal gedeelte)
* de decidua basalis (basaalplaat = moederlijk gedeelte).

In het verbindingsgebied vermengen de trophoblastcellen en de deciduacellen zich. Het gebied is rijk aan glycosaminoglycanen, lipiden en glycogeen. De ruimten tussen de villi zijn gevuld met moederlijk bloed. Deze

intervilleuze ruimten zijn ontstaan uit de lacunen van de syncytiotrophoblast en zijn bekleedt met embryonaal mesoderm.

De villi bestaan uit bindweefsel met (embryonale mesodermale) vaten, welke door foetaal syncytium bedekt is. De villi dringen met uitlopers de omgevende intervilleuze ruimte binnen (villiboompjes). De ontwikkeling van de hechtvlokken is zodanig dat het foetale bindweefsel direct op de basaalplaat aansluit.

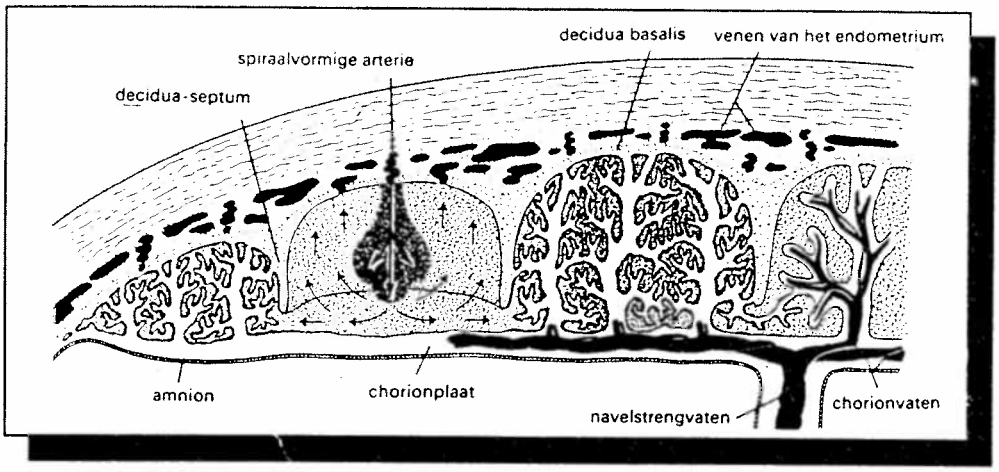


Vorming van de villiboompjes, waarbij het extra-embryonale mesoderm in de hechtvlokken binnendringt (A) en capillairen in verbinding staan met het syncytium. (Langman, 1982, pag 87)

Het foetale deel van de placenta bestaat uit de chorionplaat en de hechtvlokken, welke in de met moederlijk bloed gevulde intervilleuze ruimte binnen dringen.
Het moederlijke deel bestaat uit de basaalplaat en de intervilleuze ruimten. Dit deel wordt verdeeld door deciduale septa. De ruimte tussen de septa worden cotyledonen genoemd. In de regel bestaat een placenta uit 15 - 20 cotyledonen. De deciduale septa bereiken de chorionplaat niet, zodat er een verbinding tussen de intervilleuze ruimten in aangrenzende cotyledonen blijft bestaan.

Aan de foetale zijde wordt zuurstofarm bloed, voortgedreven door het hart in het embryo, door de beide navelarteriën aangevoerd. Het vloeit in de capillairen van de villiboompjes en keert vervolgens via de navelvenen naar het embryo terug. Door diffusie met het moederlijke bloed in de intervilleuze ruimten kan zuurstof opgenomen en afvalstoffen afgegeven worden.

Aan de bodem van de cotyledonen treedt een spiraalarterie binnen. Hier is het lumen van de arterie nauw en wordt de bloeddruk hoger. Door deze verhoogde bloeddruk spuit zij een straal zuurstofrijk arterieel bloed in de intervilleuze ruimte van de cotyledone. Het bloed wordt om het netwerk van de villiboompjes gedrukt. Zodra de druk daalt, vloeit het bloed in de periferie van de cotyledonen door de ruimten tussen de endotheelcellen naar de basaalplaat terug. Hier wordt het door onregelmatig verdeelde veneuze openingen opgenomen en, via de venen van het endometrium naar de moederlijke kringloop teruggeleid. (Larsen, 1993; Moore & Persaud, 1993; Tuchmann et al, 1980)



De placenta in de tweede helft van de zwangerschap. De cotyledonen zijn door decidua-septa van elkaar gescheiden. Het meeste intervilleuze bloed stroomt via de venen van het endometrium terug in de moederlijke circulatie. Een klein gedeelte vloeit de aangrenzende cotyledonen binnen.
(Langman, 1982, pag 92)

De intervilleuze ruimten bevatten ongeveer 150 cc bloed, dat drie tot vier keer per minuut ververst wordt. De chorionvlokken hebben een totaaloppervlak van ongeveer 12 m^2.

De belangrijkste functies van de placenta zijn:
* de uitwisseling van stofwisselingsproducten tussen de moederlijke en de foetale circulatie.
* de productie van hormonen, waaronder progesteron en oestrogenen. In de eerste twee maanden wordt ook het HCG (human chorionic gonadotropine) geproduceerd (zwangerschapstest).
* de productie van prostaglandinen die een reeks van functies in verschillende weefsels initiëert. Het signaal voor de baring wordt waarschijnlijk door verhoogde prostaglandinespiegels ingezet, waardoor de spiegels van progesteron en oestrogeen dalen. (Larsen, 1993)

3.4.2 Placentabarrière

De scheidingswand in het trophoblast tussen de moederlijke en de foetale circulatie wordt de placentabarrière genoemd. In aanvang bestaat de scheidingswand uit vier lagen:

a. de mesodermale endotheelbekleding van de foetale bloedvaatjes.
b. het bindweefsel in het centrum van de villus.
c. de cytotrophoblastlaag.
d. het bekledende syncytium.

Omstreeks de vierde maand bestaat de placentabarrière slechts uit endotheelcellen en het syncytium, waardoor de mate van uitwisseling sterk wordt vergroot.

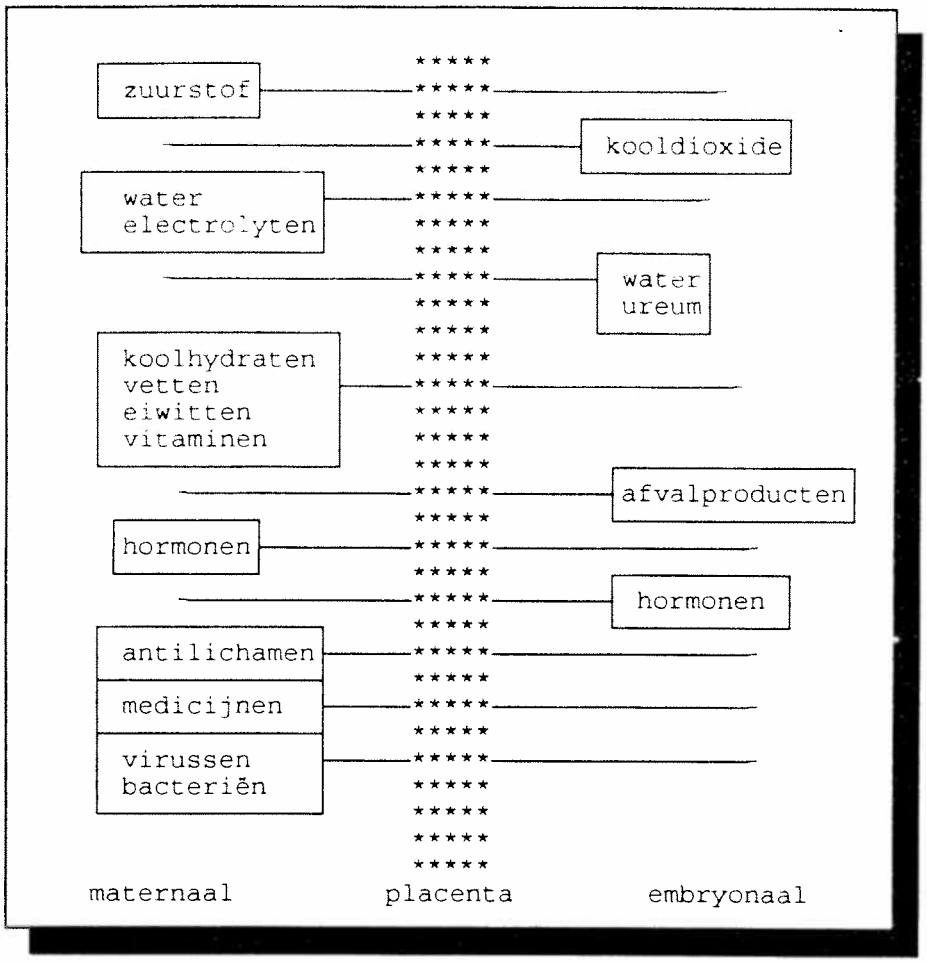
3.4.3 Uitwisseling in de placenta

Er vindt een uitwisseling plaats van O_2 en CO_2, voedingsstoffen, electrolyten, vrije vetzuren en vitaminen. Daarnaast worden antistoffen van de moeder via pinocytose in de syncitiotrophoblast opgenomen en vervolgens naar de foetale capillairen vervoerd. Zo ontstaat een passieve immuniteit, onder andere tegen difterie, mazelen, pokken en bof.

Ook kunnen sommige virussen zoals rode hond-, coxsackie-, pokken-, cytomegalie-, waterpokken-, mazelen-, herpes simplex-, hepatitis-, toxoplasmose-, HIV- en poliomyelitisvirus zonder veel moeite de foetus binnen dringen. Verschillende virussen veroorzaken infecties in de foetus, met reeds (congenitale) afwijkingen in het mesenchym (zie hoofdstuk 7).

Sommige virussen veroorzaken celdegeneratie en congenitale misvormingen. Recent is ondekt dat ook bacteriën de placenta-barrière doorbreken, waaronder de Treponema Pallidum (syphilis).

Medicijnen kunnen helaas ook de placenta passeren en ernstige schade toebrengen aan het embryo. Bekende voorbeelden zijn thalidomide (Softenon), tranquilizers, lithium, diazepam, etc.
(Langman, 1982; Tuchman et al, 1980; Hamilton & Mossman, 1976)



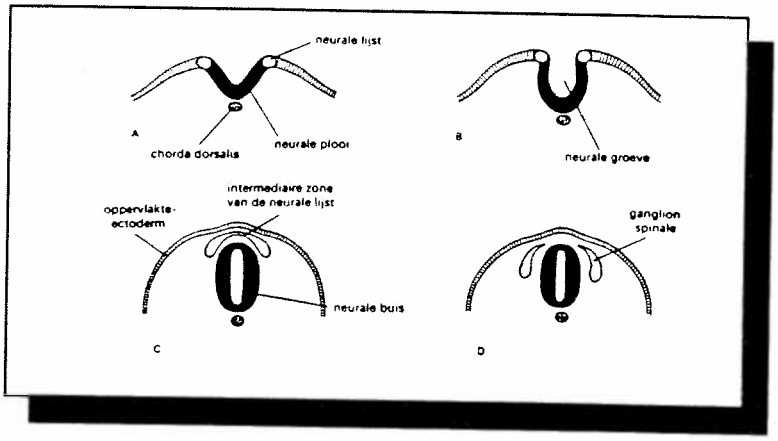
Schematisch overzicht van de stoffen die zowel maternaal als embryonaal de placenta passeren.

3.5 Ontwikkeling van het ectoderm

Hoewel het zwaartepunt van deze thesis is gelegen in de ontwikkeling en functie van het mesoderm, is het noodzakelijk enige aandacht te besteden aan de ectodermale ontwikkeling. Het neurovegetatieve eindtraject van het perifere zenuwstelsel maakt deel uit van het basisbioregulatiesysteem (zie hoofdstuk 5). De embryonale ontwikkeling laat de relatie tussen ectoderm en mesoderm zien, waardoor de functie van het vegetativum in het basisbioregulatiesysteem duidelijker zal worden.

3.5.1 Ontwikkeling van zenuwweefsel

Zenuwweefsel is van ectodermale oorsprong en is in de derde week van de embryonale ontwikkeling gelegen in de mediaanlijn van het embryo, dorsaal en lateraal van de chorda dorsalis. De chorda is van mesodermale oorsprong (zie paragraaf 3.2) en induceert een differentiatie in het ectoderm, waardoor de neurale plaat ontstaat. De randen hiervan gaan zich verdikken en groeien naar dorsaal, waardoor de neurale groeve ontstaat, die na versmelting van de verdikte randen uitgroeit tot de neurale buis. (Larsen, 1993; Moore & Persaud, 1993)



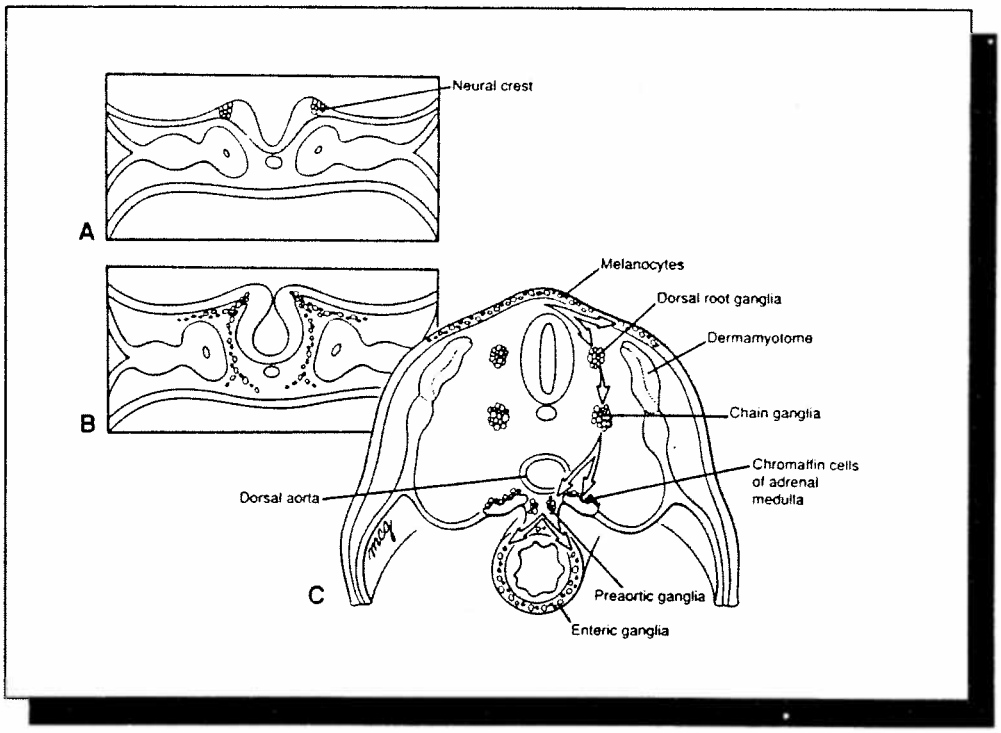
Aantal dwarsdoorsneden van embryo's met de ontwikkeling van de neurale groeve en de neurale buis. Uit de cellen van de neurale lijst ontwikkelen zich onder andere de neuronen van de craniale en spinale ganglia.
(Langman, 1982, pag 59)

Uit de neurale buis ontwikkelt zich het centrale zenuwstelsel, inclusief neuronen, gliacellen, ependymcellen en plexus choroïdeus. Het ectoderm aan de laterale zijde van de neurale plaat komt als neurale lijst naast de

neurale buis te liggen. Uit de cellen van de neurale lijst ontwikkelen zich de neuronen van de craniale en spinale ganglia, cellen van de pia mater en arachnoidea, ortho- en parasympatische postganglionaire neuronen, cellen van Schwann, chromaffiene cellen van het bijniermerg en melanocyten.

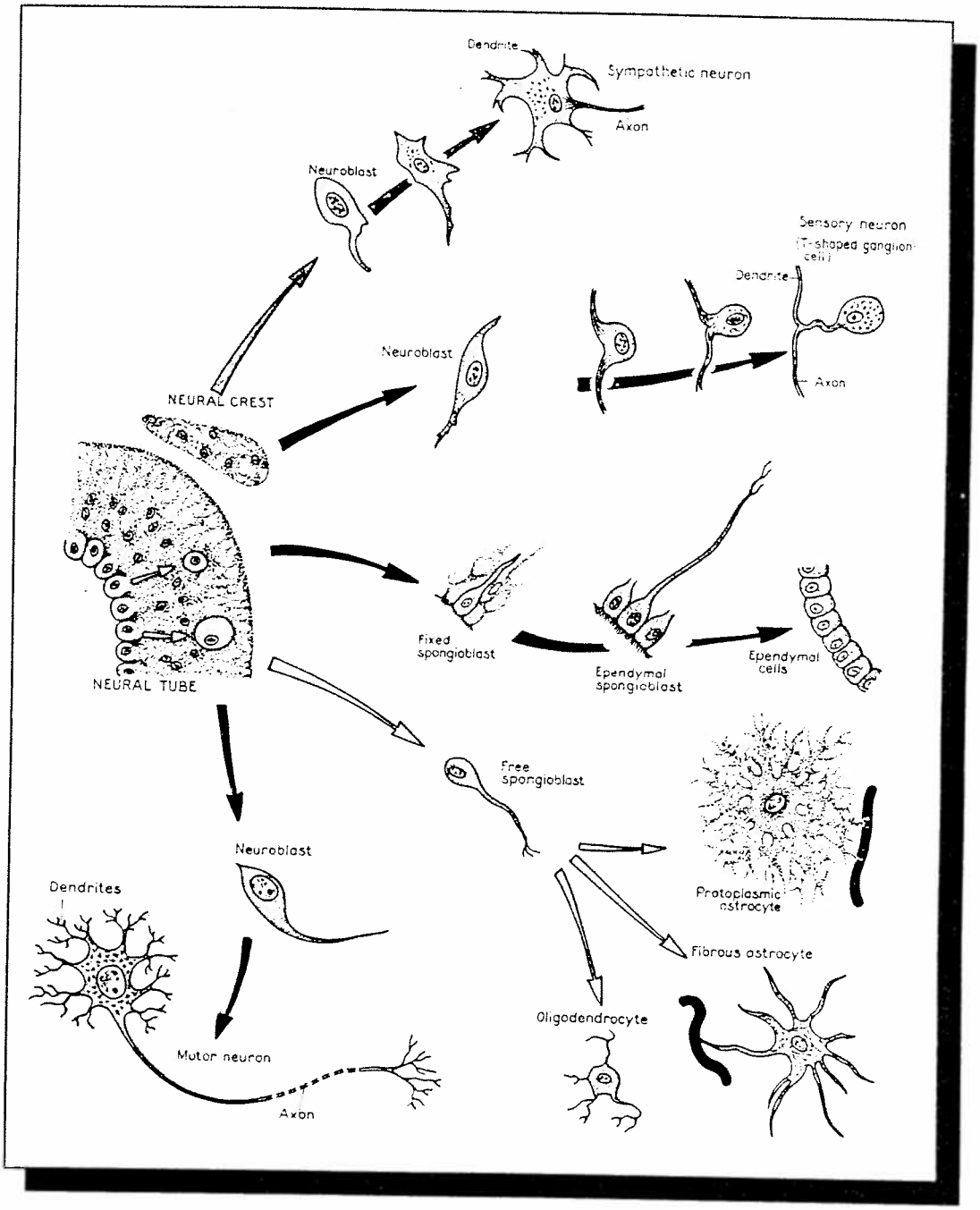
De migratie van de cellen van de neurale lijst verloopt in een craniocaudale golf en start op de 22e dag aan het craniale uiteinde van de neurale buis.

De migratie is een actief proces en wordt gestuurd door moleculen van de extracellulaire matrix, zoals fibronectine en glycosaminoglycanen (zie hoofdstuk 4). (Larsen, 1993)



Migratie van de cellen van de neurale lijst. (Larsen, 1993, pag 76)

Het craniale en caudale gedeelte van de neurale buis blijft tijdelijk in open verbinding met de amnionholte via de neuroporus anterior en de neuroporus posterior. Na sluiting (25e - 27e dag) van deze openingen vormt het craniale gedeelte een aantal verwijdingen, de zogenaamde hersenblaasjes, welke zich ontwikkelen tot prosencephalon, mesenchephalon en rhomenchephalon.
Het caudale gedeelte van de neurale buis vormt het ruggemerg en levert segmentgewijs de spinale zenuwen. De spinale zenuwen vertakken zich in de ramus ventralis en de ramus dorsalis.



Oorsprong van de zenuwcel en de verschillende typen gliacellen. (Tuchmann, 1980, # 3, pag 10)

In het algemeen kan gezegd worden dat weefsels en organen die in contact staan met de buitenwereld ontstaan uit het ectoderm:

1. het centrale zenuwstelsel,
2. het perifere zenuwstelsel,

3. het epitheel van de zintuigen (oog, oor, neus),
4. de epidermis, inclusief haar en nagels.

(Langman, 1982)

De neuroblasten of primitieve zenuwcellen ontstaan door deling van de neuro-epitheelcellen. De apolaire neuroblasten (ronde cellen) ontwikkelen twee uitlopers aan weerszijden van het cellichaam en wordt bipolaire neuroblast. De ene uitloper wordt langer en vormt het primitieve axon, de uitloper aan de andere zijde gaat zich vertakken en vormt de primitieve dendrieten. De uiteindelijke cel heet de multipolaire neuroblast en ontwikkelt zich verder tot het neuron, de volwassen zenuwcel.

De neuro-epitheelcellen ontwikkelen ook de gliablasten, die zich verder differentiëren tot astrocyten (protoplasmatisch en fibrillair) en oligodendrogliacellen.
Een derde derivaat van de neuro-epitheelcellen is de ependymcel, die de holten van de hersenen en het ruggemerg gaat bekleden (ventrikels, canalis centralis) en dus in direct contact staan met de liquor cerebrospinlis. (Junqueira et al, 1993; Langman, 1982)

3.5.2 Ontwikkeling van het perifere zenuwstelsel

Het perifere zenuwstelsel en de centrale tracti zijn traditioneel opgedeeld in twee systemen:

1. Het somatische zenuwstelsel, in hoofdlijn verantwoordelijk voor de sensibele informatie en motorische innervatie van de spieren.
2. het autonome zenuwstelsel, voor de controle van de homeostase. Te splitsen in een orthosympatisch en een parasympatisch gedeelte.

Als de embryonale ontwikkeling voortschrijdt, ontstaat er een connectie tussen sensibele en motorische neuronen en groeien de axonen van het centrale zenuwstelsel en de ganglia uit om de targetorganen te innerveren. Axonen bezitten hiertoe een apicale structuur, de zogenaamde groeikegel, die een padzoekersactiviteit bezit. Als het doel bereikt wordt vormt de groeikegel een synaps. De factoren die het padzoeken sturen zijn:

a. de zenuw-groei-factor (NGF, nerve growth factor),
b. chemotaxis van de extra-cellulaire matrix (fibronectine, laminine, glycosaminoglycanen, cytokinen).
c. mesodermale mediatoren, welke gelijktijdig met de axonen uitgroeien, bijvoorbeeld de myoblasten die het myotoom gaan vormen.

(Drews, 1993; Larsen, 1993; Moore, 1993)

De banen van de axonen van de spinale zenuwen volgen de kortste weg naar de uit de somieten stammende doelwitcellen. Bij elk der somieten (zie

paragraaf 3.2.1) ontspringt een spinale zenuw. De axonen vormen een dorsale sensibele en een ventrale motorische wortel voor de grond- en vleugelplaat van het ruggemerg. Tevens vormen zij een dorsale ramus voor de dorsale en een ventrale ramus voor de ventrale musculatuur en huid.

3.5.3 Segmentale aanleg vegetatieve zenuwstelsel

De cellen van het vegetatieve zenuwstelsel stammen uit de neurale lijst. Ze migreren tussen de somieten en de neurale buis naar ventraal en vormen de spinale ganglia. Een deel van de cellen bouwt aan de beide zijden van het wervelkanaal de sympathische grensstreng (paravertebraal) en langs voor de mesenteriale truncus (prevertebraal en visceraal). Een aantal cellen migreert naar lateraal om het bijniermerg te vormen.
De hoofdmigratieweg voert door het mesenterium tot in de wand van de tractus gastrointestinalis (intramurale ganglia).

Lokale reflexboog.
De functionele eenheid van het vegetatieve zenuwstelsel is gelokaliseerd in de periferie. De cellen van de neuraallijst bouwen in de periferie een autonoom, intramuraal zenuwstelsel met ganglia en lokale reflexbogen op. Hierdoor wordt onder meer de peristaltiek van de darmen gereguleerd.

Regionale besturing.
De regionale vegetatieve centra ontstaan langs de migratiewegen (padzoekerspaden) van de neurale lijstcellen. Van daaruit ontspringen zenuwen naar het hart, spijsverteringskanaal of genitaaltract en via de ramus communicans grisens naar de huid.

Centrale besturing.
De centrale ligging van het vegetatieve zenuwstelsel bevindt zich in de cornu lateralis van het ruggemerg. De zenuwen (visceromotorisch) verlaten het ruggemerg met de ventrale motorische wortel van de N. Spinalis en verlaten deze als ramus communicans albus naar de paravertebrale ganglia of de prevertebrale ganglia.
De viscerosensibele zenuwen volgen de omgekeerde weg via de dorsale sensibele wortel van de N. Spinalis en het gangion spinale.

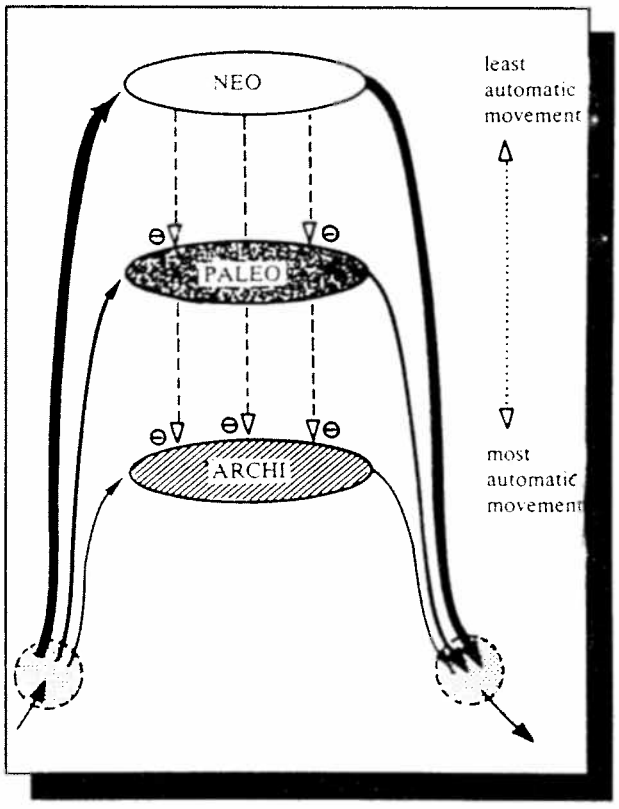
Functionele indeling.
Afhankelijk van de omgeving differentiëren de neurale lijstcellen zich tot cholinerge of adrenerge neuronen. Op deze wijze ontstaat de functionele indeling in de cholinerge, met het spijsverteringskanaal geassocieerde, parasympathische ganglia en de adrenerge, met de dorsale lichaamswand en grote arteriën geassocieerde, orthosympathische ganglia.
Vervolgens ontwikkeld zich bij de visceromotorische neuronen (N. Vagus)

een orthosympathisch deel uit de thoracale en lumbale segmenten en een parasympatisch deel uit de sacrale segmenten.
(Drews, 1993; Hamilton & Mossman, 1976; Blechschmidt, 1973)

3.5.4 Zenuwstelsel en evolutie

De structuren van het zenuwstelsel ontstaan in de evolutie in een zekere volgorde. In de evolutie zijn steeds nieuwe structuren toegevoegd aan de oude, reeds bestaande. De fylogenetisch oude systemen verdwijnen dus niet, maar blijven functioneren, zij het onder 'hoger toezicht'. Men spreekt wel van superpositie: fylogenetisch jonge structuren worden boven de oude geplaatst. Bij de ontwikkeling van het embryo, via pasgeborenen, tot volwassene herhaalt zich deze gang van zaken in zekere zin.

Fylogenetisch oude structuren ontstaan in het algemeen vroeg in de embryonale periode. De fylogenetisch jongste structuren van het zenuwstelsel ontwikkelen zich pas na de geboorte, en zijn pas 'klaar' rond het twaalfde levensjaar (volgens sommigen gaat deze ontwikkeling door tot het twintigste levensjaar). Kennelijk bestaat er een analogie tussen de fylogenese en ontogenese. Deze specifieke ontwikkelingsvolgorde wordt als principe ingebouwd in een aantal therapeutische benaderingen van het hersenbeschadigde kind (bijvoorbeeld therapie volgens Doman/Delacato, volgens Bobath, en volgens Temple Fay).



De fylogenetisch nieuwe structuren hebben een sturende, modulerende invloed op de oudere structuren. De functie wordt daardoor verfijnder en de verschillende niveaus werken daardoor niet onafhankelijk van elkaar. Het is gebruikelijk om drie niveaus te onderscheiden.

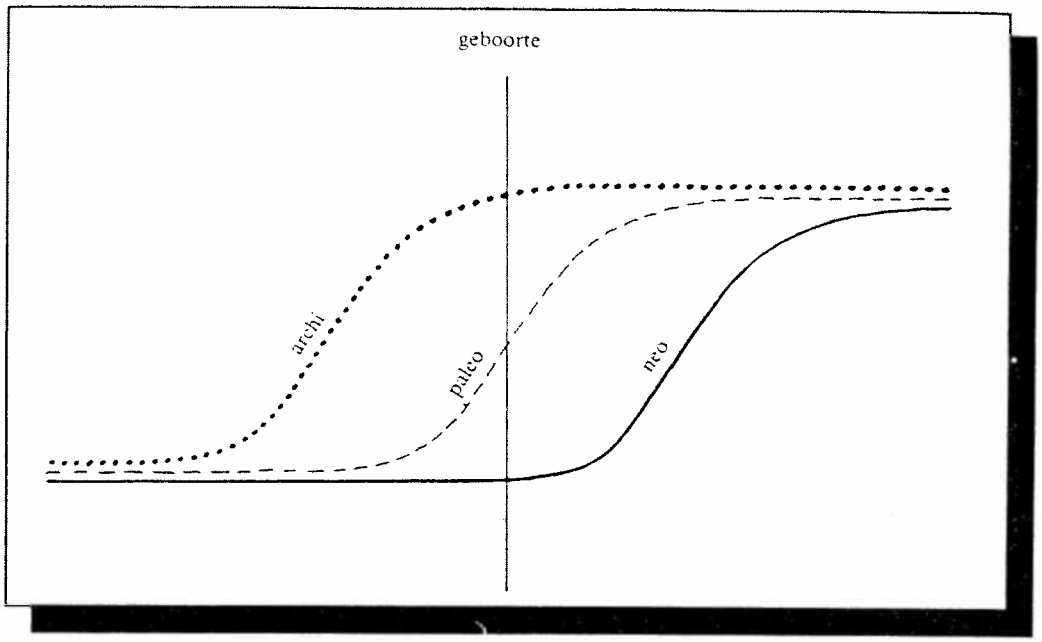
1. Archi-niveau: het fylogenetisch oudste niveau.
Men kan hiertoe rekenen de grijze stof van het ruggemerg, de formatio reticularis en een deel van het cerebellum (het archi-cerebellum dat vooral evenwichts-informatie verwerkt). Via het archi-niveau komen de 'meest-automatische' functies tot stand, waartoe men de meeste reflexen kan rekenen: spierspoelreflex, terugtrekreflex, tonische hals en labirinth reflexen. De functies van het archi-niveau zijn vooral zeer geprononceerd aanwezig bij de dwarslaesiepatiënt (de reflexen die onder het niveau van de laesie verlopen). De ruggemergsreflexen zijn dan geheel ontdaan van de modulerende invloed van hogere niveaus: de reflexen zijn sterk ontremd en schieten in dit geval ook vaak hun doel voorbij (een terugtrek-reflex is dan ontaard tot een massaal flexiespasme, allerlei autonome reflexen treden op verkeerde momenten op etc.). Uit de klinische verschijnselen bij de dwarslaesiepatiënt is duidelijk dat de archi-functies normaal 'in het gareel worden gehouden' door de hogere structuren.

Kennelijk hebben de hogere niveaus normaal een overwegend inhiberende invloed op de lagere niveaus. Dit hoeft echter niet in alle gevallen zo te zijn: bij aandacht worden bijvoorbeeld huidreflexen juist sterker; bij cerebrale laesies worden sommige reflexen sterker, andere verdwijnen juist.

2. Paleo-niveau: fylogenetisch later ontstaan.
Men kan hiertoe rekenen: hypothalamus, limbisch systeem, basale kernen, en ook weer een deel van het cerebellum (paleo-cerebellum dat vooral informatie uit proprio- en exterosensoren verwerkt). Het betreft vooral mediaal gelegen delen, grenzend aan de ventrikels. Mogelijk heeft deze nauwe relatie met het liquor-systeem nog een functionele betekenis. Door een humorale beïnvloeding vanuit de liquor zou het functioneren van bovengenoemde 'paleo-structuren' gewijzigd kunnen worden. Bijvoorbeeld schommelingen van endorfinen in de liquor kunnen de gevoeligheid van ons pijnsysteem bepalen.

Het paleo-niveau heeft te maken met de meer complexe automatische functies, zoals de automatiek van het bewegen (bijvoorbeeld lopen) en de houdingsregulatie. Ook de emotionele (affectieve) component van de sensoriek (bijvoorbeeld pijn) en de expressieve component van de motoriek ('au-zeggen') behoren tot dit niveau. Functies van het paleo-niveau worden soms duidelijker wanneer de invloed van het hogere neo-niveau wegvalt (bijvoorbeeld een cerebrovasculair accident in de hersenschors). De patiënt kan dan soms automatische bewegingen beter uitvoeren dan bewuste, bijvoorbeeld: strekken van de pols is niet mogelijk als primaire beweging, wel echter als ondersteunende synergie, dus bij het maken van een grijpbeweging wordt de hand eerst - onwillekeurig - in extensie gebracht.

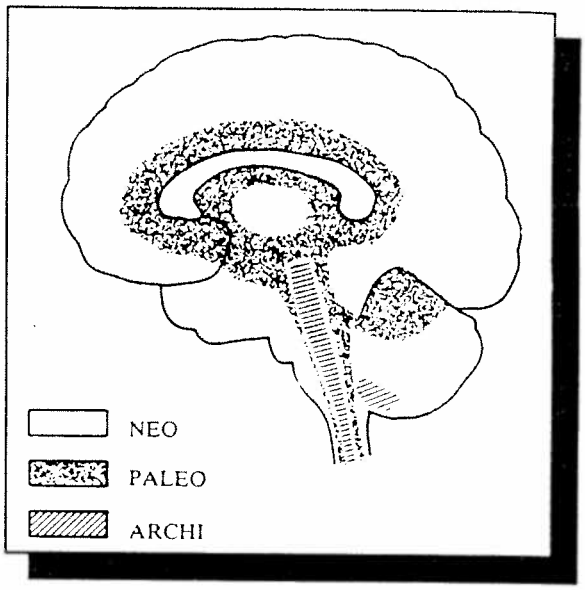
Bekend is ook dat emotionele, expressieve bewegingen vaak beter verricht worden dan bewuste bewegingen (kreet slaken; de afatische patiënt die geen 'nee' en 'ja' kan zeggen, kan soms vertwijfeld uitroepen: 'nee, ik kan geen 'nee' zeggen'; bewegingen bij schrik; mimiek bij lachen etc.).



Ontwikkeling van de drie niveaus van het zenuwstelsel ten opzichte van de geboorte. (Cranenburg, 1989, pag 79)

3. Neo-niveau: het fylogenetisch jongste systeem.
Het neo-niveau ontwikkelt zich pas volledig lang na de geboorte. Hiertoe behoort het grootste deel van de hersenschors (zogenaamde neo-cortex) en cerebellum (neo-cerebellum) en de verbindingssystemen tussen deze structuren (corpus callosum, thalamuskernen, pontine kernen etc.). Qua volume is dit verreweg het grootste deel van de hersenen; bij een zij-aanzicht van de hersenen ziet men uitsluitend neo-niveau. Het is van belang voor de cognitieve (mentale) processen, voor nauwkeurige vaardigheden en voor nauwkeurige waarneming (gnostische functies, herkenning, discriminatie etc.).

Een groot deel van het optische systeem behoort tot het neo-niveau, namelijk alle structuren die met het 'gele-vlek-zien' te maken hebben; dat wil zeggen ook de complexe oogbewegingssystemen, die de ogen zodanig kunnen richten dat het beeld van het gefixeerde object op de gele vlek valt. Alleen als beelden op het gele vlek-gedeelte van de retina vallen, kunnen visueel details herkend worden (denk bijvoorbeeld aan de oogbewegingen tijdens lezen).



Wat de sensoriek betreft zou men kunnen stellen dat het hogere neo-niveau zich vooral bezighoudt met herkenningsprocessen, dat wil zeggen het waarnemen 'wat iets is'. De lagere niveaus hebben dan vooral een signalerende functie, dat wil zeggen waarschuwen 'dat er iets is'. In de motoriek betreft het vooral bewegingen en vaardigheden die een interactie met objecten of personen uit de buitenwereld tot stand brengen, doelgerichte, bewuste acties, zoals bijvoorbeeld een gesprek voeren, schrijven, vioolspelen, behendigheidssporten, etc. Lagere niveaus houden zich meer met automatische bewegingspatronen bezig.

Het zenuwstelsel functioneert vrijwel altijd als geheel. Een prikkel wordt via alle niveaus parallel verwerkt, dus kan deels in het bewustzijn doordringen, deels automatisch verwerkt worden.
De functionele samenhang tussen de niveaus komt tot stand doordat de hogere niveaus de lagere 'in het gareel houden'. Dat is tenslotte de reden dat men van 'hierarchie' spreekt: de hogere niveaus hebben de supervisie over de lagere. Denk bijvoorbeeld aan twee mensen die een gesprek voeren tijdens een wandeling: het gesprek is een zaak van het neo-niveau, het lopen (archi- en paleo-niveau) is daardoor gedwongen automatisch. Wanneer het gesprek nu een enerverende of emotionele wending neemt, stopt men vaak met lopen: het lijkt wel alsof meer niveaus met het gesprek mee gaan doen. Dit verschijnsel is in ieder park waar te nemen. Wanneer daarentegen het parcours moeilijker wordt (bijvoorbeeld een gevaarlijk bergpad) dan stopt automatisch het gesprek. Het neo-niveau moet nu z'n steentje bijdragen aan het lopen. Deze voorbeelden maken duidelijk dat bij iedere actie alle niveaus in een zekere verhouding, afhankelijk van de situatie, betrokken zijn. (Cranenburg, 1989; Kandel et al, 1991; Vroon, 1976; Vroon, 1992)

Thesis Basisbioregulatiesysteem R.K. Muts © 1994

3.6 Fylogenese en Ontogenese

De fylogenese bestudeert de ontwikkeling van de soort gedurende de evolutie, hierin zijn de overeenkomsten in embryonale ontwikkeling te herkennen. Zodoende kunnen stambomen geordend worden.
De ontogenese bestudeert de ontwikkeling van het individu en volgt het embryo in haar opeenvolgende ontwikkelingsstadia. Daaruit is af te leiden dat bijvoorbeeld de gewervelde dieren een gelijksoortig principe in lichaamsbouw bezitten.
De stappen in de fylogenese en ontogenese zijn dikwijls door de intrede van een nieuw bouwprincipe gekarakteriseerd. Dit nieuwe principe gaat veelal ten koste van oude ontwikkelingsstructuren. De nieuw ontwikkelde stappen zijn niet omkeerbaar, zoals bijvoorbeeld de ontwikkeling van de longen bij zoogdieren.
In deze studie van het basisbioregulatiesysteem uit mesenchymale oorsprong, beperken we ons tot de fylogenese en ontogenese van het mesoderm.

3.6.1 Algemene ontwikkeling

1. Spermatozoa en eicel
In het haploïde stadium van de levenscyclus bevinden de gameten zich op het organisatieniveau van de eencellige organismen. De ontwikkeling van het embryo begint eveneens met één cel, de bevruchte eicel. Zij is echter niet te vergelijken met de abstrakte oercel, maar reeds gedifferentieerd.

2. Blastula-stadium
De ontwikkeling van een bolvorm is een eenvoudig grondprincipe voor meercellige organismen. Dit is te vinden bij de kogelalgen en bij het blastula-stadium van het embryo. Het algemene principe betreft de ontwikkeling van een polariteit van de celwand tussen intracellulair en extracellulair en de opbouw van celmembraanverbindingen (zie paragraaf 2.3).

3. Gastrula-stadium
De gastrula ontstaat door instulping van de oerdarm uit de blastula. De binnenste cellen specialiseren zich in voedselopname (entoderm) en de buitenste cellen richten zich op de beschermings- en waarnemingsfunctie (ectoderm).
Het grondprincipe van de gastrula is bij de Sifonoforen (holtedieren), zoals de zoetwaterpoliep hydra, verwezenlijkt. Zij bestaan uit een ectoderm- en

een entodermlaag. Het voedsel wordt met tentakels door de oermond in de blind eindigende oerdarm opgenomen. De Sifonoforen vermeerderen zich door kiemcellen en uitlopers. Koraalriffen ontstaan door etages van holtedieren en kalkafzettingen aan hun onderzijde.

4. Mesodermopdouw

Bij het gastrula-stadium van de stekelhuidigen (zeeëegel, zeester), dus bij de instulping van de oerdarm, splitsen zich mesenchymale cellen voor het derde kiemblad af.
De uit de elementen van deze fase opgebouwde Caenorhabditis Elegans (draadworm) bestaat uit ongeveer 1000 cellen, welke in afstamming tot het driebladig stadium terug te herleiden zijn. Het was het typische voorbeeld voor het organisme, waarin het noodlot van elke cel genetische gedetermineert is (mozaïkmodel) en niet door interactie met naburige cellen (inductie) bepaald wordt (regulatiemodel). De nauwkeurige analyse laat echter zien dat een cel op grond van celinteractie met naburige cellen ontwikkeld. De Caenorhabditis Elegans is daarmee het voorbeeld voor de perfecte regulatie geworden.

5. Metamerie

Het principe van metameren berust op het feit dat het embryo in segmenten opgedeeld wordt. Het principe van de segmentale ontwikkeling is de basis voor de ontwikkeling van de twee grote dierklassen op aarde, de gewervelde dieren en de insekten.
In de larve van een primitief schaaldier zijn er twee segmenten te onderscheiden: een uit slokdarmelementen opgebouwd darmsegment en een uit spierelementen opgebouwd rompsegment, hierin vinden we de chorda en de segmentale musculatuur. De lichaamsvorm ontstaat onder andere door de segmentering van het mesoderm.

6. Dooierzak en kieuwbogen

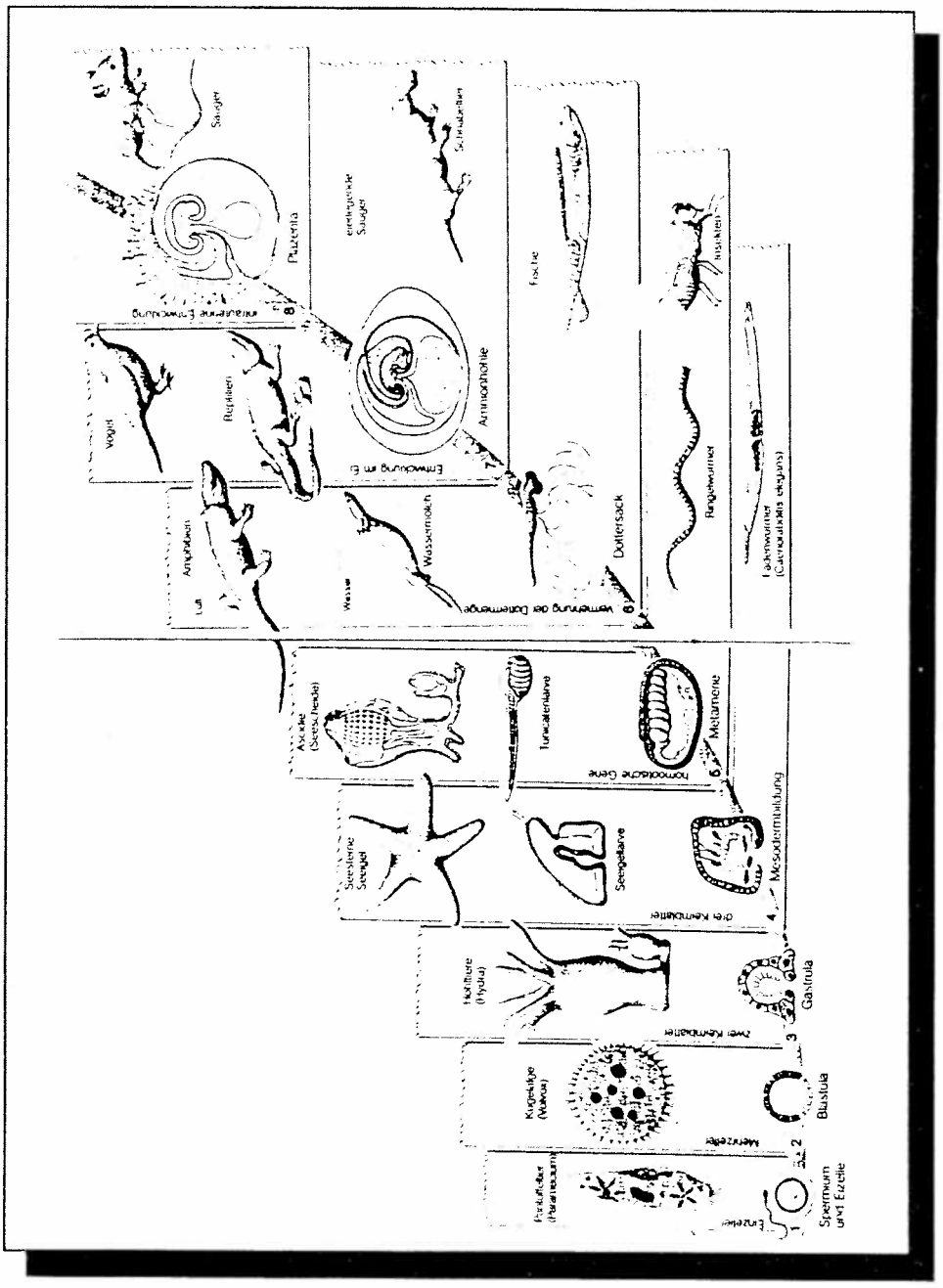
In de eieren van vissen ontwikkelen zich kieuwbogen en een extra-embryonale dooierzak, met een eigen circulatie. Bij amphibiën gaan de kiemen in de metamorphose verloren en bouwen de longen zich op.

7. Amnionholte

In de dierklassen van reptielen en vogels ontwikkelt het embryo zich in een vaste eischaal. Het embryo wordt ingesloten door de met vloeistof gevulde amnionholte en ademt met de extra-embryonale dooierzak en vervolgens met de chorio-allantoïs.
Het mesoderm ontstaat hierbij door invaginatie door de primitieve streep.

8. Placenta

De placenta ontwikkeld zich bij zoogdieren uit de dooierzak en de chorio-allantois. Deze verbinden zich met de moederlijke circulatie en er ontstaat in de placenta een stofwisselings- en ademhalingsorgaan.
(Dobzhansky, 1961; Drews, 1993; Blechschmidt, 1978)



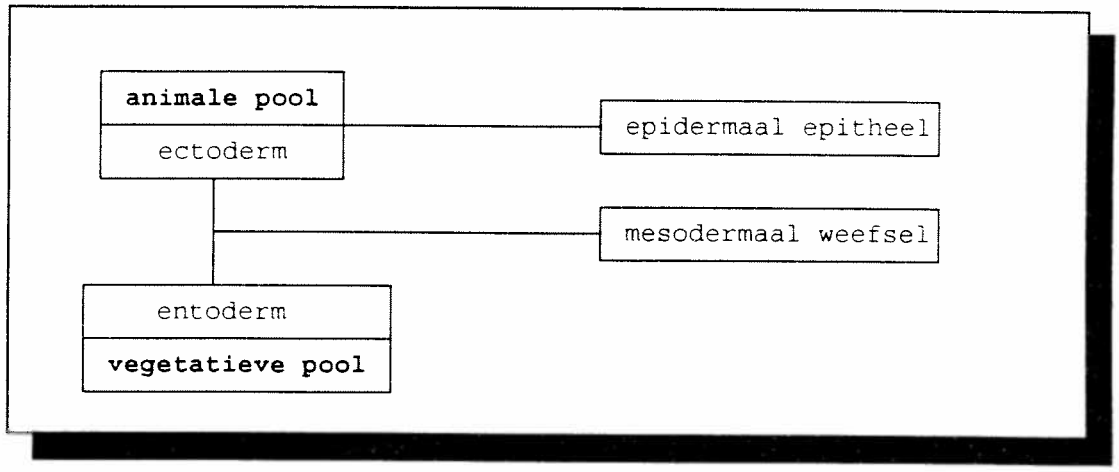
Vergelijking tussen de ontogenese en fylogenese. (Drews, 1993, pag 136)

3.6.2 Inductie van het mesoderm

De blastula bezit een animale pool (ectoderm) en een vegetatieve pool (entoderm). Bij de zeeëgel ontwikkelen de cellen van de vegetatieve pool pseudopodiën die de binnenzijde van de blastula 'aftasten'. Aan de animale pool ontstaan contactpunten, zodat de pseudopodiën als cytoplasmastrengen de blasto-cyste overbruggen. De pseudopodiën contraheren en trekken de vegetatieve pool in de blasto-cyste, waardoor de oerdarm (entoderm) aansluit op de animale pool (ectoderm) en de oermond vormt (vergelijk membrana buccopharygea).

Wanneer men, in het klassieke experiment van Nieuwkoop (1969) bij de menselijke blastula, de geïsoleerde animale pool (ectoderm) in contact brengt met het celmateriaal van de vegetatieve pool (entoderm), differentieert het ectoderm zich in mesodermale weefsels, zoals chorda, spieren en bindweefsel. Wordt de animale pool zonder vegetatieve pool geïsoleerd, ontstaat uit het ectoderm slechts epidermaal epitheel.

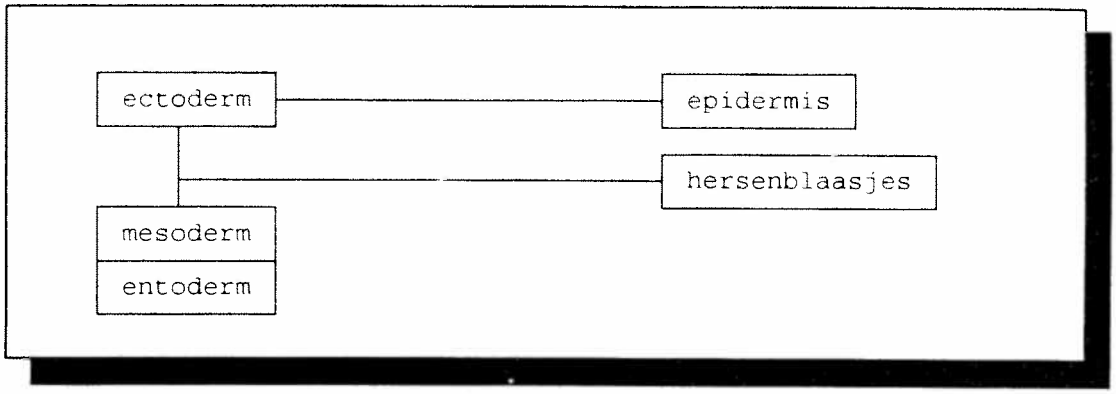
Dit inductie-experiment laat zien dat de entodermale cellen aan de vegetatieve pool het blastula-ectoderm induceren tot de opbouw van mesodermale weefsels. (Drews, 1993)



Schema van de ontwikkeling van ectoderm als solitair weefsel en van ectoderm in combinatie met entoderm.

Wanneer men in het gastrula-stadium het ectoderm samen met het entoderm-mesoderm-complex cultiveert, ontstaan de ectodermale hersenblaasjes. Zonder inductor (entoderm-mesoderm-complex) ontstaat uit het ectoderm slechts epidermis. Dit expiriment van Spemann en Mangold (1938) laat zien dat het geïnvagineerde mesoderm de ontwikkeling van de hersenblaasjes induceert.

Ook de ectodermale lensplacode (oppervlakte-ectoderm) kan zich alleen door contact met het het oogblaasje (neurale buis) tot oog ontwikkelen, zonder contact wordt het epitheel van de lensplacode weer alleen epidermis.



Schema van de ectodermale ontwikkeling als solitair weefsel en in combinatie met het mesodermale en entodermale weefsel

Deze inductie-experimenten laten zien, dat de differentiëring van de kiembladen door tussen de weefsels werkzame inductie-factoren gedetermineert worden en dat de primaire iriductie van het gastrula-stadium een cascade van secundaire inductie-stappen inzet.
Met andere woorden: de eerste inductie betreft de differentiatie in de drie kiembladen in het gastrula-stadium, de verdere differentiatie van elke kiemblad wordt geïnduceerd onder invloed van de andere kiembladen. Het mesoderm functioneert hierbij als een communicatiesysteem.

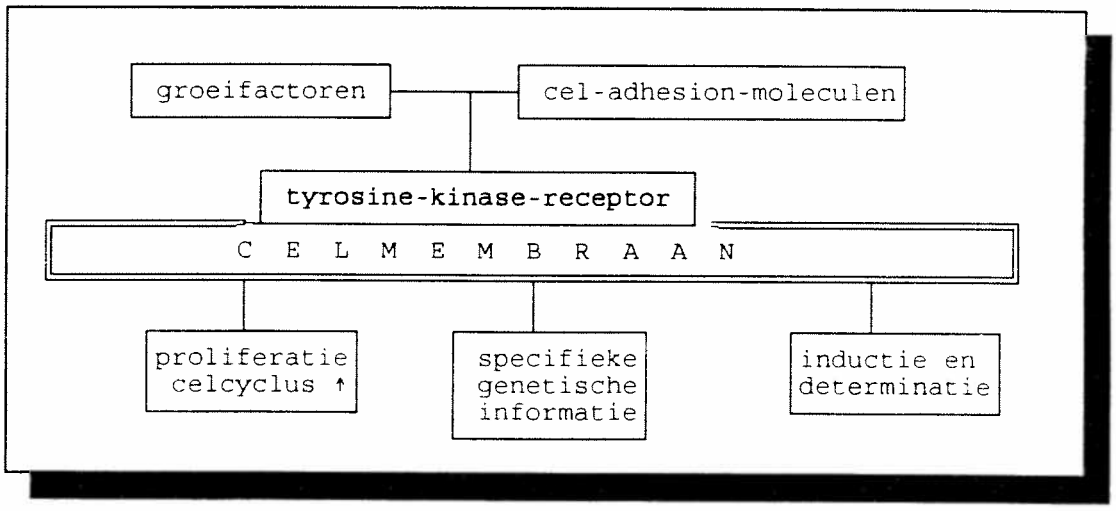
De mesoderm-inducerende factor bevindt zich echter niet alleen in de vegetatieve cellen. Smith et al (1990) isoleerden XTC-cellen uit een cellinie van een embryonaal amphibie. De animale pool-cellen ontwikkelden met de XTC cellen mesodermale weefsels en zonder de XTC-cellen ontstond alleen epidermis. De mesoderm-inducerende factor kon biochemisch uit de XTC-cellen geïsoleerd worden. De factor is identiek met activin, een peptidehormoon, dat voor de afgifte van FSH uit de hypofyse verantwoordelijk is.
Activin behoort tot de familie die met de TGF-β (Transforming Growth Factor-β) verwante peptide-groeifactoren evenzeer mesoderm-inducerende activiteit bezitten. Afhankelijk van de concentratie ontstaan de afzonderlijke mesodermale weefsels. (Drews, 1993)

3.6.3 Celinteractie en genregulatie

In de embryonale ontwikkeling doorlopen de cellen achter elkaar geschakelde fasen van proliferatie, waaruit de gedetermineerde cellen ontstaan. Vervolgens treedt een terminale differentiatie in werking.
De ontwikkelingspotentie van de pluripotente embryonale stamcellen in het embryoblast wordt stapsgewijs ingezet. In de eenmaal gedifferentieerde cellen kan slechts een voor dat celtype gekarakteriseerd structuurgen geactiveerd worden. De verdere determinatie van het genoom wordt door celinteractie tussen de dochtercellen door groeifactoren en CAMs (Cell Adhesion Molecule) gestuurd.

De groeifactoren en CAMs binden aan de tyrosinekinase-gebonden receptoren in de celmembraan (zie paragraaf 2.5.1). Zij hebben drie functies:

1. Stimulatie van de proliferatie, ze heffen de endogene remming van de celcyclus op.
2. Irreversibele determinatie van het genoom. De activering van de specifieke genetische informatie door regulatorgenen is onomkeer baar en wordt aan de dochtercellen doorgegeven.
3. Inductie van groeifactoren en CAMs voor de volgende stap in de determinatie. De inductie geschiedt door een inductiefactor van het type TGF-ß, uit een genfamilie die onder andere activin omvat.



Determinatie van het genoom door groeifactoren en CAM's, die aan de tyrosine-kinase-receptor van de celmembraan binden en verschillende effecten sorteren.

In tegenstelling tot de embryonale cellen is in de gedifferentieerde cellen de celcyclus uitgeschakeld. Met andere woorden, de functie van hormonen wordt door de reversibele activering van specifieke structuurgenen geregu-

leert (zie paragraaf 2.5). De rest van het genoom is irreversibel geïnactiveerd. Dit geldt echter niet voor cellen die hun embryonale functie hebben behouden, zoals de haemopoëtische stamcel, de ongedifferentieerde mesenchymcel en deels de fibroblast.

1. Blastofase
In de primitieve embryonale cellen zijn celvermeerdering, ontwikkeling en determinatie met elkaar verbonden. De werking van specifieke CAMs of autocriene of paracriene groeifactoren is beperkt.

2. Morfogenese
De ontwikkeling wordt door specifieke CAMs gestuurd. Bij de epitheel-mesenchym-interactie wordt de basaalmembraan gecontroleerd op- en afgebouwd. Daarnaast spelen kleine metabolieten, zoals ATP, aminozuren, neuropeptiden, neurotransmitters en weefselhormonen, een rol.

3. Gedifferentieerd weefsel
In het volwassen weefsel is de proliferatie tot stamcelpopulaties beperkt. De stimulatie verloopt via paracriene groeifactoren, via het bindweefsel, die door hormonale factoren gestuurd wordt.

De fylogenese en ontogenese laten zien dat bij de intrede van het derde kiemblad, het mesoderm, de verdere differentiatie van de drie kiembladen afhankelijk is van de inductie-factoren uit andere kiembladen. Met andere woorden: het organisme is een totaal-systeem, waarbij een gedetermineerd sub-systeem geïnduceerd en gereguleerd wordt door andere systemen, met name het mesenchymale weefsel.

We hebben reeds gezien dat het mesoderm de haemapoëse en het circulatiesysteem ontwikkeld (zie paragraaf 3.2.2) en tevens de perifere zenuwen via chemotaxis naar het doelgebied leidt. Het mesoderm vormt hiermee bij uitstek de basis voor de communicatiesystemen in het lichaam, zowel voor de ontwikkeling, als voor de regulatie.

Hoofdstuk 4. Bindweefsel

4.1 Inleiding en algemene opbouw

Hoewel de structuur van verschillende bindweefsels voor het uitoefenen van hun taak een sterk uiteenlopende bouw te zien geeft, is het grondplan van al deze weefsels in principe gelijk.
Men kan bindweefsel karakteriseren als een hoeveelheid in gel gerangschikte vezels en cellen die voor de productie zorgdragen. In werkelijkheid is de organisatie aanzienlijk ingewikkelder. Toch is het zinvol eerst de algemene opbouw van bindweefsel te bekijken alvorens in de volgende hoofdstukken afzonderlijke elementen te bespreken.

Alle volgroeide bindweefsels zijn in de embryonale fase uit dezelfde ongedifferentieerde mesenchymcellen in het mesoderm ontstaan (zie hoofdstuk 3). Hieruit ontwikkelen zich het skelet en het spierstelsel, maar ook het bindweefsel van de huid en het bloedvatenstelsel met de rode bloedcellen en de cellen van het immuunsysteem hebben hier hun oorsprong.
Het embryonale mesoderm is een zeer los georganiseerd weefsel waar de cellen in een gel liggen ingebed. Het mesodermale weefsel organiseert het water van het interne milieu door een grote hoeveelheid moleculen aan de intercellulaire ruimte af te geven, die het water tot de eerdergenoemde gel omvormen. Deze organische moleculen bestaan uit een centrale eiwitketen met daarop geplaatste suikerketens. Men noemt ze glycosaminoglycanen (proteo-glycanen) en glycoproteïnen. (Morree, 1993)

Anders dan bij de andere primaire weefsels (epitheel, spierweefsel en zenuwweefsel) berust de functie van het bindweefsel voor een belangrijk deel op de extracellulaire bestanddelen:

1. grondsubstantie
2. weefselvloeistof
3. vezels
4. cellen

De grote verscheidenheid van bindweefselvormen berust in de eerste plaats op verschillen in de verhouding waarin de componenten voorkomen, en verder op de specifieke kenmerken van de cellen en de vezels. Deze verschillen houden verband met de verschillende functies die bindweefsels in het lichaam verrichten, zoals:

A. Steunfunctie

De kapsels rond, en de trabekels in organen en het extracellulaire netwerk dat de parenchymcellen binnen die organen steunt, bestaan uit bindweefsel. Daarnaast vormt dit weefsel pezen, ligamenten en fasciën, zowel binnen de organen als daarbuiten. Been en kraakbeen, die de organen en het lichaam als geheel steun geven, zijn bijzondere vormen van bindweefsel, die men als steunweefsel apart benoemt.

B. Afweer

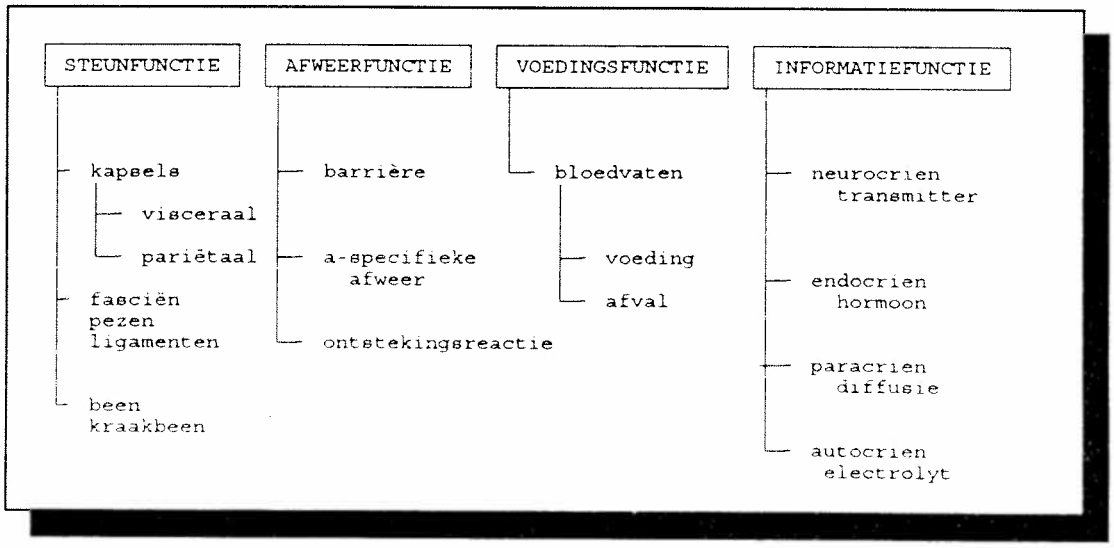
Bestanddelen van het bindweefsel vormen een barrière tegen verspreiding van bijvoorbeeld binnengedrongen bacteriën. Daarnaast hangt de betekenis van bindweefsel bij de verdediging tegen infecties samen met de erin voorkomende cellen die behoren tot het afweersysteem van het lichaam. (zie hoofdstuk 6).

C. Voeding

De voedingsfunctie van het bindweefsel ten behoeve van andere weefsels of organen berust vooral op de daarin voorkomende bloedvaten. De bindweefselmatrix, met name de weefselvloeistof, vormt het intermediair waarlangs voedings- en afvalstoffen worden uitgewisseld tussen de cellen en de verzorgende bloedvaten (zie hoofdstuk 5). (Junqueira et al, 1993)

D. Informatiefunctie

Het bindweefsel vormt ook het systeem waarlangs de informatieoverdracht plaats vindt. De receptoren voor de signaaltransductie bevinden zich aan de extracellulaire zijde van de cel en zijn afhankelijk van de toestand van de extracellulaire matrix (zie paragraaf 2.5).



Schematisch overzicht van de functies van het bindweefsel in het lichaam.

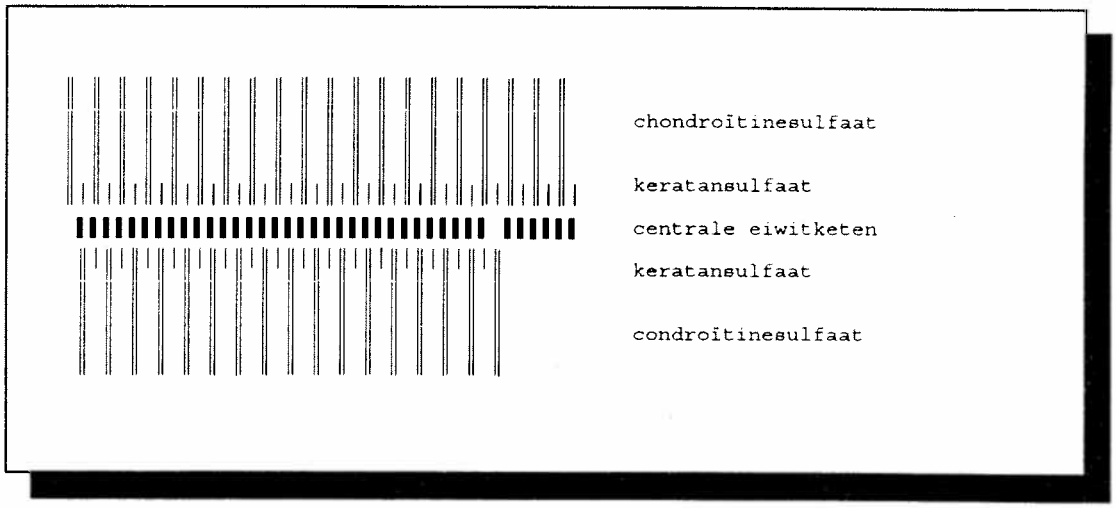
4.2 Grondsubstantie

De intercellulaire grondsubstantie (matrix) vult de ruimte tussen de cellen en de vezels van het bindweefsel en vormt door zijn viscositeit een belemmering voor het verspreiden van micro-organismen. In het electronenmicroscopisch beeld doet de grondsubstantie zich voor als een korrelig materiaal temidden van de cellen en de fibrillaire structuren.
De grondsubstantie bestaat uit drie componenten:

1. glycosaminoglycanen, vaak eiwit-gebonden als proteoglycanen,
2. glycoproteïnen,
3. water.

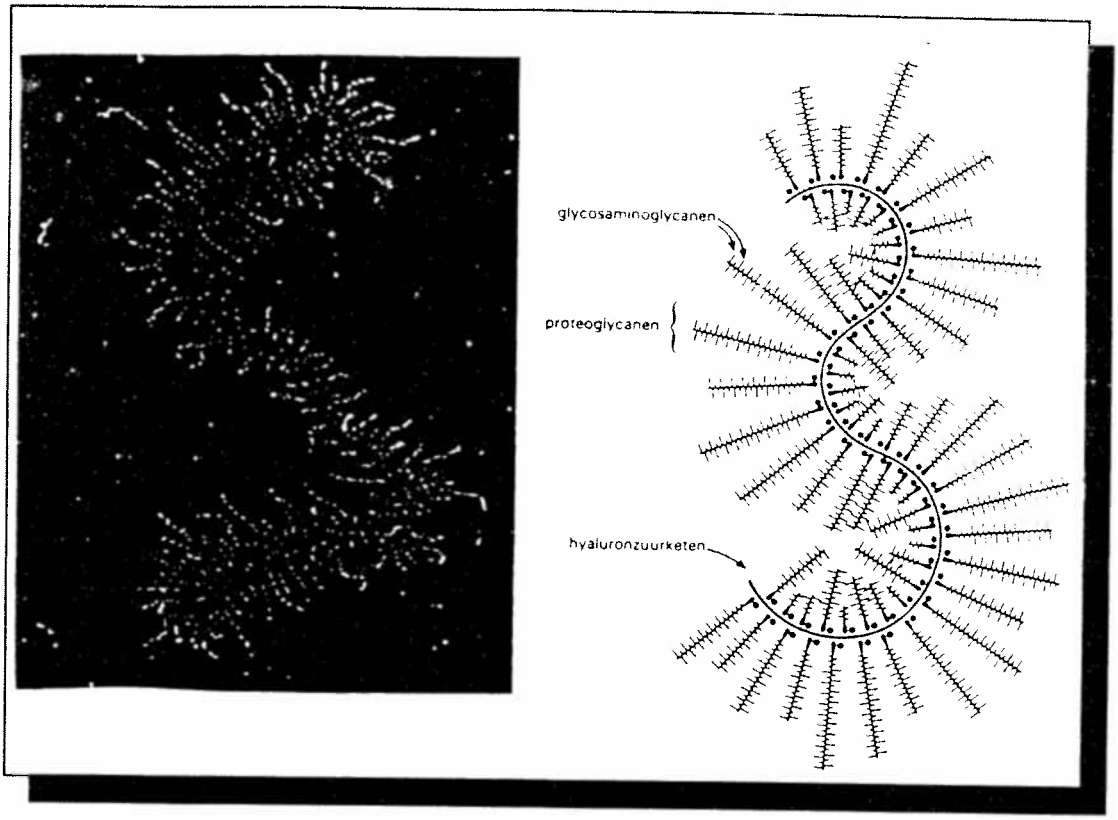
4.2.1 Glycosaminoglycanen

Glycosaminoglycanen (in de literatuur afgekort tot GAG's) zijn lineaire polysacchariden, gevormd uit disacchariden, bestaande uit een hexuronzuur en een hexosamine. Het hexosamine kan zijn glucosamine of galactosamine, het uronzuur bestaat uit glucuronzuur of iduronzuur. De liniaire ketens van disacchariden zijn gebonden aan één centraal eiwit, waardoor dan een proteoglycaan-molecuul ontstaat.



Schema van een proteoglycaanmolecuul. De glycosaminoglycanen zijn aan de centrale eiwitketen gebonden.

Veel onderzoek naar proteoglycanen is aan kraakbeen verricht. Het blijkt dat de proteoglycanen daar in grote aantallen weer gebonden zijn aan een lange centrale as: een hyaluronzuurketen. Onder de electronenmicroscoop zijn deze complexe matrixmoleculen te zien als grote borstelige structuren.



De complexe aggregatie van proteoglycanen aan hyaluronzuur in kraakbeen. (Morree, 1993, pag 17)

De GAG's komen in wisselende verhoudingen in de proteoglycanen van bindweefsels voor. Door de repeterende moleculen hexosamine en hexuronzuur met geïoniseerde sulfaatgroepen en carboxylgroepen is er in de GAG'S om de 6 - 10 å een negatieve ladingsgroep in het molecuul aanwezig en gedragen zij zich als poly-anionen.

Het nut van een dergelijke negatieve lading is vierledig:

1. De negatieve lading zorgt door onderlinge afstoting van die gelijke ladingsgroepen voor een strekking van de GAG's en van de proteoglycanen waaraan ze gebonden zijn, in de ruimte. De proteoglycanen bestrijken dan als molecuul een groter gebied waar zij hun invloed kunnen laten gelden.

2. Tegelijk trekt de negatieve lading een grote hoeveelheid water aan. Watermoleculen, als electrische dipool, rangschikken zich als een watermantel rond de GAG's. De waterbinding kan zo sterk zijn dat het volume water van de watermantels 1.000 - 10.000 maal het volume van de proteoglycaan met de eraan gebonden GAG's kan bereiken. Zo kan kraakbeen

Thesis Basisbioregulatiesysteem R.K. Muts © 1994

tot 80% uit water bestaan, terwijl bij belasting dit water er toch niet kan worden uitgeperst.

3. De collagene vezels met hun positieve ladingen rangschikken zich in de matrix op geleide van de negatieve groepen tussen de proteoglycanen. Bij belasting wordt het collageen in de matrix verplaatst, maar door de ladingen gestuurd en gestabiliseerd en als de belasting wordt weggenomen zoeken de tegengestelde ladingsgroepen elkaar weer op en wordt collageen in de oude positie teruggeleid.

4. De negatieve lading handhaaft de redoxpotentiaal (reductie-oxydatie-potentiaal). Dit is nodig voor de constante uitwisseling van electrolyten tussen de cel en de extra-cellulaire matrix (zie hoofdstuk 5).
(Junqueira et al, 1993; Morree, 1993; Alberts et al, 1989)

glycosaminoglycaan	*disaccharide-eenheid*	*plaats van voorkomen*
hyaluronzuur	D-glucuronzuur + N-acetyl-D -glucosamine	huid, navelstreng, synoviale vloeistof, hartkleppen, cornea
chondroïtine-4 -sulfaat	D-glucuronzuur + N-acetyl-D -galactosamine-4-sulfaat	kraakbeen, been, cornea, huid (collageen type II)
chondroïtine-6-sulfaat	D-glucuronzuur + N-acetyl-D-galactosamine-6-sulfaat	kraakbeen, pees, navelstreng, tussenwervelschijf, embryonaal kraakbeen
dermatansulfaat	L-iduronzuur + N-acetyl-D-galactosamine-6-sulfaat	huid, pees, ligamenten, hartkleppen (collageen type I)
keratansulfaat	D-galactose-6-sulfaat + N-acetyl-glucosamine-6-sulfaat	kraakbeen, tussenwervelschijf, been, cornea

De meest voorkomende GAG's zijn chondroïtinesulfaten, keratansulfaat, dermatansulfaat en hyaluronzuur. (Morree, 1993, pag 18)

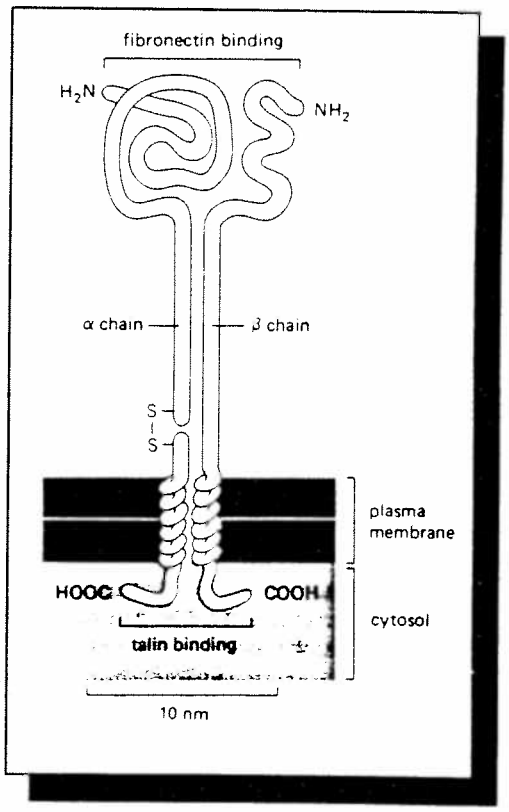
De glycosaminoglycanen worden door de fibroblast gesynthetiseerd, die ook de eiwitketen produceert en dus gehele proteoglycaan-moleculen. De

aanmaak van proteoglycanen is een dagelijkse taak en de werkzaamheid wordt drastisch vehoogd wanneer na een weefselbeschadiging reparatie plaats dient te vinden. De fibroblast synthetiseert ook de glycoproteïnen en de collageenvezels (zie paragraaf 4.5.1).

4.2.2 Glycoproteïnen

Structurele glycoproteïnen zijn verbindingen die een eiwitcomponent bevatten waaraan koolhydraten zijn bevestigd. Hier domineert de eiwitcomponent, omdat de moleculen geen lineaire polysaccharideketens met glycosamine bevatten, maar oligosacchariden.
In de literatuur wordt de glycoproteïnen de rol van stabilisator van de proteoglycanen toebedacht. De kleinere glycoproteïnen zouden door electrovalente bindingen de proteoglycanen onderling fixeren.

Een veelvoorkomend glycoproteïne in menselijk weefsel is fibronectine. Dit molecuul wordt door veel cellen geproduceerd, waaronder fibroblasten. Het dient onder andere om cellen aan elkaar en aan collagene vezels en glycosaminoglycanen te hechten. Zodoende worden weefselcellen gefixeerd aan het bindweefsel. In groeiende weefsels hebben de sneldelende cellen vrijwel geen fibronectine aan hun oppervlak, zodat ze mobiel blijven. Rustende weefsels hebben daarentegen een hoog fibronectinegehalte.



Kankercellen bijvoorbeeld vormen geen fibronectine en hierin zou een verklaring gelegen kunnen zijn voor hun vermogen om in andere weefsels binnen te dringen. Zwervende kankercellen hechten zich niet aan de omgeving zodat ze zich al delend uiteindelijk in alle weefsels van het lichaam verspreiden, wat de normale fysiologische processen verhindert.

Wanneer fibronectine uit een normale cel geëxtraheerd wordt en in een tumorcultuur gebracht wordt, veranderd de celadhesie en de celvorm.

Fibronectinefibrillen staan, via transmembraanproteïnen in verbinding met de actinefilamenten van het cytoskelet. Op deze manier ontstaat een (contractiele) verbinding tussen de intra- en extracellulaire matrix.
Daarnaast speelt fibronectine ook een rol bij de migratie van cellen. De paden waarlangs de embryonaal migrerende neurale lijstcellen trekken, zijn rijk aan fibronectinefibrillen (zie paragraaf 3.5.2). Ook bij de reparatie van weefsel, waarbij cellen naar het aangetaste gebied migreren, vormt fibronectine een chemotactische prikkel (zie verder hoofdstuk 7). (Hynes, 1986)

Het kruipen van fibroblasten over collagene vezels in bindweefsel vindt plaats doordat speciale receptoren op de fibroblastmembraan zich tijdelijk kunnen koppelen aan fibronectine dat zich op collagene vezels bevindt. Door contractie van een uitgestulpt deel van de cel verplaatst de fibroblast zich over de collagene routes. (Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

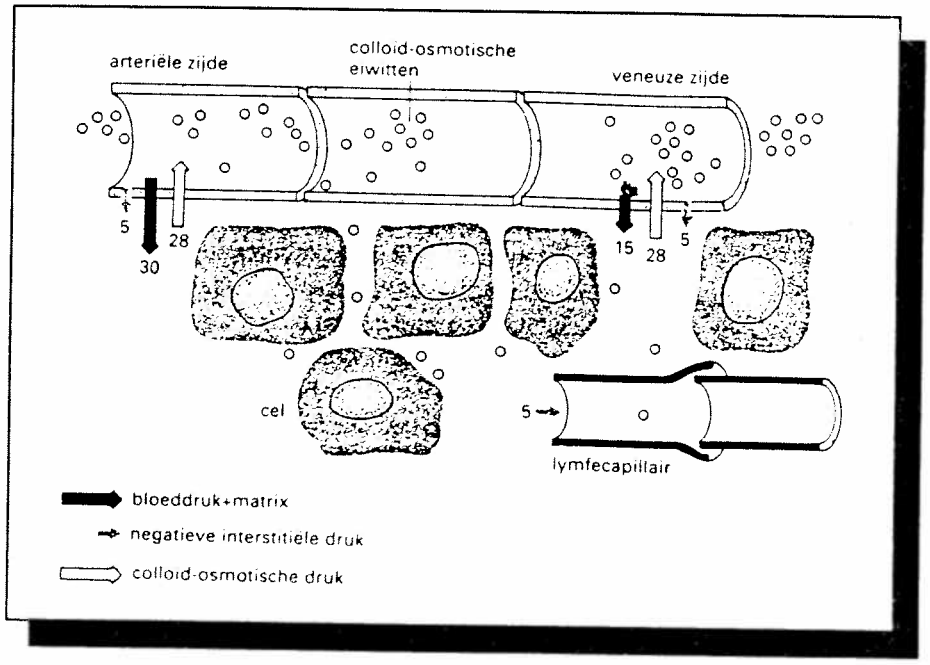
4.2.3 Water.

Water is een belangrijke extracellulaire component van bindweefsel. In paragraaf 4.2.1 werd al vermeld dat proteoglycanen een grote waterbindende capaciteit bezitten. Ze vormen met water samen een gel, wat voorkomt dat water zich door inwerkende krachten, zoals druk of zwaartekracht, vrijelijk door het weefsel gaat verplaatsen. Het water vormt met andere componenten de weefselvloeistof.

4.3 Weefselvloeistof

In het bindweefsel bestaat er een wisselende hoeveelheid interstitiële vloeistof of weefselvloeistof. Het interstitium is het geheel van intercellulaire ruimten buiten bloed- en lymfevaten. Het interstitium beslaat in totaal circa 1/6 van het lichaamsvolume. De circulerende interstitiële vloeistof is een ultrafiltraat van bloedplasma en bevat ionen en klein-moleculaire stoffen in ongeveer gelijke concentraties als het bloedplasma en daarnaast eiwitten die uit het bloed zijn 'gelekt'.
Deze interstitiële vloeistof is voor een aanzienlijk deel gebonden aan bestanddelen van de grondsubstantie van het bindweefsel, met name aan de proteoglycaan-complexen. De hoeveelheid vrije vloeistof is vrij gering.

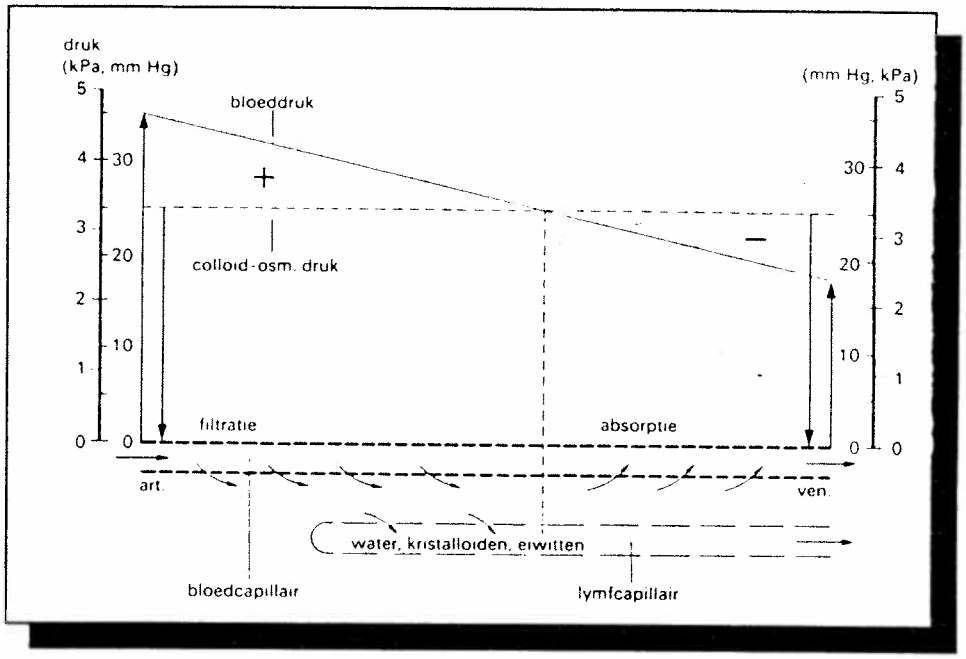
De hoeveelheid interstitiële vloeistof wordt enerzijds bepaald door de concentratie matrixmoleculen, maar anderzijds ook door de werking van het bloedvat- en lymfevatstelsel. De hydrostatische druk in het capillaire netwerk heeft de neiging voortdurend vloeistof uit te persen door de op deze plaats semipermeabele vaatwand. Ter hoogte van de capillairen is de druk vergeleken met de aorta al aanzienlijk gedaald en bedraagt ongeveer 25 mm Hg. De in het interstitium aanwezige matrix-moleculen trekken via osmotische processen water aan. Ze helpen de bloeddruk met gemiddeld 5 mm Hg.



Vochttransport door de wand van een capillair. De filtratie van water naar het interstitium is afhankelijk van de bloeddruk, de negatieve interstitiële druk en de colloïd-osmotische druk van de plasma-eiwitten. (Morree, 1993, pag 22)

Het lymfevatstelsel heeft in het interstitium een vochtafvoerende taak. Dit fijnmazige buizenstelsel, dat 'blind' in het weefsel begint, neemt vocht uit het interstitium op en creëert daarmee een onderdruk in het weefsel.
In de lymfebuizen bevinden zich kleppen, die in de richting van de terminale lymfevaten wijzen. De spierpomp (myofasciaal), adempomp (diafragma), arteriële polsgolf, darmperistaltiek en vegetatieve innervatie helpen het transport van weefselvocht vanuit het interstitium naar het veneuze stelsel.

De negatieve interstitiële druk (onderdruk), veroorzaakt door het lymfestelsel, bedraagt - 6 mm Hg en werkt dientengevolge in de richting van de bloeddruk. Samen leveren de filtratiedruk (25 mm Hg), de aantrekkende werking van de matrixmoleculen (5 mm Hg) en de negatieve interstitiële druk (6 mm Hg) een uitwaartse druk van 36 mm Hg.



Schematische voorstelling van de vochtuittreding en de vochtabsorptie van de capillairen. Het uitgetreden eiwit en een deel van het interstitiële vocht worden afgevoerd via de lymfebanen. (Bernhards & Bouman, 1988, pag 331)

Een tegenkracht hierbij is de colloïd-osmotische druk, die juist osmotische beweging van vloeistof naar binnen de capillairen veroorzaakt. Deze colloïd-osmotische druk wordt door de plasma-eiwitten bepaald, die slechts ten dele de capillaire wand kunnen passeren. Als gevolg van de weerstand in de capillairen vervalt de bloeddruk aan het einde van de haarvaten tot een waarde van gemiddeld 10 mm Hg. Hier is de waarde van de uitwaartse druk ten opzichte van de colloïd-osmotische druk aanzienlijk lager en zullen de capillairen water aantrekken en zodoende uit het weefsel afvoeren.

De hoeveelheid vloeistof die aldus naar het bloed wordt teruggevoerd, is kleiner dan de hoeveelheid die er is uitgetreden: het mee uitgelekte eiwit bindt immers een deel van het uitgeperste water. Het vocht dat hierdoor in het bindweefsel achterblijft, wordt uiteindelijk door de lymfevaten afgevoerd. (Bernards & Bouman, 1988; Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

4.4 Vezels

Er zijn twee hoofdtypen van bindweefselvezels: collagene vezels en elastische vezels. Vroeger dacht men dat er een derde soort vezels bestond, de reticulaire vezels, maar in feite zijn deze een bijzondere vorm van collagene vezels.

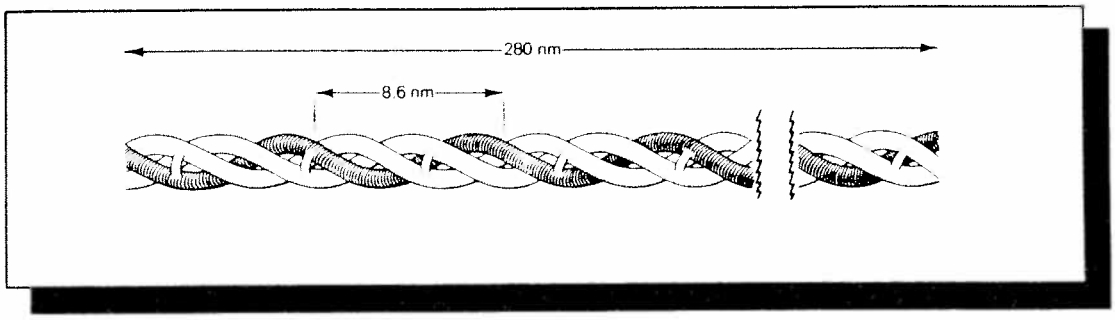
4.4.1 Collageen

Collageen is het meest voorkomende proteïne in het menselijk lichaam. De huid en de pezen bevatten collageen in een concentratie van 70% van het droge gewicht van die weefsels. In totaal maakt collageen 30% uit van de in het lichaam aanwezige eiwitten. Heel opvallend is dat het molecuul in de evolutie zo succesvol is gebleken; in de meest uiteenlopende diersoorten is de volgorde van de aminozuren in het eiwit vrijwel gelijk gebleven. Het collageen was al vanaf het begin zo goed geconstrueerd dat het tijdens de ontwikkeling van de diersoorten weinig veranderingen heeft ondergaan. Het overeenkomstige collageen bij de mens en bij de rat, als ver van elkaar afstaande dieren, is hiervan een voorbeeld. (Morree, 1993)

Op grond van hun chemische samenstelling worden veertien verschillende collageentypen onderscheiden (genummerd I t/m XIV). Meer dan 95% van het collageen behoort echter tot de typen I t/m IV.
De belangrijkste aminozuren waaruit collageen is opgebouwd zijn:

- glycine (33,5%),
- proline (12%)
- hydroxyproline (10%) en
- hydroxylysine (10%).

De eiwiteenheid waaruit door polymerisatie de collagene fibrillen ontstaan, is een langgerekt molecuul, het tropocollageen. Dit molecuul bestaat uit 3 polypeptide-subeenheden (ketens), die als een tripel-helix in elkaar zijn gedraaid.



De tripel-helix-structuur van de collageenmoleculen. (Junqueira, 1993, pag 101)

Thesis Basisbioregulatiesysteem R.K. Muts © 1994

De verschillen tussen de onderscheiden collageentypen zijn terug te voeren op verschillen in deze polypeptideketens, waarbij de aminozuurvolgorde in de α-ketens kan wisselen. (Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

type	*voorkomen*	*syntheseplaats*	*karakteristiek*	*functie*
I	dermis, bot, dentine, fasciën, sclera oog, kapsels van organen	fibroblast, osteoblast, chondroblast, odontoblast	2 α_1-I-ketens en 1 α_2-keten weinig hydroxylysinen	zeer trekvast niet rekbaar
II	hyalien en elastisch kraakbeen, discus	chondroblast, chondrocyt	3 α_1-II-ketens veel hydroxylysinen	biedt weerstand aan intermiterende druk
III	glad spierweefsel, endoneurium, arteriën, lever milt, nier, long	gladde spiercel, fibroblast reticulumcel, lipocyt, cel van Schwann	3 α_1-III-ketens veel hydroxyproline weinig hydroxylysinen	handhaving van structuur bij sterk van vorm veranderende organen
IV	lamina basilis van epitheel en endotheel	epitheel en endotheel cellen	3 α_1-IV-ketens veel hydroxylysinen	steun, hechting, filtratie

Hoofdkenmerken van de voornaamste collageentypen. (Junqueira et al, 1993, pag 101)

De α-ketens van collageen in ligamenten, kapsels en pezen hebben een linksdraaiende spiraal. Het molecuul wordt in deze vorm gehouden door relatief zwakke elektrostatische bindingen tussen de zijketens van aminozuren die in het molecuul aanwezig zijn. Men noemt deze zwakke bindingen waterstofbruggen (H-bruggen), waarbij een waterstofatoom in de ene zijketen elektrostatisch aangetrokken kan worden door bijvoorbeeld een stikstof- of zuurstofatoom in de tegenoverliggende keten.
De krachten die op zo'n gespiraliseerd eiwitmolecuul inwerken worden door het grote aantal op zichzelf vrij zwakke bindingen beter opgevangen dan in een gestrekt molecuul. In het laatste geval komt bij rekking de covalente binding tussen de aminozuren direct onder spanning.

De drie linksom gespiraliseerde alfaketens worden in het tropocollageen in een rechtsdraaiende spiraal ingebouwd. Als er dus een trekkracht in de lengterichting wordt uitgeoefend draaien de ketens alleen maar vaster in elkaar. Dit geeft de structuur een grote trekvastheid. Bij het vlechten van touw en van scheepskabels wordt in de industrie hetzelfde principe van afwisselend links- en rechts-vlechten toegepast. (Morree, 1993)

4.4.1.a Aanmaak van collagene vezels

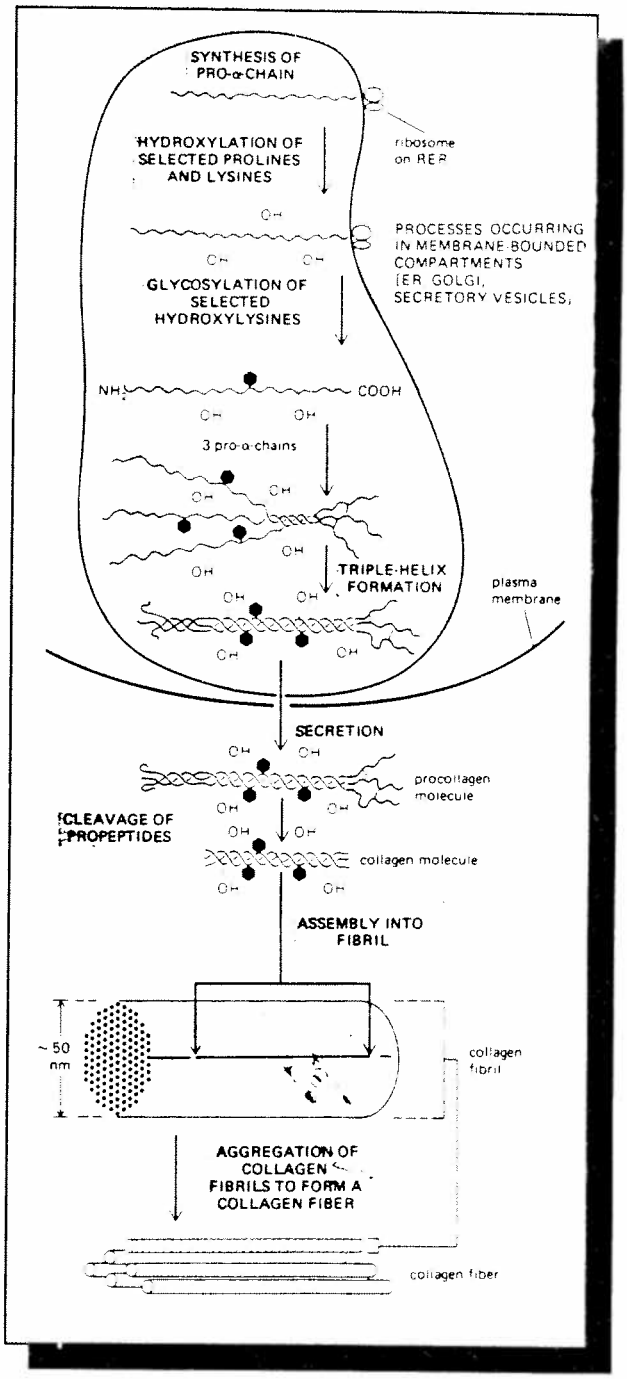
De biosynthese van collageen verloopt in de volgende fasen:

1. Polypeptide-α-ketens worden op polyribosomen van het granulair endoplasmatisch reticulum gevormd en door de membraan naar het lumen afgegeven.

2. Hydroxylering van proline en lysine vindt plaats tijdens de vorming van polypeptide-ketens → hydroxyproline en hydroxylysine. Bij dit proces is vitamine C (ascorbinezuur) nodig als co-enzym-factor.

3. Vervolgens vindt glycosylering van hydroxylysine plaats. Verschillende collageentypen bezitten een wisselende hoeveelheid koolhydraat in de vorm van aan het hydroxylysine gebonden galactose.

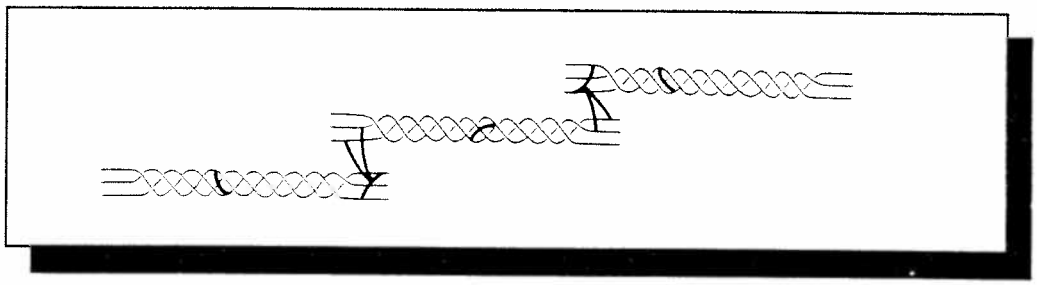
4. Elke α-keten wordt gesynthetiseerd met extra stukjes peptiden, zowel aan de NH_2-eindgroep als aan de COOH-eindgroep, die registratiepeptiden worden genoemd. Zij zorgen ervoor dat de α-ketens voor een bepaald collageenmolecuul-inwording in de juiste volgorde worden aangekoppeld.
Ten tweede houden deze registratiepeptiden het ontstane procollageen oplosbaar, zodat wordt voorkomen dat vezelvorming reeds intracellulair optreedt. Het procollageen wordt als zodanig naar de extracellulaire matrix getransporteerd.



5. Buiten de cel worden de registratiepeptiden afgesplitst door procollageen-peptidasen. Het nu ontstane eiwit, tropocollageen, is onoplosbaar en is in staat via polymerisatie collageenfibrillen te vormen. De residuen van hydroxyproline vormen waterstofbruggen tussen de polypeptideketens en dragen zo bij tot de stabiliteit van de drievoudige helix.

6. Bij de collageentypen I en III voegen de fibrillen zich aaneen tot vezels. Proteoglycanen en glycoproteïnen spelen een rol bij de samenvoeging van tropocollageenmoleculen tot fibrillen en van fibrillen tot vezels.

7. De fibrilstructuur wordt verder versterkt door de vorming van covalente dwarsverbindingen ('crosslinks') tussen tropocollageenmoleculen. Lysine en hydroxylysine kunnen na desaminering overgaan in allysine en hydroxyallysine. Deze lange zijketens in een α-keten kunnen na een enzymbewerking (het Cu^{2+}- afhankelijke enzym lysyl-oxidase), waarbij een molecule water wordt afgesplitst, een veel hechtere koppeling tussen de verschillende α-ketens tot stand brengen dan mogelijk is met waterstofbruggen. Dit proces is bekend onder de term crosslinking. (zie hoofdstuk 6).



Crosslink-verbindingen tussen de tripel-α-heklix van collageen fibrillen. (Alberts et al, 1989, pag 813)

Chemisch gezien is het een intermoleculaire aldolcondensatie. Twee aldehyd-groepen uit tegenover elkaar gelegen ketens vormen met elkaar een stabiele covalente binding. Ook is een binding tussen een aminogroep van lysine mogelijk met een aldehydgroep in een aangrenzend allysine, een zogenaamde Schiff-base.
(Junqueira et al, 1993; Morree, 1993; Trelstad, 1989; Hooghwinkel, 1990; Alberts et al, 1989)

Door het grote aantal stappen in het proces van de collageen-biosynthese zijn er vele plaatsen waar dit kan worden geblokkeerd of veranderd door enzymdeficiënties of ziekteprocessen. Bijvoorbeeld een chronisch tekort aan vitamine C, dat een cofactor is voor proline-hydroxylase, leidt tot vorming van collagene vezels die tekort schieten in stabiliteit. Dit leidt, vooral op plaatsen waar normaliter de snelheid van vervanging vrij hoog is, tot sterk verval van bindweefselkwaliteit. Een sprekend voorbeeld is het wortelvlies

waarmee de tanden in hun alveolen vastzitten; dit heeft een hoge vervangingssnelheid en dientengevolge leidt avitaminose C (scheurbuik) snel tot het loszitten van de tanden. Van geheel andere aard zijn storingen door overproduktie van collageen, hetzij gegeneraliseerd, hetzij lokaal (bijvoorbeeld keloïd, zoals kan ontstaan bij littekenvorming). (zie hoofdstuk 6). (Junqueira et al, 1993)

Het neerleggen van vele collagene fibrillen in de intercellulaire ruimte in bepaalde voorkeursrichtingen resulteert uiteindelijk in dikke collagene vezels of collageenbundels.

Direct na de synthese van collageen is het macromolecuul nog weinig stabiel en trekvast. De vorming van crosslinks tussen de hydroxylysinen kan pas na een aantal enzymatische stappen tot stand komen. Dit proces kan dagen tot weken in beslag nemen. Het voordeel hiervan is dat in een zich vormend of herstellend weefsel de collagene vezels tijdelijk kunnen worden aangelegd.

De collageenvezels zijn relatief positief geladen. Aminogroepen aan de buitenzijde van de collageenvezels kunnen, omdat ze in water opgelost zijn, ook de geïoniseerde NH^+-vorm aannemen. Daarmee is de electrovalente binding aan de negatief geladen proteoglycanen mogelijk (zie paragraaf 4.2.1).

Lange tijd heeft men in het menselijk lichaam een dunner type vezel onderscheiden als een derde type vezel naast de collagene en elastinevezels. Men noemt ze reticulaire vezels. Biochemisch en elektronenmicroscopisch onderzoek heeft aangetoond dat in het geval van reticulaire vezels sprake is van een dunnere vorm van collageen. Reticulaire vezels komen voor als een ruimtelijk complex, dat steun verleent aan de cellen van het beenmerg en lymfoïde organen in nauwe samenhang met een bepaald type bindweefselcel, de reticulumcel. Verder komen deze fijne vezels voor in basale membranen en om gladde spiercellen en zenuwvezels, terwijl zij ook netten vormen rond de cellen van bepaalde organen (lever, endocriene organen).

Waar nieuwe bindweefselformaties ontstaan, zoals bij de embryonale ontwikkeling, maar ook bij processen als wondgenezing of ontsteking, wordt vaak een fijn-fibrillair collageen gevormd dat gelijkenis vertoont met de reticulaire vezels; veelal vindt later een vervanging plaats waarbij dikkere fibrillen worden gevormd en de hoeveelheid koolhydraten afneemt. (Junqueira et al, 1993)

4.4.1.b Afbraak van collagene vezels

De waterstofbruggen zijn zwakke verbindingen en de moleculaire afbraak is vrij eenvoudig. Als na een aantal weken de vezel nog niet is verwijderd, is blijkbaar de positie functioneel en het voortschrijdende proces van crosslinking maakt het molecuul steeds stabieler. Dan wordt het uiterst moeilijk om collageen enzymatisch weer af te breken, zodat als collageen eenmaal functioneel in weefsel is neergelegd, het er jaren blijft liggen.
Dit blijkt uit de halveringstijd of turnover van collageen. Men schat deze op drie- tot vijfhonderd dagen voor collageen in gewrichtskapsels tot vele jaren voor kraakbeencollageen. Echter bij pathologische processen zoals bij arthrosis deformans kan de turnover aanzienlijk versneld zijn. (Morree, 1993)

Hoewel collageen voor lange tijd in weefsel wordt neergelegd, is het na een trauma wel afbreekbaar, anders zou bij wondherstel het beschadigde weefsel niet meer zijn op te ruimen. Cellen die weefselresten uit de genezende wond verwijderen, zoals de monocyten, bezitten in hun lysosomen het enzym collagenase. Dit knipt de collageenmoleculen zodanig open dat de eenvoudige peptidasen het molecuul verder kunnen splitsen. Op deze wijze wordt collageen extracellulair afgebroken. Collagenase is actief bij een pH van 8,4 en speelt een grote rol bij de ontstekingsreactie.
Bij de intracellulaire afbraak zijn de cathepsine-enzymen in de lysosomen van de fibroblasten en macrofagen betrokken, collagenase komt in deze cellen niet voor. (Buleigh et al, 1973)

4.4.2 Elastine

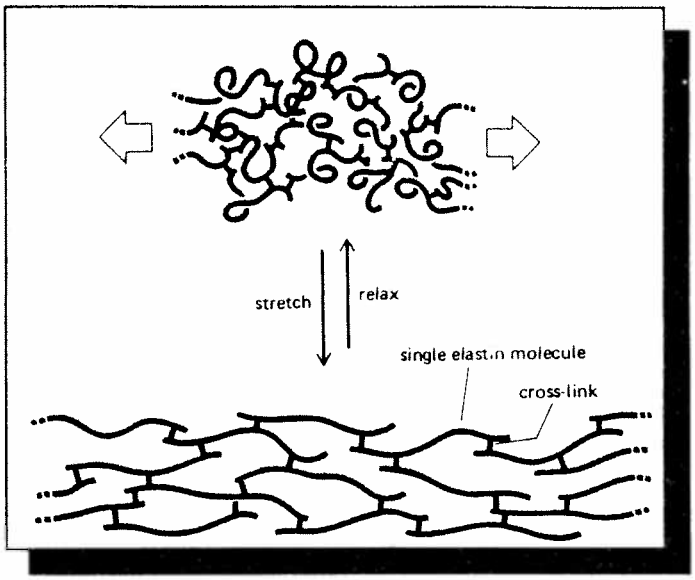
In een preparaat van bindweefsel kunnen elastische vezels gemakkelijk van collagene worden onderscheiden doordat:

1. elastische vezels dunner zijn, strakker verlopen en niet uit dunnere fibrillen zijn opgebouwd;
2. elastische vezels een echt netwerk vormen doordat zij vertakken of op kruispunten zijn versmolten, in tegenstelling tot de situatie bij collagene vezels;
3. elastische vezels in het elektronenmicroscopische beeld niet een dwarse bandtekening tonen.

Elastine kan tot 150% van zijn lengte worden uitgerekt alvorens breuk optreedt, terwijl dit bij collageen maar een paar procent is. Niet alle weefsels bevatten deze vezels. Als in een weefsel veel elastine aanwezig is wordt het daardoor geel gekleurd. Heel karakteristiek is de gele kleur van het ligamentum flavum van de wervelkolom. In mindere mate is dit ook het geval in het elastisch kraakbeen van de oorschelp.

In veel bindweefsels ligt het elastische netwerk tussen een vlechtwerk van trekvaste collagene vezels. Toch zijn deze weefsels in sterke mate vervormbaar omdat:

- de collagene vezels daarin een golvend verloop hebben en
- de collagene vezels niet door echte vertakkingen met elkaar samenhangen en zodoende ten opzichte van elkaar kunnen verschuiven

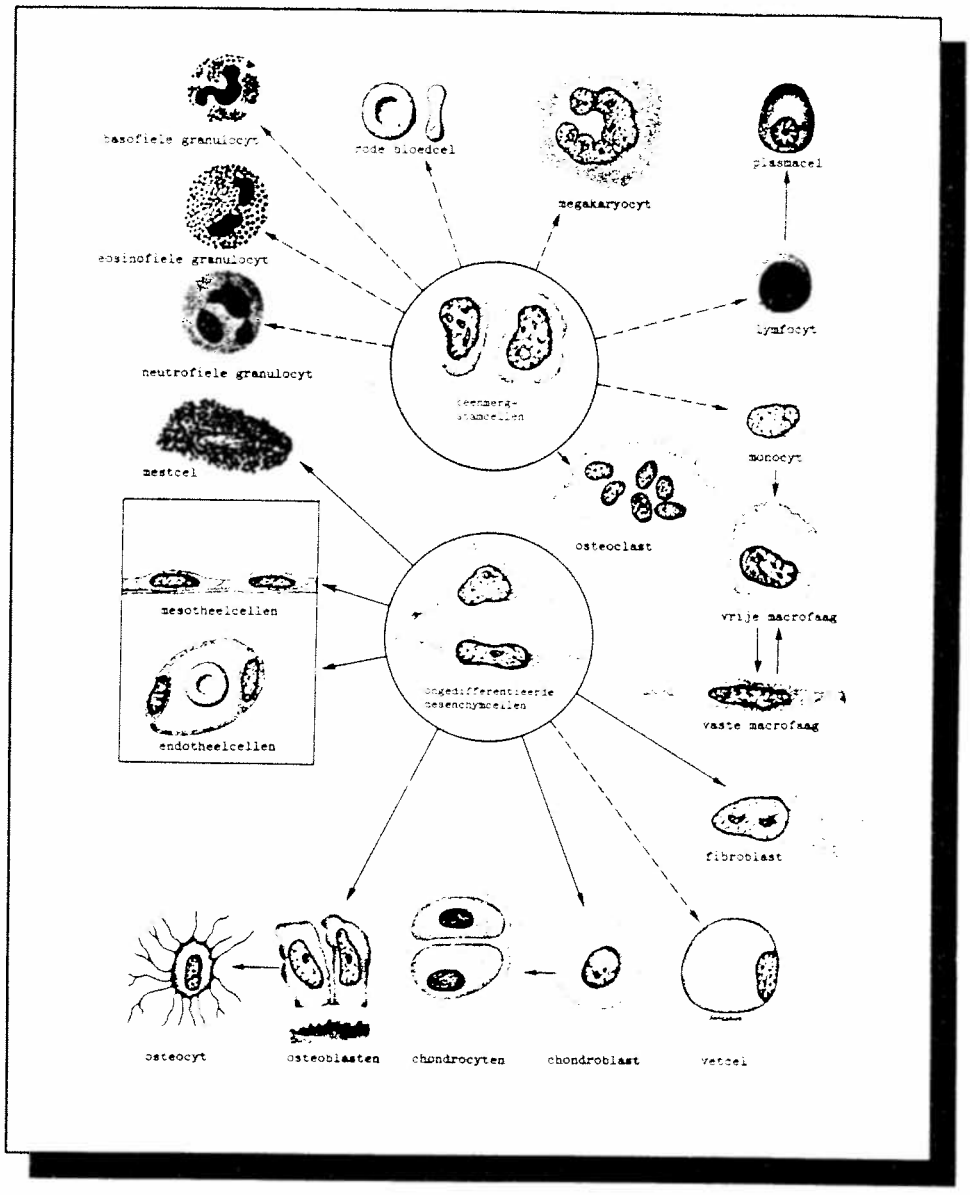


Elastine-vezels zijn uit twee componenten opgebouwd: fijne microfibrillen (fibrilline) en een amorfe massa (het elastine). De verhouding tussen beide kan variëren.
Bij de vorming van elastine uit tropo-elastine treden intermoleculaire crosslinks op, analoog aan de wijze waarop dit gebeurt bij collageen. Bij elastine zijn de koppelingsmoleculen desmosine en isodesmosine. Deze aminozuren zijn karakteristiek voor elastine. Het macromolecuul elastine is opgebouwd uit voornamelijk hydrofobe ofwel ongeladen aminozuren. Elastine is daardoor moeilijk oplosbaar in water en bindt niet, zoals het geladen collageen, aan de proteoglycanen.

Elastine is in de evolutie veel later ontstaan dan collageen. In de huid en in de pezen wordt het door fibroblasten gemaakt; in de grotere bloedvaten wordt het door de gladde spiercellen gevormd. Elastine is resistent tegen vrijwel alle proteolytische enzymen (behalve elastase) of extreme pH-waarden in zijn omgeving. In duizenden jaren oude Egyptische mummies blijkt elastine vrijwel onveranderd van samenstelling aanwezig te zijn.
Pepsine kan bij pH 2,0 elastine langzaam verteren, maar het proteïne wordt snel afgebroken door een enzym elastase, dat door de cellen van de pancreas wordt gevormd.
Op latere leeftijd kan een neerslag van calciumfosfaat (verkalking) de elasticiteit van de vezels doen afnemen. Dit is in de huid merkbaar door het ontstaan van rimpels. Wellicht is deze verkalking ook de reden van het ontstaan van een verhoogde bloeddruk op gevorderde leeftijd. De wanden van de arteriën rekken niet meer zo elastisch mee tijdens het opvangen van bloed bij elke hartslag. De perifere druk zal verder oplopen dan bij goed rekbare vaatwanden, wat resulteert in een verhoogde systolische bloeddruk. (Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

4.5 Cellen

Er zijn verschillende soorten cellen terug te vinden in het bindweefsel. De concentratie en het aantal verschillende soorten cellen zijn rechtstreeks afhankelijk van de functie van het type bindweefsel.

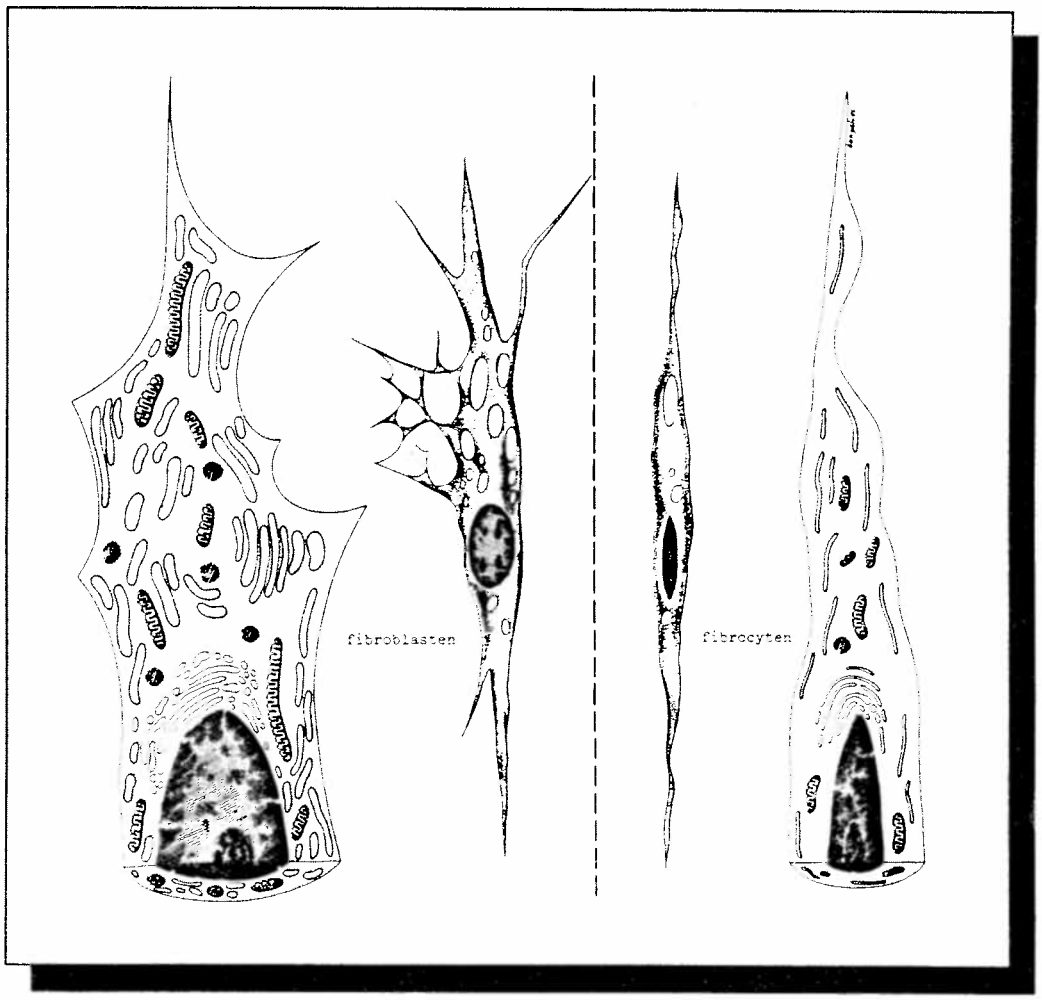


Vereenvoudigde voorstelling van differentiaties in bindweefselcellen. De doorgetrokken pijlen geven de pluripotentie aan van de oercel. De gestippelde lijnen geven aan dat er overgangsvormen bestaan tussen de aangewezen celtypen. De twee celtypen in het kader links zijn klassiek als epitheelcellen gerangschikt, maar zijn afkomstig uit het mesenchym. (Junqueira et al. 1993, pag 121)

In het kader van deze thesis worden de belangrijkste en algemeen voorkomende cellen uitgebreid besproken. De functie-specifieke bindweefselcellen, dat wil zeggen die cellen die karakteristiek voor een bepaald soort bindweefsel zijn, worden benoemd en kort beschreven.

4.5.1 Fibroblasten

De fibroblast is de meest algemeen voorkomende bindweefselcel. Hij synthetiseert en verteert zowel het vezelmateriaal als de amorfe tussenstof. De term fibroblast wordt door sommige histologen alleen gebruikt voor de actieve vorm, terwijl men de minder actieve vorm een fibrocyt noemt. Prof. A. Pischinger gebruikte voor zijn expirimenten de fibriloblasten, waarmee de ongedifferntieerde mesenchymcellen worden bedoeld (zie hoofdstuk 5).



De fibroblasten en de fibrocyten. (Junqueira et al, 1993, pag 111)

De fibroblast heeft één nucleolus, het cytoplasma is rijk aan RER, heeft een sterk ontwikkeld Golgi-apparaat en een zeer uitgebreid cytoskelet. De fibrocyt is kleiner dan de fibroblast; de kern is langwerpig en kleiner; het cytoplasma is acidofiel. De electronenmicroscoop toont een weinig ontwikkeld RER en Golgi-apparaat. Na stimulering kan een dergelijke cel zijn syntheseniveau sterk verhogen. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de wondgenezing en in zulke gevallen verandert de cel naar een fibroblast.
De fibroblast maakt zowel de macromoleculen die als voorstadia voor collageen en elastine gelden, als de glycosaminoglycanen en de glycoproteinen voor de gel.
Zodra de geactiveerde fibroblasten de bouwstenen voor collageen en proteoglycanen gaan synthetiseren krijgen de cellen meer celplasma om ruimte te maken voor een uitgebreid endoplasmatisch reticulum, alwaar de synthese van eiwitten plaats vindt. Deze aanpassing van de fibroblast is nodig omdat de tropocollageenmoleculen complexe proteïne-moleculen zijn. De produktiecapaciteit wordt door de toename van RER en ribosomen vergroot. Tegelijk wordt het Golgi-apparaat in de cellen uitgebreid om de synthese van suikers voor de vorming van proteoglycanen en glycoproteinen te versnellen.
Mochten op een herstelplaats in het weefsel te weinig fibroblasten voorradig zijn dan kunnen fibroblasten uit het aangrenzende bindweefsel naar het beschadigde gebied migreren. Dit 'kruipen' van fibroblasten is mogelijk door het bezit van actine- en myosinefilamenten (zie paragraaf 2.1.3). Vooral bij wondgenezing in de huid is dit fenomeen waar te nemen. (Junqueira, 1993; Morree, 1993; Alberts et al, 1989)

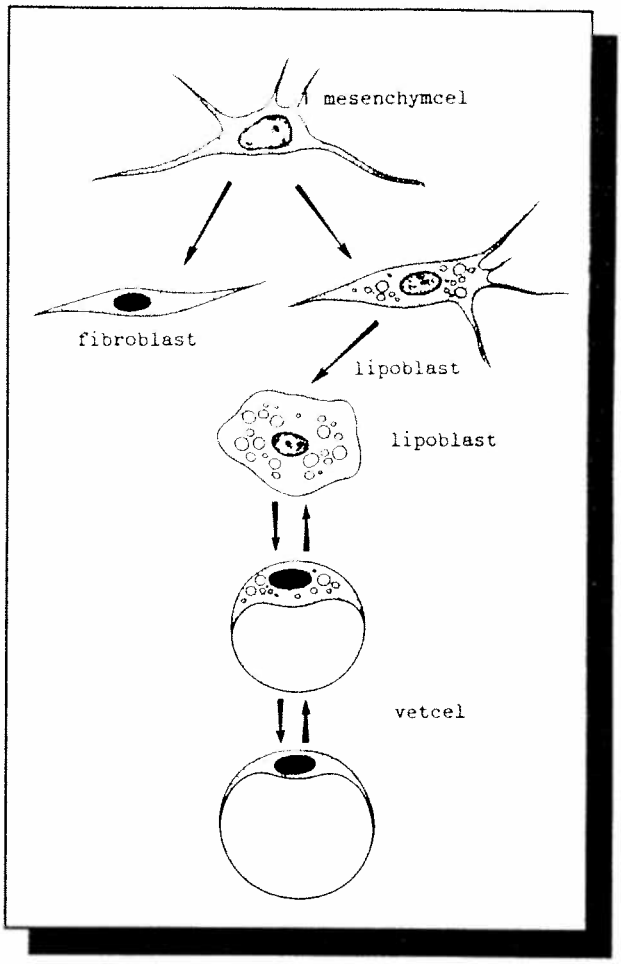
4.5.2 Lipocyten

Vetcellen (lipocyten) ontstaan uit een aparte voorlopercel, de lipoblast, die door zijn vermogen vetten in het cytoplasma op te slaan en door het voorkomen van bepaalde enzymen, zoals lipoproteïne-lipase, duidelijk van de fibroblast verschilt. De lipoblasten hopen tijdelijk glycogeen op en vervolgens worden aan één pool van de (langgerekte) lipoblast de eerste vetdruppeltjes zichtbaar, daarna ook aan de andere pool. De aanvankelijk kleine druppels fuseren en tenslotte ontstaat de grote vetdruppel die kenmerkend is voor dit type weefsel.

Nieuwe lipoblasten kunnen ontstaan uit ongedifferentieerde mesenchymale cellen. De mens is een van de weinige zoogdieren die met vetdepots worden geboren; de vorming van deze depots begint in de 30e week van de zwangerschap. Na de geboorte ziet men nieuwe vetcellen vooral ontstaan rond de kleinere bloedvaten, dus in een gebied waar ongedifferentieerde bindweefselcellen gevonden worden.

Een volwassene van normaal lichaamsgewicht heeft circa 25.000.000.000 vetcellen die gemiddeld elk 0,6 μg lipide bevatten, hetgeen kan oplopen tot 1,2 μg of meer.
Het aantal vetcellen neemt in de postnatale groeiperiode alleen nog toe gedurende een bepaalde tijd kort na de geboorte en daarna nog eens voor de puberteit.

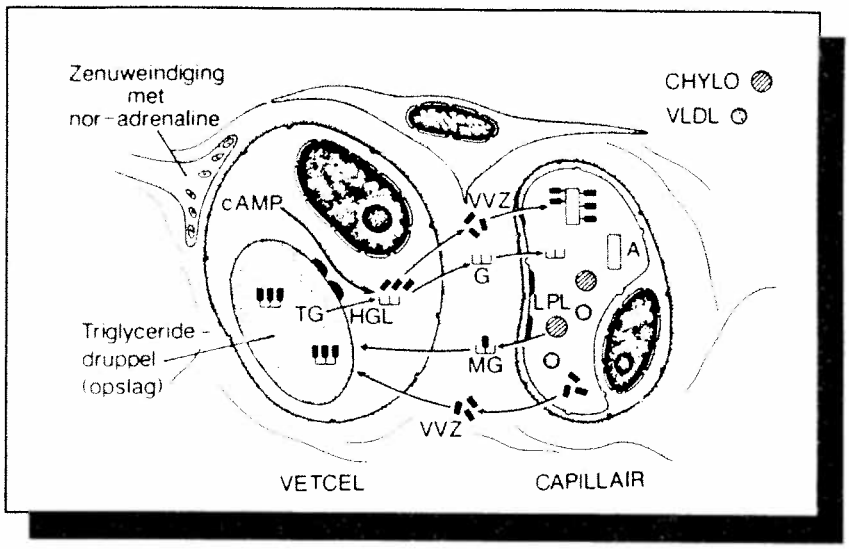
Hierna blijft het totale aantal vetcellen in het lichaam constant gedurende de rest van het leven. Vetzucht op latere leeftijd wordt vooral bepaald door vergroting van bestaande vetcellen en niet door toename van het aantal lipocyten.



De lipiden in vetcellen zijn in hoofdzaak neutrale vetten; triglyceriden (esters van glycerol en vetzuren). Deze vetzuren zijn afkomstig van:

1. het voedsel: na hydrolyse worden de vetzuren in de vorm van chylomicronen naar het vetweefsel gevoerd;
2. de lever: de daar gesynthetiseerde triglyceriden worden in de vorm van lipoproteïnen van zeer laag moleculair gewicht ('very-low-density-lipoproteins', VLDL) aan het bloed afgegeven;
3. de vetcellen: door synthese van vetzuren en glycerolfosfaat uit glucose.

Zowel chylomicronen als VLDL-deeltjes worden in de capillairen van het vetweefsel gehydrolyseerd door lipoproteïne-lipase, een enzym dat in de vetcel wordt gesynthetiseerd en aan de celmembraan van endotheelcellen wordt overgedragen.



Schematische voorstelling van opslag en afgifte van vet door een lipocyt. Triglyceriden (TG) worden in het bloed aangevoerd (uit darm en lever) door lipotroteïnepartikels in de vorm van chylomicronen en 'very low density' lipoproteïnen (VLDL). (Junqueira et al, 1993, pag 130)

Bij de passage van de endotheelcel tot in de lipocyt wordt achtereenvolgens gepasseerd:

1. het cytoplasma van de endotheelcel,
2. de lamina basalis van de capillair,
3. de grondsubstantie van het bindweefsel,
4. de lamina basalis van de vetcel en
5. de plasmamembraan van de vetcel.

De opgeslagen vetten kunnen weer gemobiliseerd worden door hormonale of neurogene prikkels; vetzuren en glycerol worden dan aan het bloed afgegeven. Het hormoon adrenaline (en noradrenaline) induceert in de lipocyten een reeks van regelprocessen met betrekking tot de afbraak. β-adrenerge receptoren op de celmembraan van de lipocyten zetten adenylcyclase aan tot vorming van cyclisch AMP (zie paragraaf 2.6). Hierdoor wordt proteïnkinase geactiveerd, dat betrokken is bij de fosforylering van het lipase dat werkzaam is bij de hydrolyse van opgeslagen vetten.

Somatotropine, glucocorticoïden, prolactine, corticotropine (ACTH), insuline en schildklierhormonen (T_3 en T_4) hebben eveneens invloed op verschillende fasen van de stofwisseling in de lipocyten. (Junqueira, 1993; Hooghwinkel, 1990)

4.5.3 Mastocyten

De mastocyt (mestcel) is een grote ovale cel waarvan het cytoplasma geheel gevuld is met granula. Zij bezit een sterk ontwikkeld RER en een vrij uitgebreid Golgi-complex. Het is een tamelijk lang levende cel die niet of zelden deelt en afkomstig is van de ongedifferentieerde mesenchymcel.
De functie van de mastocyt is de vorming, opslag en afgifte van mediatoren bij ontstekings- en overgevoeligheidsreacties. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen primaire mediatoren die zich in de granula bevinden, en secundaire mediatoren die niet worden opgeslagen en direct worden uitgescheiden.

In de granula bevinden zich gesulfateerde glycosaminoglycanen en andere biologisch actieve stoffen:

- heparine: antistollingsmiddel in de bloedbaan
- histamine: vasodilatatie, permeabiliteitsverhogend
- ECF-A ('eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis')
- SRS-A ('slow reacting substance of anaphylaxis')
- leukotrieen C: vasodilatatie (allergie type-I)
- dopamine: catecholamine-werking
- serotonine: catecholamine-werking

Tot de secundaire mediatoren die worden afgescheiden, behoren prostaglandinen.

Mastocyten scheiden produkten af die in de directe omgeving een functie uitoefenen, bijvoorbeeld het histamine dat op de kleine bloedvaten inwerkt en deze doet verwijden.
De exocytose van de inhoud van de granula door mastocyten kost energie, waarbij een rol wordt gespeeld door microfilamenten, Ca^{2+}-ionen en C-AMP. Het gaat hier om een typische exocytose, waarbij oppervlakkige en diep gelegen granula met de celmembraan en hun eigen membranen fuseren, zodat een snelle uitstorting tot stand komt. De mastocyt blijft hierna bestaan en kan weer nieuwe granula gaan vormen.

Men onderscheidt twee soorten mastocyten, de bindweefselmestcel (de granula bevatten heparine) en de slijmvliesmestcel (de granula bevatten chondroïtinesulfaat). Beide celtypen zijn morfologisch niet van elkaar te onderscheiden, wel tonen zij een groot verschil in gevoeligheid voor T-cel-effecten en reacties op farmaca. Het oppervlak van mastocyten bevat specifieke receptoren voor het immuno-globuline IgE, dat aanleiding geeft tot exocytose van de granula wanneer hieraan een antigeen wordt gebonden. Het vrijkomen van de chemische mediatoren uit mastocyten brengt een allergische reactie teweeg die bekend staat als de allergische reactie type I ('immmediate type hypersensitivity reaction'). De reactie verdwijnt ook weer snel. (Junqueira et al, 1993; Hooghwinkel, 1990; Best & Taylor, 1990)

4.5.4 Macrofagen

De term macrofaag stamt uit de vorige eeuw, toen Metchnikoff (1882) macrofagen als bindweefselcellen plaatste tegenover microfagen, waarmee hij segmentkernige leukocyten afkomstig uit het bloed bedoelde. Het onderscheid tussen lokaal in het weefsel uit het mesenchym gedifferentieerde fagocyterende cellen (waarvoor ook de term histiocyt werd gebruikt en later residente macrofaag) en fagocyterende elementen aflomstig uit het bloed, is een punt van discussie, waarbij vele auteurs menen dat dit onderscheid niet reëel is. Bij de bespreking van het basisbioregulatiesysteem (hoofdstuk 5) kunnen deze termen enige verwarring geven. Zo nodig zullen de 'oude' en de 'nieuwe' termen naast elkaar geplaatst woren.

De macrofagen in het bindweefsel zijn afkomstig van bloedcellen, en wel monocyten, die ontstaan uit de megakaryocyt. Deze cellen circuleren enige dagen in het bloed en migreren dan naar het bindweefsel, waar zij zich tot macrofagen transformeren. Zij hebben dan als regel geen delingsvermogen meer, maar er zijn uitzonderingen.

Macrofagen komen in het bindweefsel van het gehele lichaam voor, met soms lokale morfologische verschillen. Op grond van hun ontogenetische relatie vormen deze verspreid voorkomende, sterk fagocyterende mononucleaire cellen tezamen met hun voorloper-populatie één samenhangend systeem: het zogenaamde 'mononucleaire-fagocytensysteem' (mononuclear phagocyte system, MPS).

Tot dit systeem behoren de voorlopers van de monocyten in het beenmerg, de monocyten in het bloed en de macrofagen in het bindweefsel.

Het MPS vervult een zeer belangrijke rol bij het opruimen van allerlei exogene stoffen, zoals bacteriën en stofpartikels, maar ook endogene stoffen als dode cellen en fragmenten daarvan en verder bij het in gang zetten van immunologische afweermechanismen.

In dit verband wordt in oudere literatuur nog wel gesproken van het 'reticuloendotheliaal systeem' of RES, een term die tot verwarring aanleiding heeft gegeven. Dit begrip concentreerde zich op de functionele definitie van cellen, die materiaal opnemen uit bloed of weefselvloeistof en vervolgens verteren. Hiertoe behoren o.a. aan de bloedbaan gelegen macrofagen als Kupffercellen in de lever en macrofagen in milt en beenmerg. Voor sommige histologen gaat het - met name bij de Kupffercel - om een afzonderlijke populatie van 'residente' macrofagen die niet, zoals de meeste andere macrofagen, van monocyten uit het bloed afkomstig zouden zijn.

Het RES-begrip is opnieuw bezien en vervangen door het MPS (mononucleaire-fagocytensysteem) dat scherp is gedefinieerd voor het geheel van de van monocyten afgeleide macrofagen in het lichaam. (Junqueira et al, 1993) In paragraaf 5.4.7. zullen we bij de bespreking van het basisbioregulatiesysteem een functionele indeling maken tussen RES, MPS en RHS.

Cellen behorend tot het mononucleaire-fagocytensysteem (MPS)

celtype	*lokatisatie*
bindweefselmacrofagen	bindweefsel
alveolaire macrofagen	longalveolen
macrofagen (o.a. marginale zone en rode pulpa milt, randsinus en medulla van de lymfklier)	paracortex in lymfllier, peri-articulaire lymfesysteem van de milt
peritoneaal-exsudaat-macrofagen	vloeistof buikholte
osteoclasten	bot
microgliacellen	centraal zenuwstelsel

Macrofagen worden morfologisch gekenmerkt door een zeer onregelmatig oppervlak met talrijke uitstulpingen en inbochtingen als uiting van hun sterke membraan-activiteit. In het algemeen hebben deze cellen een goed ontwikkeld RER en Golgi-apparaat en talrijke lysosomen en peroxysomen.

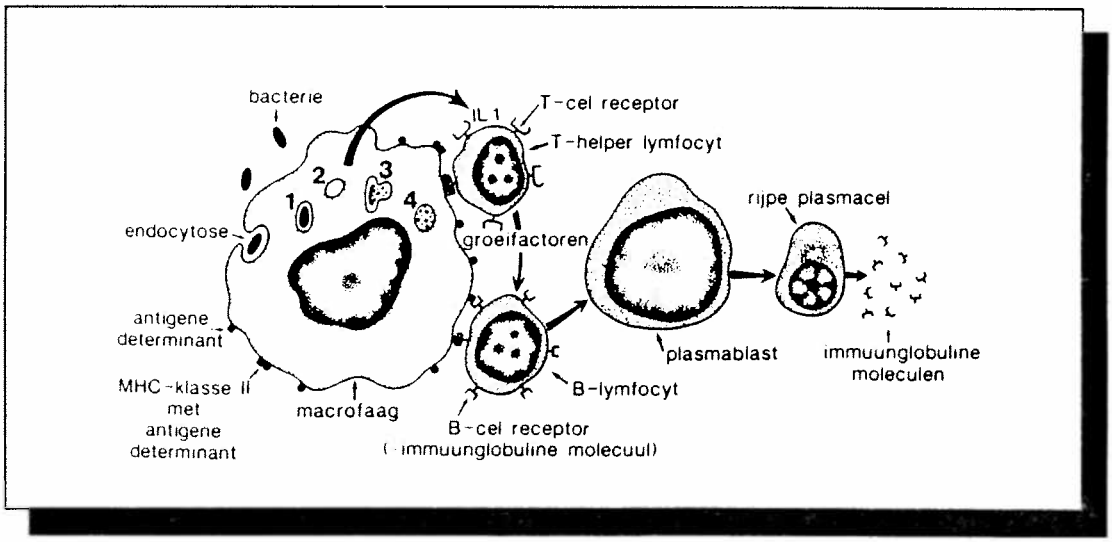
Naast de belangrijke functie van fagocytose speelt de macrofaag een rol bij de herkenning van antigenen en de doorgifte van deze informatie aan de B- en T-lymfocyten. Deze informatie verspreiding geschiedt onder andere via het 'major-histocompatibility-complex (MHC-klasse-II-moleculen). Een andere rol in het weerstandssysteem van het organisme is voor de macrofagen weggelegd in de productie van verschillende secreten, zoals interleukine I, interferon, prostaglandinen, leukotriënen, etc. (zie verder hoofdstuk 5) (Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

4.5.5 Plasmocyten

De plasmocyt wordt onder normale omstandigheden weinig in het bindweefsel aangetroffen, maar is zeer talrijk in weefsels die blootstaan aan beschadiging (bijvoorbeeld lamina basialis van de tractus gastro-intestinalis) en aan infecties.

Plasmacellen ontwikkelen zich uit B-lymfocyten, nadat deze in aanraking zijn gekomen met antigeen. In de lymfoïde organen transformeren B-lymfocyten tot plasmoblasten. De plasmoblasten delen zich en differentiëren tot rijpe plasmocyten, die in grote hoeveelheden antilichamen vormen en uitscheiden. Plasmocyten delen zich niet meer; de cel staat aan het einde van een (antigeenafhankelijke) ontwikkelingslijn. De levensduur van plasmacellen kan verschillen van weken tot mogelijk jaren.

Veel antilichamen die door plasmocyten gemaakt worden, zijn specifiek voor bacteriële antigenen en beschermen het lichaam zodoende tegen deze micro-organismen. Macrofagen die antigenen hebben gefagocyteerd, produceren de stof interleukine-I dat de proliferatie en activatie van T- en B-cellen bevordert. De geactiveerde T-cellen scheiden groeifactoren uit, waardoor B-lymfocyten worden gestimuleerd tot differentiatie tot plasmocyten, die dan antilichamen tegen deze zelfde antigenen gaan maken.



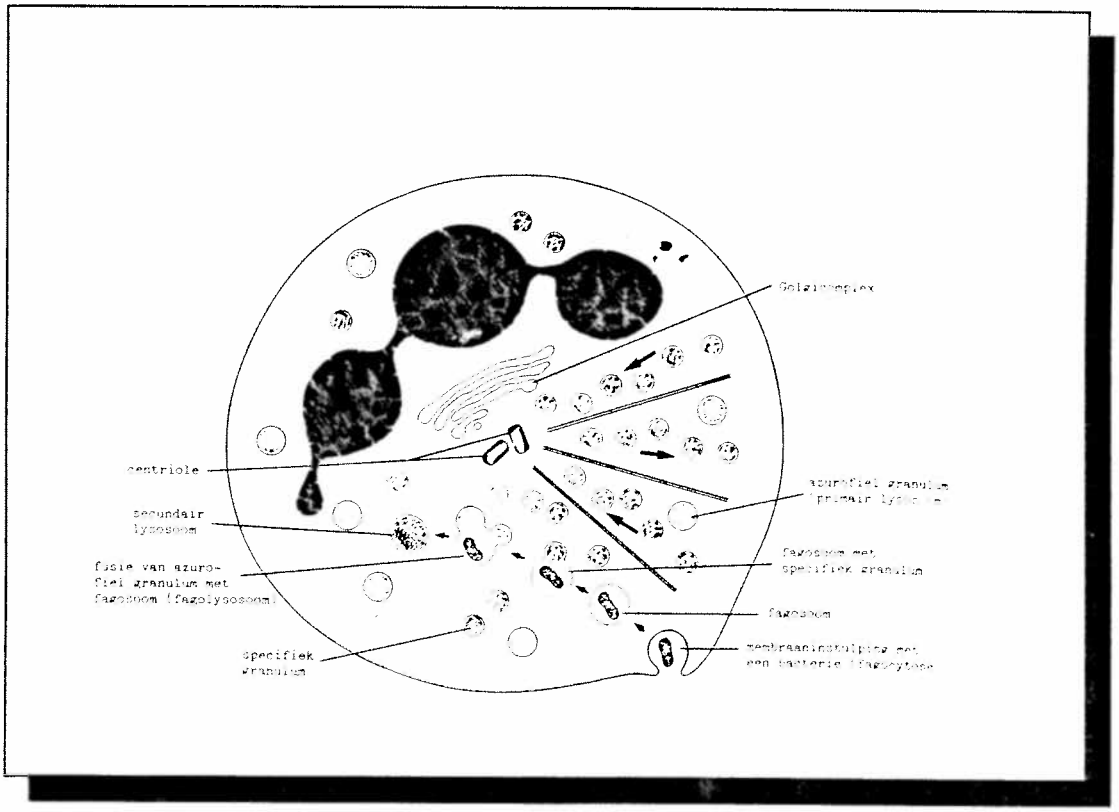
Schematische weergave van cel-cel-contactenm die leiden tot antilichaamvorming. Antigenen worden door macrofagen geëndocyteerd en door lysosomen verteerd. De T-cel-receptor van de T-helper-lymfocyt herkent de MHC-klasse-II en de peptide-presentatie van het antigeen. Hij secerneert groeifactoren voor de B-lymfocyt, die op zijn beurt transformeert tot plasmoblast. De plasmoblast prolifereert en differentieert tot een plasmocyt (rijpe plasmacel). (Junqueira et al, 1993, pag 119)

4.5.6 Leucocyten

Leucocyten zijn afkomstig uit het bloed. Ze zijn via migratie door de wand van capillairen en venulen in het bindweefsel terecht gekomen (diapedese). Hierdoor is er een voortdurende aanvoer van leucocyten naar het bindweefsel; dit proces wordt enorm versterkt in het geval van ontsteking. De meest voorkomende leucocyten in het bindweefsel zijn: neutrofiele granulocyten, eosinofiele granulocyten en lymfocyten, meer zeldzaam zijn basofiele granulocyten.

4.5.6.a Neutrofiele granulocyten

De neutrofielen hebben vooral betekenis bij het doden en verteren van bacteriën, ze worden aangetrokken naar gebieden waar zich een acute ontstekingsreactie plaats vindt. Ophopingen van dode leucocyten vormen etter (pus).



Het proces van de intracellulaire vertering in de neutrofiele granulocyt van een gefagocyteerde bacterie. (Junqueira et al, 1993, pag 294)

4.5.6.b Eosinofiele granulocyten

Eosinofielen blijken te worden aangetrokken door antigeen-antilichaamcomplexen en zijn direct betrokken bij allergische reacties; hun aantallen in het bloed zijn verhoogd bij allergische en parasitaire aandoeningen.
Zowel mastocyten als basofielen scheiden eosinofielen-chemotactische-factoren (ECF-A en ECF-C) af. Hierdoor worden eosinofielen aangetrokken naar plaatsen in het bindweefsel waar allergische reacties zich ontwikkelen.

Ter plaatse van een allergische reactie komen uit de eosinofielen, naast prostaglandinen, de enzymen acrylsulfatase en histaminase vrij. Deze stoffen splitsen de twee belangrijkste mediatoren betrokken bij een allergische reactie, leukotrieen C en histamine. Het remmend effect bij een allergische reactie door eosinofielen geschiedt dus op twee wijzen, namelijk door het opnemen van antigeen-antilichaam-complexen en door het hydrolyseren van mediatoren (zie verder hoofdstuk 6).

4.5.6.c Basofiele granulocyten

Basofielen hebben bepaalde kenmerken met mastocyten gemeen en zijn hier ook in functioneel opzicht verwant aan, de fagocyotose van antigeen-antilichaam-complexen. Bloedbasofielen zijn echter afkomstig van een speciale beenmerg-stamcel die verschillend is van de stamcel van de mastocyt.

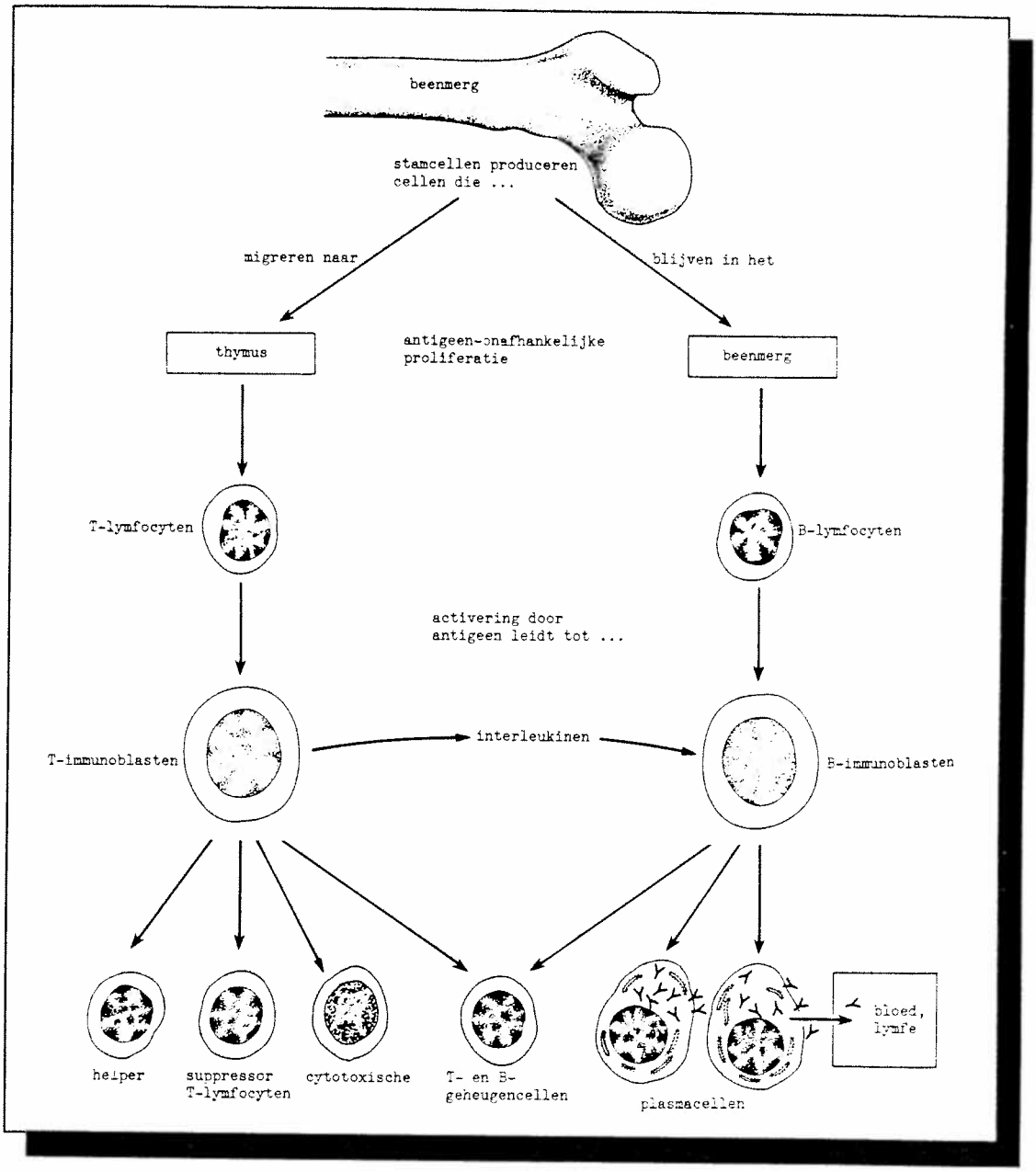
4.5.6.d Lymfocyten

Lymfoïde stamcel is afkomstig van de pluri-potente beenmerg-stamcel en geeft aanleiding tot de ontwikkeling van rijpe lymfocyten. De lymfocyten hebben verschillende functies, die deel uitmaken van de immunologische afweer tegen binnendringende micro-organismen, vreemde macromoleculen en kankercellen.
De differentiatie verloopt in twee richtingen: de lymfocyten die uitrijpen in het beenmerg worden B-lymfocyten genoemd en die ontwikkelen in de thymus worden T-lymfocyten genoemd.

1. B-lymfocyten

Aanvankelijk zijn deze cellen bursa-afhankelijk' genoemd, naar de bursa van Fabricius, een lymfoïd orgaan dat alleen bij vogels voorkomt in de wand van de cloaca. In het vogelembryo differentiëren hemopoëtische stamcellen in de bursa tot B-lymfocyten. Als equivalent van de bursa heeft men bij

zoogdieren wel het lymfoïde weefsel van de darmwand beschouwd: het 'gut-associated-lymphoïd-tissue' (GALT) en in het bijzonder de follikels daarin. Hoewel in deze structuren wel vermenigvuldiging van B-cellen plaatsvindt is het beenmerg de belangrijkste leverancier van B-lymfocyten.



Alle lymfocyten zijn afkomstig van de stamcellen in het beenmerg. Voorlopercellen van de T-lymfocyten bereiken via de bloedbaan de thymus. B-celdifferentiatie vindt in het beenmerg zelf plaats. Voor sommige antigenen is activering van de T-lymfocyten noodzakelijk voor proliferatie en activatie van de B-lymfocyten. (Junqueira et al, 1993, pag 338)

In de celmembraan van de B-lymfocyt is een groot aantal (ongeveer 10^5) immuunglobuline-moleculen ingebouwd. Zij fungeren als receptoren waaraan een passend antigeen zich kan hechten. Per cel komt één en hetzelfde type immuunglobuline voor, dat door de cel zelf is geproduceerd. De plasmocyt produceert hetzelfde immuunglobuline met dezelfde specificiteit als de B-lymfocyt waaruit hij is ontstaan. De door de plasmacel uitgescheiden immuunglobulinen komen terecht in het interstitium, het bloed of de lymfe. De B-lymfocyt heeft een betrekkelijk korte levensduur van enkele dagen tot weken.

2. T-lymfocyten

T-lymfocyten zijn oorspronkelijk afkomstig uit de thymus. T-lymfocyten zijn langlevende cellen (maanden tot jaren). Ook de T-lymfocyt heeft in zijn celmembraan receptormoleculen waarmee antigenen kunnen worden herkend. Het zijn geen echte immuunglobulinen maar moleculen die gelijkenis daarmee vertonen.
Deze T-cel receptor (TCR) bestaat uit twee eiwitketens, een α- en β-keten, die elk een variabel en een constant deel hebben. Aan de variabele delen kan een daarop passend antigeen worden gebonden.
(zie verder hoofdstuk 7)

Er zijn verschillende soorten T-lymfocyten:

- cytotoxische T-lymfocyten of killer-T-lymfocyten, zij vernietigen indringers die worden herkend aan de antigenen op hun oppervlak. Deze cellen verdedigen het lichaam tegen virale en schimmelinfecties en zijn verantwoordelijk voor transplantatiereacties en de immunologische afweer tegen kanker.
- T-helpercellen, versterken de reactie van de B-lymfocyten en de killer-T-cellen.
- T-supressorcellen, matigen de reactie van B-lymfocyten en killers.

Van belang is te melden dat zowel B- als T-lymfocyten geheugencellen ('memory cells') vormen. De T-memory-cells produceren, wanneer zij opnieuw met hetzelfde antigeen in aanraking komen, de zogenaamde lymfokinen, die helpen het antigeen onschadelijk te maken door bijvoorbeeld stimulering van fagocytose door macrofagen of door lysis van vreemde cellen.

De B-memory-cells zijn lymfocyten die vroeger zijn blootgesteld aan een antigeen, maar zich daarna niet tot plasmocyten hebben ontwikkeld. Wanneer deze cellen in contact komen met hetzelfde antigeen, vormen zij zich snel om tot plasmocyten die de specifieke imuunglobulinen produceren tegen datzelfde antigeen.

De memory-cellen verblijven in het interstitium en circuleren in de bloedsomloop.(Roitt et all, 1993; Junqueira, 1993; Hooghwinkel, 1990; The, Kallenberg, de Leij, 1990).

soort lymfocyt	*hoofdkenmerk en functie*
B-lymfocyt	heeft immuunglobulinen aan het oppervlak; contact met het specifieke antigeen leidt tot activatie, proliferatie en differentiatie tot plasmacellen, die grote hoeveelheden antilichaam produceren en uitscheiden; tijdens de immuunrespons ontstaan B-memory-cellen
T-lymfocyt	heeft T-celreceptor (TCR +CD3) aan het oppervlak; herkent antigenen aan het oppervlak van andere cellen; er zijn 4 subtypen: T-helper-cellen, T-suppressorcellen, cytotoxische T-cellen en T-memory-cellen
T-helperlymfocyt	heeft CD4 aan het oppervlak; secerneert bij een immuunrespons lymfokinen, die B-lymfocyten doen differentiëren tot plasmacellen
T-suppressorlymfocyt	heeft CD8 aan het oppervlak; onderdrukt de immuunrespons via remming van T-helperlymfocyten
cytotoxische T-lymfocyt	heeft CD8 aan het oppervlak; vernietigt pathologisch veranderde eigen cellen (bijvoorbeeld door virus-infectie of tumorcellen)

4.5.7 Ongedifferentieerde mesenchymcellen

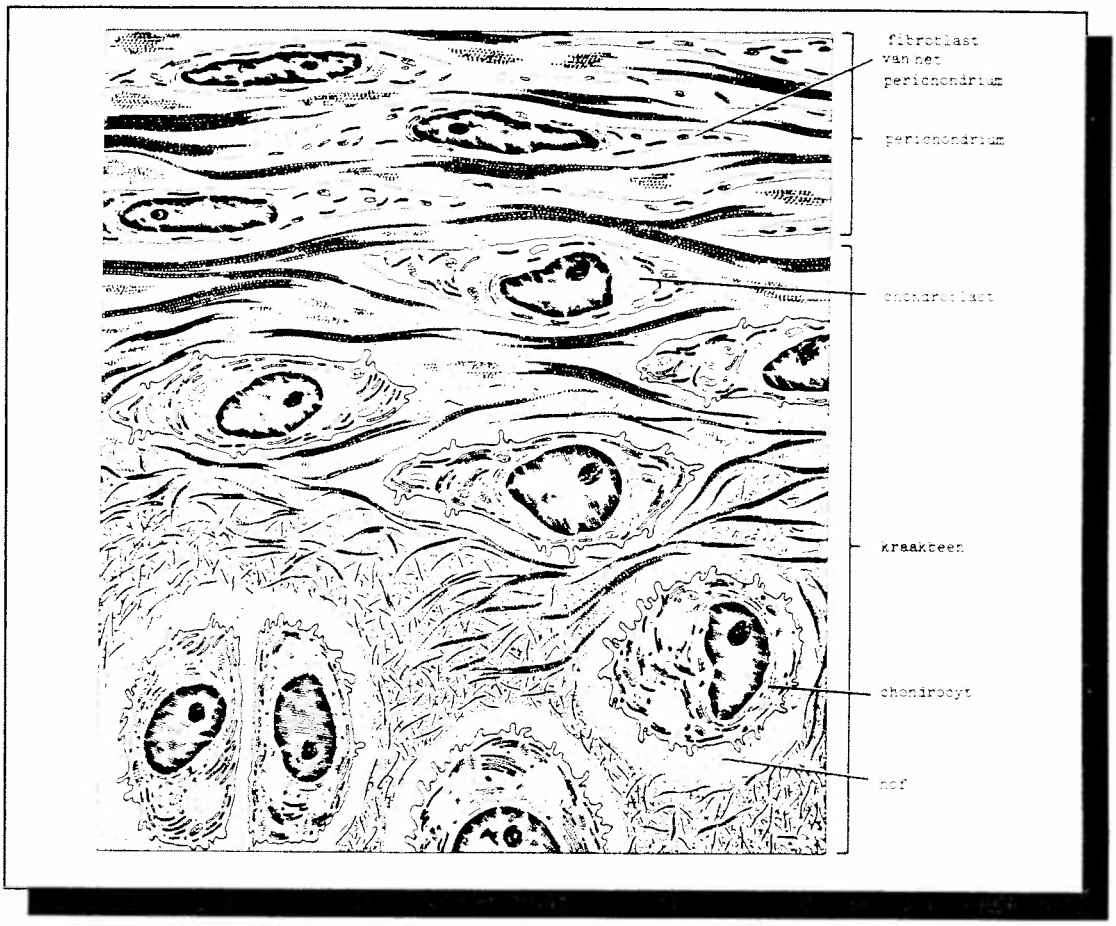
Deze cellen worden ook wel genoemd de primitieve reticulumcel (Pischinger gebruikt in zijn experimenten fibriloblasten, die ook tot de ondifferentieerde mesenchymcellen gerekend worden. De ongedifferentieerde mesenchymcel is toti-potent; kunnen zich specialiseren tot verschillende in het bindweefsel voorkomende cellen. In hoofdstuk 5 zullen wij nader op de functies en fysiologische/pathologische omstandigheden van deze cellen ingaan.

4.5.8 Chondrocyten

Als typische insluitsels komen in chondrocyten glycogeenkorrels en vetdruppels voor. De chondrocyt maakt grote hoeveelheden glycosaminoglycanen en collageen type II en synthetiseert in feite alle bestanddelen van de matrix.

Aangezien kraakbeen geen vascularisatie bevat, moet de stofwisseling van de chondrocyten zich bij een lage zuurstofspanning voltrekken. Voor hun energiewinning zetten zij glucose om door anaërobe glycolyse, met melkzuur als eindproduct van het pyruvaat. Voedingsstoffen bereiken ook de dieper gelegen chondrocyten door diffusie door het water van de grondsubstantie. Veranderingen in de matrix hebben directe invloed op de diffusie en kunnen zo aanleiding geven tot het afsterven van chondrocyten.

De synthese van glycosaminoglycanen wordt gestimuleerd door somatostatine, thyroxine en testosteron; inhibitie geschiedt door cortison, hydrocortison en oestradiol.



Schematische voorstelling van kraakbeen. De kraakbeenmatrix bevat veel collageen fibrillen, behalve in de directe omgeving van de chondrocyten, waar de matrix hoofdzakelijk uit glycosaminoglycanen bestaat; dit gebied wordt de hof genoemd. (Junqueira et al, 1993, pag 138)

Kraakbeen ontstaat uit mesenchym, de mesenchymcellen ontwikkelen zich tot chondroblasten. De differentiatie van kraakbeen verloopt van binnen naar buiten. De buitenste laag ontwikkeld zich tot het perichondrium, een laag dicht bindweefsel met veel collagene vezels type I, chondroblasten en fibroblasten. (Junqueira, 1993; Morree, 1993)

4.5.9 Osteocyten

De typische cellen van botweefsel zijn:

1. osteoblasten (vormen de matrix),
2. botrandcellen (op het grensvlak),
3. osteocyten (liggen in de lacunen van de matrix),
4. osteoclasten (betrokken bij de afbraak).

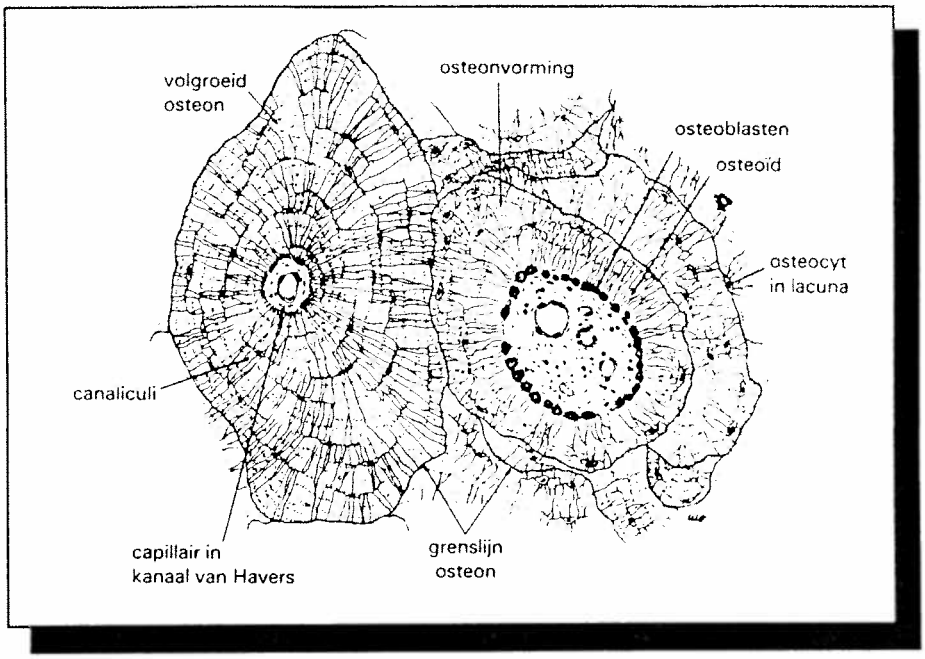
De osteoblasten liggen in een aaneengesloten rij, de osteoblastenzoom, aan de oppervlakte van de botten. Zij synthetiseren de organische bestanddelen van de botmatrix: type I collageen, glycoproteïnen en een kleine hoeveelheid proteoglycanen. In de gesynthetiseerde matrix wordt tropocollageen gedeponeerd en zo ontstaat het osteoïd. Hierin zetten zich vervolgens kristallen calcium en fosfaat af. Het uiteindelijke product vertoont een analogie met gewapend beton; de collagene vezels zijn de bewapening en de calium-fosfaat-mineralen vormen het cement.

Na afronding van het kristalisatieproces is de osteoblast omgeven door botmaterie, waarin de cel in een uitgespaarde holte (lacune) ligt. De osteoblast vormt zich om tot osteocyt. De voeding van de osteocyten wordt verzorgd door een netwerk van cananiculi, die in verbinding staan met de capillairen. Op deze manier ontstaat een netwerk van met elkaar communicerende cellen (zie verder hoofdstuk 5).

De osteocyt is echter geen rustende cel, want bij het afsterven van de osteocyt gaat het botweefsel ook in verval. Het in het bot aanwezig calcium en fosfaat kan ten behoeve van de spieren en zenuwen worden gemobiliseerd, indien het aanbod aan nutriënte calcium te laag is. Het oplossen van botkalk, osteolysis, geschiedt door de osteocyten en de osteoclasten met behulp van zure fosfatasen en aminopeptidasen.

De osteoclasten zijn ontstaan uit monocyten en vormen in feite een gespecialiseerde groep van macrofagen. Zij worden ook gerekend tot het MPS (zie paragraaf 4.5.4). De osteoclasten zijn door de afgifte van organische zuren zoals citroenzuur en melkzuur in staat om het botmineraal op te lossen. Eiwitafbrekende enzymen zoals de zure hydrolasen kunnen dan zorgdragen voor de afbraak van de matrix (zie paragraaf 6.2.1). Osteoclasten zijn van belang voor de groei en aanpassing van botweefsel aan

veranderende belastingseisen. (Junqueira et al, 1993, Morree, 1993; Alberts et al, 1989)



Doorsnede van twee osteonen, waarvan het rechter door osteoblasten wordt aangelegd. (Morree, 1993, pag 44)

In het midden van deze eeuw werd door Yasuda gevonden dat er in bot electrische potentialen bestaan, die wisselen onder belasting. Bij het buigen van een bot vormt zich een negatieve potentiaal aan de buigzijde en een positieve lading aan de kant waar wordt gerekt. Na ontlasting verdwijnen deze ladingsverschillen weer. De ladingsverandering kan worden toegeschreven aan de collagene vezels, want in ontkalkt, dood botmateriaal treden dezelfde verschijnselen op. Bij vervorming van geïsoleerd collageen zijn potentiaalveranderingen ook waar te nemen. In de fysica worden deze potentiaalveranderingen bij mechanische vervorming van materiaal piëzo-electrische verschijnselen genoemd.

Yasuda en zijn medewerkers vervolgden hun onderzoek met het experimenteel aanbrengen van potentiaalverschillen op periost van konijnenfemora. Tussen de electroden van een batterij van 1,5 volt en een stroom van 1 micro-ampère vormde zich een hoeveelheid extra bot, voornamelijk rond de negatieve electrode. De electrische potentialen beïnvloeden de osteoblasten in de zin van verhoogde concentraties cAMP en cGMP. Van chondrocyten is aangetoond dat bij belasting van kraakbeen de chondrocyten veranderingen

in de concentratie van cAMP en cGMP te zien geven.
Veranderingen in de potentiaal (en dus belasting) blijken dus een specifieke extracellulaire stimulus te zijn, die de functie van osteoclasten en osteoblasten, maar ook van chondrocyten en fibroblasten beïnvloed (zie verder hoofstuk 5 en hoofdstuk 7). (Morree, 1993; van Wijk, 1990)

4.6 Soorten bindweefsel

Op grond van hun functie, vezels, soorten cellen en tussenstof kunnen we het bindweefsel in verschillende typen indelen. De in de voorgaande paragrafen beschreven structuren bevinden zich echter in alle soorten bindweefsel, zij het in wisselende samenstelling.

4.6.1 Losmazig bindweefsel

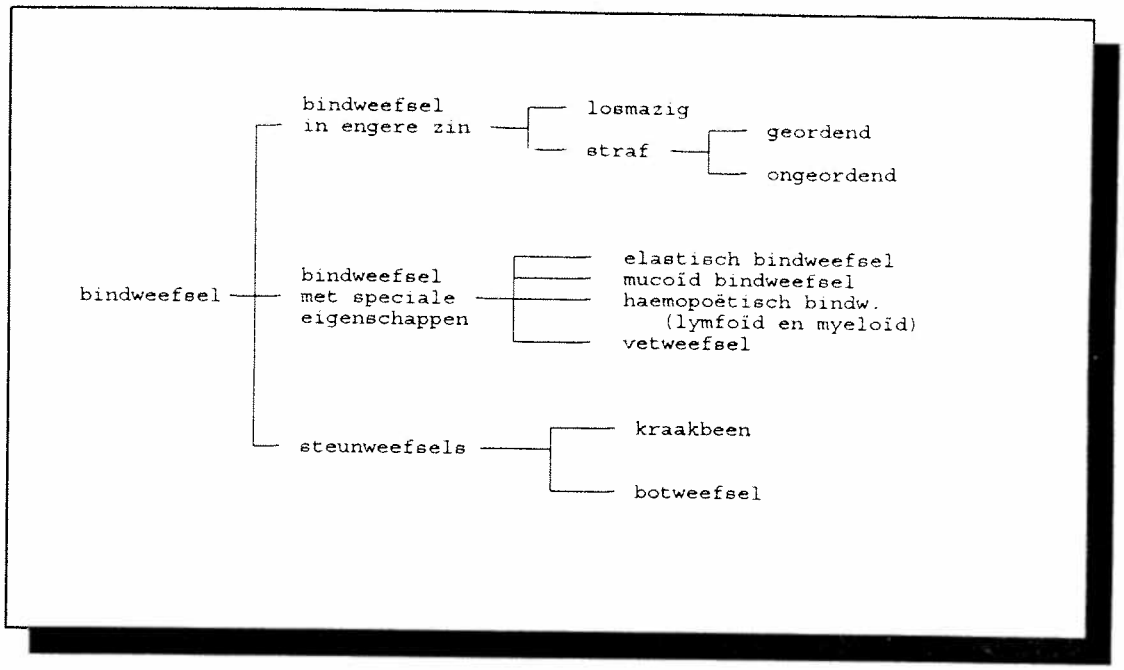
Dit weefsel (in het Engels 'loose connective tissue') is los geweven en vult de ruimten tussen spiervezels en fasciën, ondersteunt epitheel en omgeeft bloed- en lymfevaten. In losmazig bindweefsel komen alle andere, in het voorafgaande vermelde, celtypen voor. Het bevat collagene en elastische vezels. Er is een verdichting van de typische dunne collagene vezels van type III ('reticulaire vezels') waar het bindweefsel in contact komt met andere structuren zoals epithelia, bloedvaten of zenuwen. Losmazig bindweefsel is gemakkelijk vervormbaar, maar heeft slechts geringe weerstand tegen trek. Dit weefsel is sterk gevascullariseerd.

Het weefsel is te vinden in het stratum papillaire van de huid, het onderhuidse bindweefsel, in klieren en in de slijmvliezen. Daarnaast omgeeft het de epithelia en bevindt het zich in de sereuze vliezen (peritonea).
De celrijkdom, de onderling goed verschuifbare losse collagene bundels en elastine-netten en de sterke vascularisatie maken het losmazige bindweefsel tot een zeer reactief weefsel: allerlei gebeurtenissen die in samenhang met de bloedvaten optreden, zoals oedeem, ontsteking en overgevoeligheidsreacties, spelen zich vooral in het losmazige bindweefsel af. (zie hoofdstuk 5).

4.6.2 Straf bindweefsel

Straf bindweefsel, ook wel dicht bindweefsel, (Engels: 'dense connective tissue') bevat in principe dezelfde componenten als losmazig bindweefsel, maar het collageen domineert hier sterk met dikke bundels, waartussen fibrocyten zijn gelegen.
Dit bindweefsel is minder vervormbaar dan losmazig bindweefsel, maar veel trekvaster. Men onderscheidt 'ongeordend' en 'geordend' straf bindweefsel. In het ongeordende type lopen bundels van (vrij dikke) collagene vezels in alle richtingen door elkaar, zonder dat er sprake lijkt te zijn van een voorkeursrichting. Het driedimensionale netwerk van collagene vezels verschaft het weefsel weerstand tegen trek in alle richtingen. Dit weefsel is te vinden in de dermis van de huid, submucosa van de darm en in bindweefselkapsels rond de organen (zoals milt, lymfeklieren en neurogene ganglia).

Bij geordend straf bindweefsel zijn de collagene vezels in één of meer hoofdrichtingen georiënteerd. Hierdoor biedt het weefsel weerstand tegen trek in één of enkele richtingen. Het is te vinden in fibreuze membranen (fasciën en aponeurosen), kapsels om organen en pezen.



Vereenvoudigd schema van de voornaamste bindweefseltypen. (Junqueira et al, 1993, pag 122)

4.6.3 Elastisch bindweefsel

Elastisch bindweefsel zonder bijmenging van collageen komt eigenlijk niet voor. De grote dichtheid aan elastische vezels geeft het geheel een gele kleur en een grote elasticiteit. Een dergelijk weefsel komt maar op enkele plaatsen voor, bijvoorbeeld in de gele ligamenten (ligamenta flava) van de wervelkolom en in het ligamentum suspensorium van de penis. In sommige soorten dicht bindweefsel is het aandeel van het elastine aanzienlijk, bijvoorbeeld in de lederhuid (dermis); het neemt toe met de leeftijd.

4.6.4 Reticulair bindweefsel

Reticulair bindweefsel is een bijzondere variant van losmazig bindweefsel dat een ruimtelijk steunapparaat vormt in myeloïde (beenmerg) en lymfoïde (lymfeklieren, milt) organen. Het is hier de reticulumcel (ongedifferentieerde mesenchymcel), in plaats van de fibroblast, die de fijne vezelbundeltjes van

collageen (type III) synthetiseerd. De reticulumcellen hebben geen groter vermogen tot fagocyteren dan een gewone fibroblast. Fagocyterende cellen in dit bindweefsel zijn macrofagen die zich te zamen met haemopoëtische cellen (lymfocyten en dergelijke) in de mazen van het reticulum (de intercellulaire ruimte tussen de reticulumcellen) bevinden. Een bijzondere soort reticulumcel is de zogenaamde folliculaire dentrische cel (FDC) in de follikels in lymfoïde opganen. Deze cel speelt een belangrijke rol bij de immuunrespons (zie hoofdstuk 6). (Junqueira et al, 1993)

4.6.5. Mucoïd bindweefsel

Het mucoïd bindweefsel is gelei-achtig door een overmaat aan grondsubstantie (vooral hyaluronzuur), waarin zich collagene en elastische vezels bevinden. De cellen zijn hoofdzakelijk fibroblasten. Mucoïd bindweefsel vormt de basis van de navelstreng: het wordt daar wel de gelei van Wharton genoemd. Bij de mens komt dit type bindweefsel in uitgesproken vorm alleen in de embryonale periode voor.

4.6.6 Vetweefsel

Vetweefsel is een bijzondere vorm van bindweefsel waarin de lipocyten overheersen. In zekere zin is vetweefsel een van de grootste organen van het lichaam (♂♂: 15-20% van het gewicht; ♀♀: 20-25% van het gewicht).
Vet is een efficiënt middel om chemische energie in geconcentreerde vorm op te slaan. Vetweefsel bevindt zich in een voortdurend omzettingsproces, beïnvloedt door neurale en humorale factoren.

De functies van vetweefsel zijn:

1. warmte-isolatie,
2. bescherming,
3. steun voor organen.

4.6.7 Kraakbeen

Kraakbeen is bindweefsel dat, door de elasticiteit van de matrix, weerstand kan bieden tegen druk zonder een blijvende vervorming te ondergaan. Kraakbeen geeft steun aan weke delen en verschaft een glijvlak voor de gewrichten. Kraakbeen bevat veel grondsubstantie, de kraakbeenmatrix, bestaande uit: collageen, elastine, hyaluronzuur, proteoglycanen en kleine hoeveelheden glycoproteïnen.

De karakteristieke verende stevigheid van de kraakbeenmatrix berust op:

1. electrostatische verbindingen tussen collageen en GAG's,
2. vasthouden van water door de negatieve lading van de GAG's,
3. buigbaarheid en verschuifbaarheid van de collagene vezels.

De drie vormen van kraakbeen zijn:

a. hyalien kraakbeen: matrix met veel collageen type II fibrillen en een homogene tussenstof.

b. elastische kraakbeen: bevat naast collageen type II ook elastine vezels.

c. vezelig kraakbeen: matrix is geadapteerd aan de weerstand tegen drukkrachten.

Kraakbeen is avasculair en wordt gevoed vanuit de omringende weefsels; de weefselvloeistof (75% van de matrix) functioneert als transportmedium. Kraakbeen bevat ook geen zenuwen of lymfevaten en heeft een trage stofwisseling. (Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

4.6.8 Botweefsel

Botweefsel is het steunweefsel dat de trekvastheid van collageen combineert met de drukbestendigheid van een door calcium-fosfaatzouten verharde matrix. Zelfs deze verharde matrix blijft constant moduleerbaar door de opbouw en afbraak die in dynamisch evenwicht zijn.
Als hoofdbestanddeel van het skelet steunt het de weke delen, beschermt het belangrijke organen (schedelholte, thorax en bekken) en herbergt het ook het beenmerg. Daarnaast vormen de beenderen een systeem van hefbomen die de krachten van spiercontracties omzetten in bewegingen en tenslotte fungeert het bot als een enorme opslagplaats voor calcium in het lichaam.

Het skelet vertoont twee typische verschijningsvormen van botweefsel:

1. compact bot: een aaneengesloten gebied zonder zichtbare holten,

2. spongieus bot: een gebied met in elkaar overgaande holten, waarin een netwerk van botbalkjes is uitgespannen. De holten bevatten beenmerg in twee soorten: rood beenmerg, waarin bloedcellen worden gevormd en geel beenmerg, dat in hoofdzaak uit vetcellen bestaat.

Het botweefsel past zich voortdurend aan op de krachten die er op inwerken. De structurele elementen van de botmatrix rangschikken zich zodanig dat zij een optimale oriëntatie hebben ten opzichte van de mechanische

belasting; men noemt dit de wet van Wolff. Wanneer bepaalde mechanische spanningen in een botstuk worden opgewekt ontstaan piëzo-electrische verschijnselen, waardoor wijzigingen in de opbouw en afbraak van botweefsel plaats vindt (zie paragraaf 4.5.9).
Ook het ontbreken van deze spanningen heeft invloed. Bij immobilisatie treedt de nieuwvorming terug en wordt op grote schaal kalk onttrokken aan het betreffende botstuk.

Het skelet bevat 99% van alle calcium in het lichaam en werkt als calcium reservoir. De regulatie van de bloedcalciumspiegel geschiedt door twee antagonistische hormonen, het calcitonine uit de schildklier en het parathormoon uit de bijschildklier. Daarnaast speelt vitamine D een belangrijke rol bij de opname van nutriënte calcium en bij de botvorming.
(Junqueira et al, 1993; Morree, 1993)

4.7 Fysiologische aspecten van het bindweefsel

De functies van bindweefsel zijn velerlei: steun, verdediging, herstel na beschadiging en transport van stoffen.

1. De steunfunctie is duidelijk: epithelia, spierweefsel en zenuwweefsel gaan altijd vergezeld van bindweefsel, dat steun verleent en de ruimte tussen de cellen opvult. De steunfunctie wordt in hoofdzaak uitgeoefend door de collagene vezels. Collagene vezels vormen pezen, aponeurosen, kapsels, trabekels en tunica serosa van organen en ook de vliezen rond delen van het czs (meningen). Het vetweefsel, heeft, naast een functie bij het metabolisme als voedselreserve, ook een duidelijke mechanische functie bijvoorbeeld bij de steun van de oogbol en het onderhuidse vet.

2. Afweer en ontsteking zijn eveneens cellulaire functies van het bindweefsel. Wanneer de uit- of inwendige epithelia worden doorbroken en het milieu interieur wordt blootgesteld aan binnendringende antigenen, bacteriën, virussen , etc., berusten de belangrijkste afweermechanismen bij de cellulaire elementen van het bindweefsel. Veelal wordt de afweer ingezet door de fagocytose van het binnengedrongen agens door macrofagen, meestal gevolgd door een respons van het immuunapparaat (zie hoofdstuk 6 en 7). Het betreft hier hoofdzakelijk cellulaire activiteit van macrofagen, mastocyten, plasmacellen, etc.

   Ook de ontstekingsreacties spelen zich in hoofdzaak af in het bindweefsel en wel in het bijzonder in het losmazige bindweefsel. Ontsteking is een gecombineerde vasculaire, neurale, humorale en cellulaire reactie op weefselbeschadiging of het binnendringen van lichaamsvreemde elementen. Er ontstaat in het betreffende gebied een vaatverwijding, terwijl door vergrote permeabiliteit van de wand van capillairen vocht uittreedt waardoor oedeem ontstaat; deze verhoogde doorlaatbaarheid is gedeeltelijk een gevolg van het vrijkomen van histamine uit mastocyten. Behalve vocht treden ook leucocyten uit de bloedbaan door de vaatwand (diapedese), aanvankelijk in het bijzonder granulocyten die door bepaalde stoffen worden aangetrokken (chemotaxis). In een latere fase komen hier monocyten en lymfocyten bij.

   De klassieke tekenen van een ontsteking: rubor (roodheid), tumor (zwelling), calor (warmte) en dolor (pijn) laten zich aan de hand van deze verschijnselen verklaren. Het ontstekingsproces wordt gestuurd door een groot aantal onderling gerelateerde mediatoren, die door verschillende celtypen worden afgescheiden (zie verder hoofdstuk 6).

3. Bindweefsel heeft een groot regeneratief vermogen en gebieden die door ontsteking of door mechanisch geweld vernietigd zijn, worden gemakkelijk hersteld. Bij verse defecten in het bindweefsel, bijvoorbeeld na een incisie in de huid, ontstaat in eerste instantie een bijzondere vorm van jong bindweefsel, granulatieweefsel. Later wordt dit granulatieweefsel vervangen door littekenweefsel, dat uit dicht opeengelegen collageen bestaat en vaatarm is; elastine wordt hierbij niet opnieuw gevormd. Op deze wijze ontstaan de bekende witte littekens bij genezen huiddefecten. (zie verder hoofdstuk 6).

(Junqueira et al, 1993, Hooghwinkel, 1990; Morree, 1993)

Hoofdstuk 5. Basisbioregulatiesysteem

5.1. Inleiding

Het basisbioregulatiesysteem (BBRS) is zo'n veertig jaar geleden ontdekt door het zogenaamde 'Weense team', rond 1950. In dit team hadden zitting prof. Fleischacker, prof. Pischinger, prof. Stacher, prof. Kellner, dr. Perger en dr. Bergsmann. Het team zetelde voornamelijk in het histologisch embryologisch instituut in Wenen.
Zij ontdekten het grondregulatiesysteem, het milieu rond de cellen en organen, waarin de allerfijnste uitlopers van het vegetatieve zenuwstelsel en de bloedvaten eindigen. Organen en orgaancellen staan niet in rechtstreekse verbinding met de bloedbaan, zelfs niet met de kleinste bloedvaatjes, noch met de zenuwen, die de impulsen doorgeven.

Het is de studie van Pischinger en zijn team geweest, waarmee dit voor het eerst met behulp van een electronenmicroscoop is bevestigd. De uitwisseling tussen milieu en cel geschiedt via het naar Pischinger genoemde grondsysteem van zacht bindweefsel en intercellulaire vloeistof, dat ongeveer 60% van het menselijk weefsel omvat.
Daar worden onder herhaaldelijke controle van het centrale zenuwstelsel de belangrijkste levensverrichtingen geregeld, zoals bijvoorbeeld stofwisseling, doorbloeding, temperatuur, celademing, energiehuishouding en zuur-base-evenwicht.

Ontstaat er ergens in het organisme een storing, dan worden allereerst in het grondsysteem de eerste tegenmaatregelen getroffen. Hier belanden de eerste ziekteprikkels, en hier worden zij ook afgebouwd of in ieder geval geneutraliseerd, althans, als het orgaan behoorlijk functioneert. De Weense groep toonde aan dat ontstekingen, verwondingen, bacteriehaarden, vreemde voorwerpen en littekens langdurige storingen in dit grondsysteem kunnen veroorzaken, die niet alleen klachten ter plaatse kunnen verwekken, maar ook invloed kunnen hebben op heel dat organisme en op de gehele mens en hem daardoor vatbaar kunnen maken voor allerhande ziekteprikkels. (zie hoofdstuk 7).

Herman Boerhaave (1668-1738) greep weer terug naar de oude Hippacratische begrippen van ziekte en zieke mens, door dit weer in het licht te zien

5.2. Histologie

Uit het onderzoek van de laatste tientallen jaren, blijkt steeds duidelijker dat de term bindweefsel eigenlijk niet meer voldoet. Bindweefsel kent immers zeer veel verschijningsvormen en functies, die niet over één kam geschoren kunnen worden.
Het bindweefsel kan wel als grote groep beschouwd worden gelet op:

- Gemeenschappelijk herkomst uit het mesenchym.
- Opbouw uit cellen en intercellulaire substantie

Er bestaan dan ook zeer veel verschillende indelingen van het bindweefsel. Indelingen op grond van functie, cellen, aspect, etc.
Voor het overzicht geven we een korte samenvatting van enkele aspecten uit hoofdstuk 4. Allereerst gaan we uit van een indeling in opbouw:

5.2.1 Grondsubstantie

De matrix van het bindweefsel wordt gevormd door:

- **Water.**
- **Glycosaminoglycanen.** Lineaire ketens van disacchariden gebonden aan een proteïne-as. Hydrofiel met een hydratiemantel. Kunnen zich binden tot complexen: polymerisatie.
- **Glycoproteïnen.** Eiwitcomponent overheerst. Onder andere fibronectines (fibrillen), laminines, chondronectines. Geen regelmatige rangschikking.

(zie paragraaf 4.2)

5.2.2 Weefselvloeistof

De interstitiële vloeistof (interstitium) vormt te zamen met het bloedplasma het grootste deel van de extracellulaire vloeistof. Het speelt een belangrijke rol in de uitwisseling van het celmetabolisme (zie paragraaf 4.3 en 5.5).

5.2.3 Vezels

Tegenwoordig onderscheidt men slechts twee hoofdtypen: de elastische en de collagene vezels. Collageen wordt ingedeeld volgens type I t/m V.
Tropocollageen is het basismolecuul (triple helix) waaruit door polymerisatie de collageenfibrillen ontstaan. Deze fibrillen worden gevormd door synthese van peptiden aan de eindgroepen (NH_2 en COOH) van de polypeptide α-ketens. De fibrilstructuur wordt versterkt door de vorming van dwarsverbindingen (crosslinks).
Volgens de oude indeling bestaan de vezels uit: fibrine, opgebouwd uit fibrinogeen; elastine, opgebouwd uit het eiwit elastine; reticuline, netwerk opgebouwd uit tropocollageen en collageen, vezelproteïne opgebouwd uit de aminozuren glycine, proline, hydroxiproline, hydroxylysine.
(zie paragraaf 4.4)

5.2.4 Cellen

De concentratie van het aantal verschillende soorten cellen is afhankelijk van de functie van het type bindweefsel.

- **Fibroblasten.** Komen het meest voor.
  Functie:
  * Zeer plastisch: vervormen mee met krachtlijnen.
  * Mitosecapaciteit: snelle reproduktie.
  * Synthese en secretie: tropocollageen, tropoelastine, troporeticuline (vezelvorming). Glycosaminoglycanen en glycoproteïne (viscositeit van de matrix).

  Vorming tot: osteocyten, odontocyten, chondrocyten en fibrocyten.
- **Lipocyten.** In staat vet op te slaan.
  Functie:
  * lipogenese: synthese vetbestanddelen.
  * reserve: opslag van vetdruppeltjes in vacuole.
  * lipolyse: afgifte van vet (bloedvetspiegel).
- **Niet gedifferentieerde mesenchymcellen.**
  Ook genoemd primitieve reticulum cel, door Pischinger genoemd de fibrilloblast. Zijn toti-potent, kunnen zich differentiëren tot verschillende bindweefsel cellen.
  Functie:
  * Toti-potent: kunnen zich specialiseren tot vrijwel elke, in de situatie vereiste, cel.
- **Macrofagen en Histiocyten.** Opruimen van stoffen.
  Functie:
  * Fagocytose: chemotaxis, lysosomaal.
  * Synthese: hyaluronidase en interferon.
  * Herkenning antigenen: doorgeven informatie aan B en T lymfocyten.

- **Mastocyten.** Mestcellen, immunitair systeem.
  Functie: * Synthese: proteo-glycanen.
  * Secretie: immunitaire factoren, waaronder: heparine, histamine, serotonine, dopamine.
- **Plasmocyten.** Komen weinig voor, tenzij op plaatsen met contact met de buitenwereld en ontstoken gebieden.
  Functie: * Synthese en secretie: antilichamen (Ig's).
- **Leucocyten.** D.m.v. diapedese in bindweefsel.
  + **Granulocyten.** Bij ontstekingen of allergieën.
    Functie: * Fagocytose: van antigeen-antilichaam.
    * Opruiming van ontstekingsfactoren.
  + **Lymfocyten.** Afweerfunctie van twee soorten:
    * T-lymfocyt: cellulaire immuniteit.
    * B-lymfocyt: humorale immuniteit

5.3 Functionele indeling

Wat de functies betreft moeten wij tenminste vier groepen onderscheiden.

5.3.1 Losmazig bindweefsel

- Het embryonale mesenchym.
- Het reticulaire bindweefsel (darm, rode pulpa).
- Het lymfe weefsel.
- Het reticulo-endotheliale systeem (RES), het mononucleaire-fagocytensysteem (MPS) en het reticulo-histocytaire systeem (RHS).

5.3.2 Straf bindweefsel

- Ongeordend: slijmvliezen, sereuze huid, endocard, pia mater.
- Geordend: zenuw- en vaatschedes, de inhoud van de Haverse kanalen, synoviakapsel, periost, totale weefsel van de longperiferie, pezen, fasciae, ligamenten, aponeurosen, dura mater, sclera en stratum texticulare van de huid.

5.3.3 Speciaal bindweefsel

- Elastisch: enkele ligamenten.
- Reticulair: myeloïde en lymfoïde organen.
- Mucoïd: embryonaal.
- Vetweefsel: modificatie van losmazig bindweefsel.

5.3.4 Steunweefsel

- Het kraakbeen en de botten.

(zie paragraaf 4.6)

Het basisbioregulatiesysteem (BBRS) omvat voornamelijk het losmazige en het speciale bindweefsel en gedeeltelijk het straffe en het speciale bindweefsel. Deze vorm, het weke bindweefsel, omvat 60% van het totale menselijke weefsel. Hierin overwegen de cellen en de extracellulaire vloeistof, de vezelcomponenten zijn sterk gereduceerd.
In het steunweefsel speelt de mechanische functie een hoofdrol, terwijl in het basisbioregulatiesysteem de stofwisselingseigenschappen op de voorgrond treden. In de oude literatuur wordt de term losmazig bindweefsel als zetel voor het grondsysteem van Pischinger gehanteerd, om verwarring te voorkomen zullen we in deze thesis de term basisbioregulatiesysteem gebruiken.

Deze stofwisseling in het basisbioregulatiesysteem is van belang voor de vorming en instandhouding van de lichaamsvloeistoffen en de reiniging van het lymfesysteem.
Ten tweede worden bloed- en lymfevaten altijd door bindweefsel omgeven en vormt ook dit een wezenlijk deel van de stofwisseling.
Ten derde zijn bindweefselcellen in staat tot fagocytose en hamsterfunctie (opslag). Op grond van deze eigenschappen zijn zij betrokken bij de uitwisseling van voedings- en afvalstoffen in de intracellulaire stofwisseling.

Het enige weefsel dat moeilijk in te delen is, is dat van de cornea. Het is star weefsel, maar vaatvrij en rijkelijk van zenuwen voorzien.
In de kanalen van Havers en Volkmann bevinden zich de bloedvaten en de zenuwen. Het primaire beenmerg is mesenchym en dus losmazig, celrijk weefsel. Ook het pulpweefsel van de tanden en kiezen bevat gemodificeerde bindweefselcellen (odontoblasten). Ze zijn gevoelig voor veranderingen in de algemene orgaan-stofwisseling (bv. tijdens zwangerschap). Het behoort tot het BBRS.

5.4 Biochemie

De biochemische functies van het losmazig bindweefsel zijn als volgt samen te vatten:

a. Transmitterfunctie: bij de stofwisseling en vloeistofbewegingen tussen bloed en cellen.
b. Stofwisselingsfunctie: in het bijzonder de water-, zout- en voedingsstof fenhuishouding.
c. Hamsterfunctie: Speigerung of stockage, depôt.
d. Concentratieregeling: aandeel van het bindweefsel in de H^+ en OH^- isotonie (met name de collageenvezels).
e. Afweerfunctie: de eerste a-specifieke afweerreactie.
f. Kiemplaats en ordening: voor bijzondere cellen met specifieke taken bij de grond- en afweerfuncties van het organisme.

Het bindweefsel is dus niet alleen een (onder-)steunend middel,
- het voert stoffen toe en af
- verwerkt stoffen
- slaat stoffen op
- heeft een taak bij de verdediging.

5.4.1 Transmitterfunctie

De proteoglycanen vormen een moleculaire zeef. Dit is niet een mechanische maar een variabele zeef. De GAG's zijn in staat water te binden en ionen om te ruilen. (Na^+ en K^+ tegen Ca^{2+} en Mg^{2+}). Hiermee kan de grootte van de poriën in het bindweefsel geregeld worden.
De grootte van de poriën is van verschillende factoren afhankelijk:
- De concentratie opgeloste proteoglycanen
- Het moleculair gewicht
- De PH waarde
- De aanwezige electrolyten

De transmitterfunctie (het doorgeven van stoffen) wordt dus actief beïnvloed vanuit de toestand van de extracellulaire vloeistof, aangezien de variabele grootte van de poriën van de moleculaire zeef de doorlaatbaarheid bepaalt van het basisbioregulatiesysteem. (Eppinger, 1949)
(zie verder paragraaf 5.6.2)

5.4.2. Stofwisselingsfunctie

De stofwisselingsfunctie is afhankelijk van de transmitterfunctie en is daar nauw mee verweven. De stofwisselingsfuncties zijn nodig voor het handhaven van het leven op zich, dat wil zeggen het zuiver vegetatief bestaan zonder specialisatie.

a. De waterhuishouding

Glycosaminoglycanen kunnen water binden, wat nauw samenhangt met het electrolytengehalte (zie paragraaf 4.2.1). Een overmaat aan Natrium leidt tot waterretentie en een overmaat aan Kalium tot verlies aan water uit de extra-cellulaire vloeistof. Bovendien heeft een gebrek aan K^+ een storing van de nervale prikkeloverdracht tot gevolg. (zie paragraaf 5.5.4)

b. Het zuur-base-evenwicht

De zuurgraad en daarmee ook de weefselpotentiaal in het organisme worden door de fibroblasten gestuurd. Kellner heeft aangetoond, dat fibroblasten in staat zijn de PH waarde te normaliseren door zich te verminderen of te vermeerderen. Hetzelfde geldt ook voor de weefselpotentiaal. (zie paragraaf 5.5.3)
Dit houdt in dat het leven primair bepaald wordt door biofysische reacties en dat biochemische processen vanuit de weefselpotentiaal direct energetisch gestuurd worden. Hier vinden we de enorme belangrijke functie van de mesenchymale fibroblast. (Pischinger, 1975)

c. De zuurstofhuishouding

De uitwisseling van 0_2 en $C0_2$ in de weefels is een fysiologisch proces. Zo zal de zuurstofhuishouding geblokkeerd worden als de weefselvloeistof in het capillaire bloed warmer is dan de orgaancellen. Dit geldt ook voor de alveolen. Pas als de orgaancellen warmte kunnen afgeven kunnen zij 0_2 opnemen. Om dit verschil in warmte te creëren hebben de alveolen een eigen vetverbranding. Aan de andere kant hebben we te maken met de perifere arterioveneuze anastomosen, waarvan de opening en sluiting door veranderingen in de PH waarde lokaal in gang gezet worden. Verdere besturing vindt plaats door vegetatieve centra in het CZS. In eerste instantie is het echter een lokaal gebeuren. Zonder de eerste reacties staat het CZS buiten spel. (Bernhards & Bouman, 1988)

d. De electrolytenhuishouding

Twee functies kunnen we in deze onderscheiden.
Ten eerste zijn de electrolyten van belang voor de overdracht van prikkels

in het basisbioregulatiesysteem en ten tweede houden ze samen met de functie van de fibroblasten de zuurgraad op peil. Bij de electrolyten zien we een opmerkelijk verschijnsel als het organisme wordt blootgesteld aan ziektekiemen. Uit proeven blijkt dat gezonde personen in staat zijn 500.000 ziektekiemen van een vaccin geheel onschadelijk te maken, zonder hulpsystemen te gebruiken zoals de specifieke lymfatische afweer. (Pischinger, 1975)

Ook hier zien we een zuiver lokaal proces, zonder inmenging van centrale regulatiemechanismen. Deze reactie in het bindweefsel gaat gepaard met verandering in de electrolytenhuishouding zonder dat het totale systeem in actie komt. Het reactiepatroon loopt volgens de stressreacties van H. Selye. (Seyle, 1976)

1. Alarmfase
2. Shockfase
3. Tegenshockfase
4. Aanpassing, herstelfase

In het hoofdstuk 6 komen we hierop terug.

Als de grondregulatie in orde is lopen dus alle functies van dit systeem zonder de besturing van hoger gelegen hersenorganen tot op een bepaald niveau. Deze grens ligt bij ± 500.000 ziektekiemen van een vaccin. Bij chronische ziekten zien we dat deze grens naar beneden gaat. Het bindweefsel is dan niet meer in staat zelfstandig het probleem op te lossen en moet dan het specifieke immuunsysteem inschakelen. Daardoor is de economie in de levensprocessen uit evenwicht en moet de patiënt veel meer energie gebruiken om alle functies nog naar behoren uit te voeren.

5.4.3 Hamsterfunctie

De hamstering (speigcherung) is het in het cellichaam opnemen en ophopen van stofwisselings- en andere producten. Het is een fagocyterende functie die met name aan de macrofagen (histiocyten) toegeschreven kan worden, maar er zijn meerdere cellen die behoren tot het mononucleaire-fagocytensysteem (MPS) (zie paragraaf 4.5.4).

Daarnaast behoren ook de lipocyten tot de zogenaamde hamstercellen, in hun opslag van onder meer vet en vitamine A. Tevens kent het bindweefsel als totaal systeem (cellen, grondsubstantie en extra-cellulaire vloeistof) ook een hamsterfunctie (zie hoofdstuk 7).

5.4.4 Concentratieregeling

In feite spreken we hier over het reguleren van de zuurgraad (H^+ en OH^-) en dus over het handhaven van de pH. Het bindweefsel, met name de fibroblasten, zijn in staat de pH van het celmilieu te reguleren (zie paragraaf 5.5.3).

Goed beschouwt zegt de zuurgraad iets over de concentratie aan positieve waterstofionen (H^+, 'naakte protonen'); regulering van de zuurgraad geschiedt door negatief geladen ionen (OH^-, HCO_3^-, etc). De pH heeft dus te maken met lading, met potentiaalverschillen.
Ook bij het begrip concentratie handeld het in feite om een electrochemisch potentiaalverschil, gekoppeld aan electrolyten.
Zoals we zullen zien is het handhaven en reguleren van de potentiaal één van de belangrijkste functies van het basisbioregulatiesysteem (zie paragraaf 5.5.3 en 7.1.2).

5.4.5 Afweerfunctie

In het basisbioregulatiesysteem vindt de eerste a-specifieke afweerreactie plaats. Zoals we hebben gezien bij de bespreking van de cellen in het bindweefsel (paragraaf 4.5), zijn met name de macrofagen en de mastocyten verantwoordelijk voor de eerste reactie op een agens.
Het maakt voor het basisbioregulatiesysteem niets uit welke prikkel wordt toegediend. Of het nu een bacterie, chemisch medicijn, virus of zwaar metaal is, de reactie is altijd hetzelfde: a-specifiek.

In paragraaf 5.7 hebben we reeds gesproken over de afweer- en ontstekingsreacties als cellulaire functie van het bindweefsel. In hoofdstuk 6 wordt hier nader op in gegaan en in paragraaf 7.1.1 wordt nader ingegaan op de eerste a-specifieke afweerreactie.

5.4.6 Kiemplaats en ordening

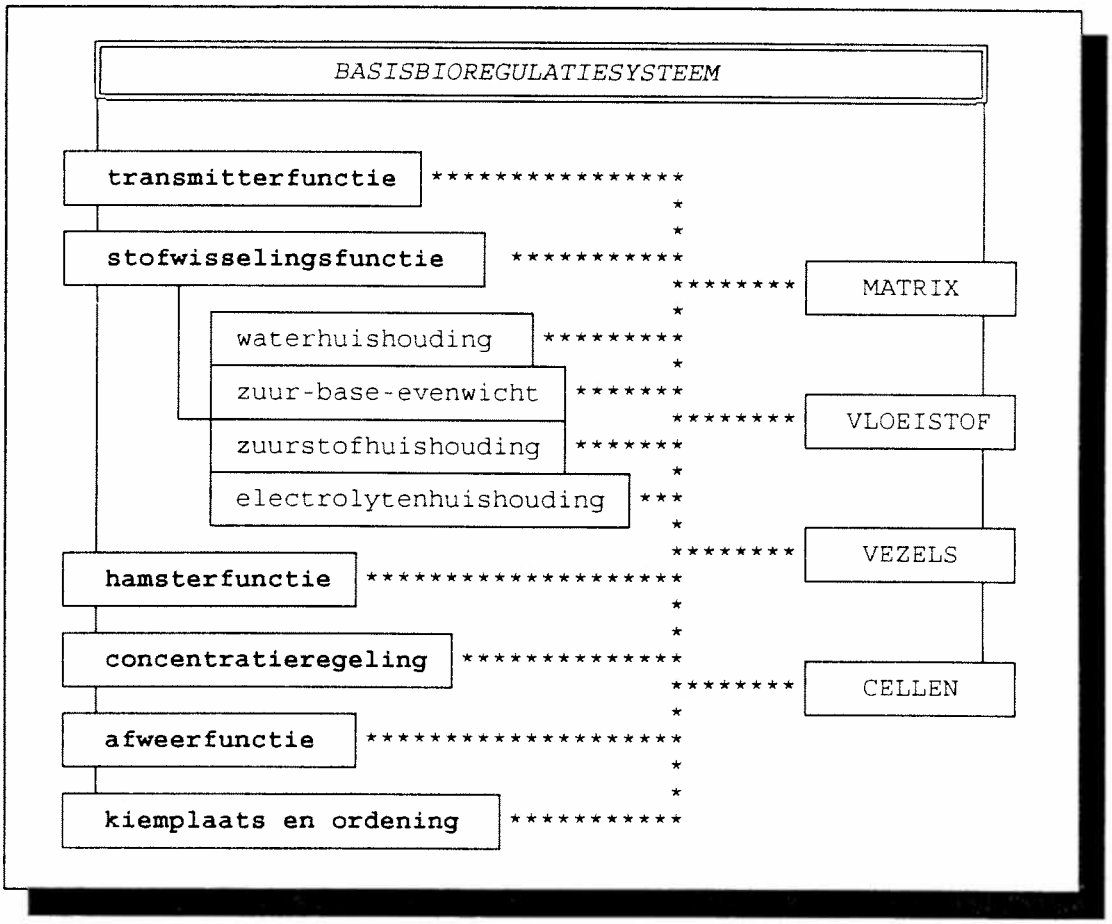
Het basisbioregulatiesysteem is een kiemplaats voor 'nieuwe' cellen. De primaire fibroblast kan zich, afhankelijk van de omstandigheden, omvormen tot fibrocyt, chondrocyt, odontoblast en osteocyt. De primitieve reticulumcel is, evenals de haemopoëtische stamcel, pluripotent en kan zich aanpassen aan de situatie.

Uit een eenvoudig experiment blijkt het ordeningsprincipe. Zo groeien embryonale epitheelcellen grenzeloos en ongebreideld in een voedingscul-

tuur, maar als men mesenchymcellen toevoegt aan deze mengelmoes van cellen, dan rangschikken de epitheelcellen zich en wordt een basaalmembraam gevormd en het groeiproces wordt in goede banen geleid. Hiertoe wordt door de mesenchymcellen de inducerende factor Activin afgegeven (zie paragraaf 3.5.2).

5.4.7 Totale functie

Bij aantasting van het losmazige bindweefsel (BBRS) wordt de voeding van de cel bedreigd, maar eveneens de afvoer van verbrandingsstoffen (metabolieten), terwijl het organisme of dat gedeelte waar het colloïde bindweefsel fysicochemisch tekort schiet, overgeleverd is aan ziektekiemen zonder zich daartegen te kunnen verweren.



Overzicht van de biochemische functies van het basisbioregulatiesysteem in relatie tot de bindweefselcomponenten van het systeem.

Het zwaartepunt van het BBRS ligt op de celfunctie van
- het zachte interstitiële bindweefsel,
- het lymfatische weefsel,
- het lymforeticulaire weefsel,
- het fijn-fibrillaire bindweefsel van de tunica propria van veel slijmvliezen.

Uit het bovenstaande blijkt dat de parenchymcel weliswaar autonoom is (Virchow), maar dat hij voor zijn bestaan volledig afhankelijk is van het bindweefsel. Immers, de arteriële voeding vindt door middel van anastosmosen plaats vanuit het bindweefsel, terwijl de afvoer van het veneuze bloed analoog weer in de venen, gelegen in het bindweefsel, terug stroomt (zie paragraaf 5.6.3).

Ook al is de parenchymcel autonoom in de homeostase van het organisme, toch heeft hij het bio-cybernetisch contact nodig. Zoals wij later zullen zien eindigen ook de zenuwvezels in het bindweefsel en vindt van daar uit via chemische weg de prikkeling van de parenchymcel plaats.

Door deze factoren vormt het bindweefsel de basis voor het bestaan van de parenchymcel, vandaar de benaming basisbioregulatiesysteem (systeem van de grondregulatie).

Is de parenchymcel door een ziekteproces belast, dan leidt dit, gezien de afvoer van de cel met pathogene noxen, mede tot belasting van het bindweefsel. De in het bindweefsel opgenomen fagocyten, geprikkeld door T-helpercellen zullen voor het onschadelijk maken van deze noxen zorg moeten dragen.

Het reticulo-endotheliaal systeem (RES) is een term voor het functionele systeem van biologisch actieve reticulum- en endotheelcellen. Zij komen vooral voor in:
- het beenmerg,
- de milt (pulpa lienalis rubra),
- de lymfeklieren,
- de tonsillenring van Waldeyer (palatina, pharyngeus, linguinalis, tubaria en tussenliggend submuceus lymfeweefsel),
- de lever (Kuppfer-cellen, Ito-cellen en Pit-cellen),
- de macrofagen in het losmazig bindweefsel.

Het RES heeft een fagocyterend vermogen, en zorgt voor hamstering en productie van antistoffen. Het RES is op te vatten als de zetel van het immunologisch apparaat. Het reguleert onder normale omstandigheden ook de samenstelling van het bloed en de uitgroei en differentiatie van jong mesenchym.

Pischinger sprak in dit verband ook van een reticulo-histocytair systeem (RHS), waarmee hij de hamsterfunctie van de cellen van het bindweefsel bedoelde. Deze hamsterfunctie is niet beperkt tot het opslaan van voedingsstoffen of chemische energie, zoals in de lipocyten, maar ook antigenen, pigment en lichaamsvreemde partikels worden gehamsterd. De hamstercellen in de lymfeknopen zijn geen endotheelcellen, maar reticulumcellen en daarnaast hamesteren ook de macrofagen. Daarom sprak Pischinger van een RHS in plaats van een RES.

Gezien het feit dat het RHS ook niet alleen een histocytaire functie beslaat, maar ook een imuun-biologische prestatie (fagocytosen en APC) isd ook de term RHS niet juist. Tegenwoordig spreekt men daarom van een mononucleair fagocytensysteem (MPS), waarbij de cellen allen afkomstig zijn van de mesodermale (haemopoëtische) stamcellen (zie paragraaf 4.5.4).

Ook het vetweefsel behoort tot het losmazige bindweefsel. Een pathologie van dit vetweefsel kan dus eveneens een oorzaak zijn van problemen in het gehele BBRS. Een slechte lipoidstofwisseling, een latente hyperthyreoidie of een slechte opname van de neutrale vetten door het myocard, kunnen, als voorbeeld, het gehele BBRS in de problemen brengen.

Samengevat spelen vele levensfuncties zich af in het losmazig bindweefsel. Door de celfuncties van dit bindweefsel wordt niet alleen de functiemogelijkheid van de parenchymcel optimaal geregeld, maar wordt tevens de parenchymcel verbonden met het gehele organisme. Het grootste deel van de bio-cybernetica (besturing) en de homeostase vindt plaats in en door het BBRS, alsmede de afweer van het lichaam tegen vreemde noxen.

5.5 Organisatie van het losmazig bindweefsel

Wat betreft de structuren van het losmazig bindweefsel kunnen deze op verschillende wijze belicht worden. Op grond van functionaliteit met betrekking tot de functies van het basisbioregulatiesysteem zullen we een aantal van deze organisatiestructuren nader bekijken.

5.5.1 Ontwikkeling

Het embryonale mesenchym bestaat uit celrijk, losmazig bindweefsel. Alle andere tussenweefsels zijn hiervan afgeleid.
In het embryonale mesenchym is de vezelfunctie afwezig. Het weefsel is daarbij vooral van belang als intermediair tussen de epitheliale orgaanontwikkelingen. Deze rol wordt al vervuld op het moment dat de zenuwen en de capillairen nog niet gevormd zijn.
Chronologische ontwikkeling toont aan dat de capillairen, net als alle bloedvaten en het bloed, een produkt van het mesenchym zijn en dat de functies van de capillairen in eerste instantie gericht zijn op het bindweefsel en pas in tweede instantie op de orgaancellen (zie hoofdstuk 3).

De intermediaire functie van het mesenchym blijkt reeds uit de verschillende afkomst van intra-embryonaal mesoderm, uit ectoderm en van extra-embryonaal mesoderm, uit het ectoderm (zie paragraaf 5.1 en 5.2).
Op grond van de fylogenese van het mesoderm zien we de rol van het mesoderm reeds in het gastrulastadium optreden. De interactie van de cel met naburige cellen en de inductie van de mesodermale cellen zijn voorwaarde voor de groei en differentiatie van de verschillende parenchymcellen (zie paragraaf 3.5.1 en 3.5.2).

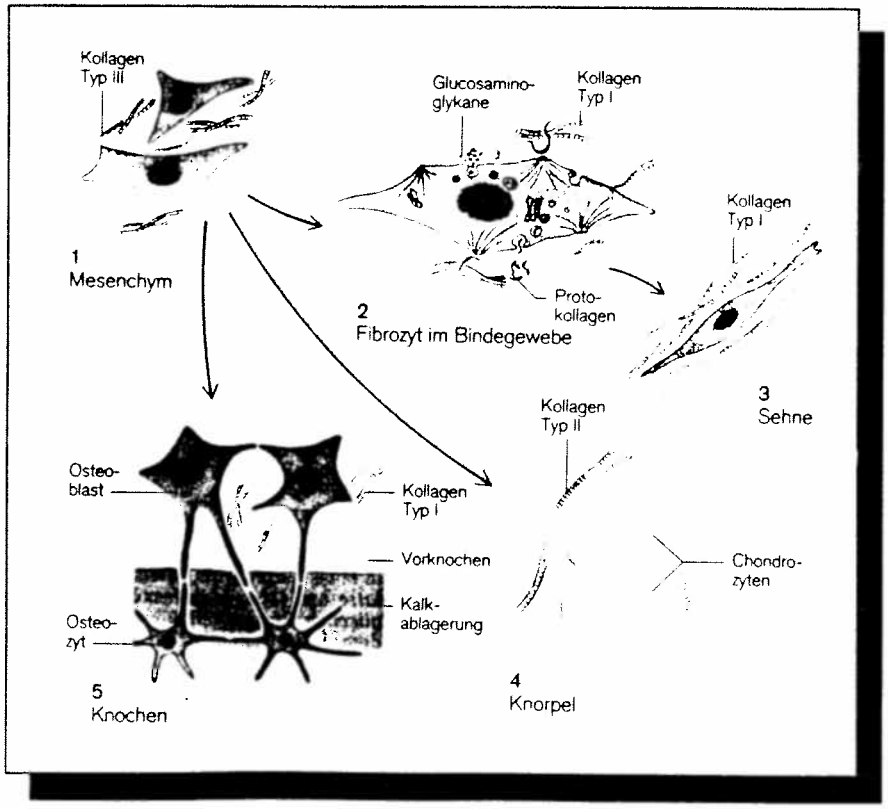
5.5.2 Genetische samenhang

De eerste celdifferentiaties in het mesenchym zijn die van de reticulaire cellen. Met het oog op de karakteristiek van de kernen (basofiel) spreekt men van histoïde reticulumcellen (primair mesenchym) en van lymfoïde reticulumcellen.

In een celcultuur ontstaan bij overbelasting (veroudering, ionenonttrekking, etc) grote, vrij ronde cellen, die overeenkomen met monocyten, resp. histiocyten. Omgekeerd kunnen van bloed-monocyten en andere monokaryocyten weer fibroblasten worden gemaakt. (Pischinger, 1969)
Vele bindweefselcellen zijn dus pluripotent en hun functie ligt niet vast volgens een genetisch bepaalde formule.

Het genoom van eukaryoten bevat informatie voor vele differentiatievormen van cellen. In elke cel is echter een deel van het genoom actief. De voortzetting van de organisatie is een ontwikkeling van een genfamilie door genduplicatie. Van de oergenen van een cel worden door verdubbeling inactieve copiën gemaakt, waaruit door mutatie en selectie de zinvolle varianten ontstaan. Deze selectie ontstaat door het regulatorgen, welke transcriptiefactoren codeert, die zich aan het DNA binden. De activiteit van de transcriptiefactoren is van specifieke hormonen en inductie-factoren afhankelijk, die op hun beurt weer afgeleid zijn van metabolieten en chemische factoren (zie paragraaf 3.6.3). (Drews, 1993)

In het bindweefsel differentiëren de mesenchymcellen tot fibrocyten. Zij synthetiseren procollageen en glycosaminoglycanen die in de extracellulaire ruimte afgezet worden. Hierdoor ontstaat de structuur van het bindweefsel. In pezen domineren de collageenfibrillen, in kraakbeen bouwen de chondroblasten collageen met een hyaline grondsubstantie op en in botweefsel veranderen de osteoblasten de structuur van de grondsubstantie door middel van kalkzouten (zie paragraaf 4.5).



Celdifferentiatie in het bindweefsel. Uit de mesenchymcel (1) kan ontstaan de fibrocyt (synthese proteoglycanen en collageen (3), de chondrocyten (4) en de osteoblasten en osteocyten(5). (Drews, 1993, pag 199)

5.5.3 Regulatorische functies

De eerste nauwkeurige en goed geargumenteerde studies over de regulatoire capaciteiten van de fibriloblasten zijn van G. Kellner. Hij ging daarbij uit van Pischingers waarnemingen inzake de ontbinding van bloed-leucocyten (leucolyse).
Pischinger spreekt daarbij over een cellulaire regulatie, die zich direct tussen de cel en het aangrenzende milieu afspeelt en die een a-specifiek karakter heeft. (Pischinger, 1983)

Kellner gebruikte bij zijn experimenten menselijke fibriloblast-culturen (de ongedifferentieerde mesenchymcellen) als model voor de processen en verhoudingen in ongedifferentieerd bindweefsel (mesenchym).
De opstelling was als volgt:
in elk kweekbuisje werden 600.000 cellen van een uniforme fibriloblasten-stam gedaan en bebroed. Tien buisjes vormden één onderzoeksgroep. De groepen verschilden onderling alleen in de samenstelling van het kweek-medium.

Groep A: M 199 (kweekcultuur) + 2% menselijk serum;
Groep B: M 199 + 20% menselijk serum;
Groep C: 40% menselijke tumorascitesvloeistof + 4% kippen-embryo-extract + 5% Gey'aanse zoutoplossing.

Na 24, respectievelijk 48 uur werd het aantal cellen opnieuw bepaald. Het resultaat blijkt uit de navolgende tabel:

	UREN	GROEP A	GROEP B	GROEP C
I	0	600.000	600.000	600.000
II	24	670.000	400.000	460.000
III	48	870.000	500.000	990.000

In groep A is het aantal cellen continu gestegen. In groep B daalde het aantal eerst met 200.000, om daarna weer te stijgen. Het oorspronkelijke aantal van 600.000 wordt echter nog niet bereikt. In groep C daalt het aantal cellen in eerste instantie iets minder dan in groep B, namelijk met 140.000. Daarna stijgt het aanzienlijk tot 1.000.000. (Kellner, 1978)

Dit verschijnsel kan niet anders geïnterpreteerd worden dan dat in groep C tijdens de eerste 24 uur cellen kapot gegaan zijn. In de volgende 24 uur steeg het aantal cellen weer. In groep B werd het oorspronkelijke aantal

weliswaar nog niet bereikt, in groep C werd het echter royaal overtroffen. Dit leidt onvermijdelijk tot de conclusie dat door de cytolyse stoffen in het voedingsmedium komen die de groeiremmende factoren tegenwerken, dan wel het milieu neutraliseren.
In groep B was dat slechts tot op zekere hoogte mogelijk, terwijl in C de uitwerking van de cytolyse dusdanig sterk was dat het aantal cellen in de laatste 24 uur dat in A (zonder cytolyse) verre overtrof.

Uit het experiment van Kellner blijkt dat aangetaste, maar nog niet gedegenereerde cellen in een niet-passend milieu klaarblijkelijk ontbinden, en dat door hun stoffen levensomstandigheden onstaan die een verdere toename van cellen mogelijk maakt.

Kellner heeft deze conclusie met andere experimenten nog verder onderbouwd. Het aantal fibriloblasten in de kweekbuisjes werd, evenals de andere experimentele omstandigheden, gelijk gehouden. De enige uitzondering was de zuurgraad. Met het oog op de pH van het menselijk lichaamsvocht (7,4) koos Kenner voor 4 experimenteergroepen met pH 8,5; 7,5; 6,5 en 6,0.
Na 48 uur was de pH als volgt veranderd:

- van 8,5 naar 7,5;
- van 7,5 naar 7,4;
- van 6,5 naar 7,1 en
- van 6,0 naar 6,9.

Tegelijkertijd waren ook de aantallen cellen veranderd. (Kellner, 1978)

Hieruit blijkt duidelijk dat fibriloblasten in staat zijn compensatorisch in te grijpen in hun milieu. Behalve uit het ionenpotentiaal (pH) blijkt dat uit het oxydoreductieve potentiaal (redoxpotentiaal), zoals dat gemeten kan worden met een platina-electrode (in tegenstelling tot een kalomelectrode).

De resultaten van talrijke andere experimenten vat Kellner als volgt samen:
In een voedingsmedium met een voltage van +280 mV vermeerderen fibriloblasten zich niet, maar sterven ook niet af. Het potentiaal blijft gedurende de 48 uur van het experiment constant. Bij een beginspanning van +240 mV begint daarentegen meteen een celvermeerdering. De toename nadert a-symptotisch een eindwaarde. Het voltage bedraagt dan, net als in het voorgaande experiment, +280 mV. Bij een beginspanning van +200 mV doet zich een vermindering van het aantal cellen voor. Deze wordt gevolgd door een celproliferatie. In een voedingsmedium met een voltage van +160 mV of minder blijven de fibriloblasten niet in leven.
Dat ook daarmee een regulatorisch effect wordt bereikt blijkt uit het volgende: als men in dit, zogezegd 'voorgecorrigeerde' voedingsmedium nieuwe cellen implanteert, dan kan in eerste instantie nog een lichte celafbraak optreden, maar onstaat al snel celproliferatie. Het milieu, dat in

zijn oorspronkelijke samenstelling de cellen doodt, krijgt door de stoffen van de uiteengevallen cellen (lysis, let wel: niet gedegenereerde) weer de constitutie die nodig is voor celvermeerdering (gerichte celinplantatie). (Kellner et al, 1984)

Deze resultaten verdienen enige nadruk. Zij tonen het belang van de bio-electrische factoren bij de instandhouding en het verloop van het leven. Verder bewijzen ze een tot dan onbekend vermogen van de cellen, met name van de fibriloblasten: naast de bekende stofwisselingsfuncties kunnen ze het milieu aanpassen aan de behoefte van de cellen. Dat gebeurt dan met behulp van stoffen die vrijkomen bij het uiteenvallen van cellen. Deze functie komt ten principale tot uiting in de waterstofionen-concentratie (pH) en in het oxydoreductieve potentiaal (redoxpotentiaal).

Opmerkelijk is het feit, dat het begin van de celverdeling al plaats vindt als reactie op een bepaalde belasting van de cellen door de milieuomstandigheden. In het bovenstaande experiment was dat een kleine afwijking van het adequate bio-electrische potentiaal. Hoe de fibriloblasten dergelijke nivellerende functies kunnen uitoefenen is onderwerp van nader onderzoek geweest.

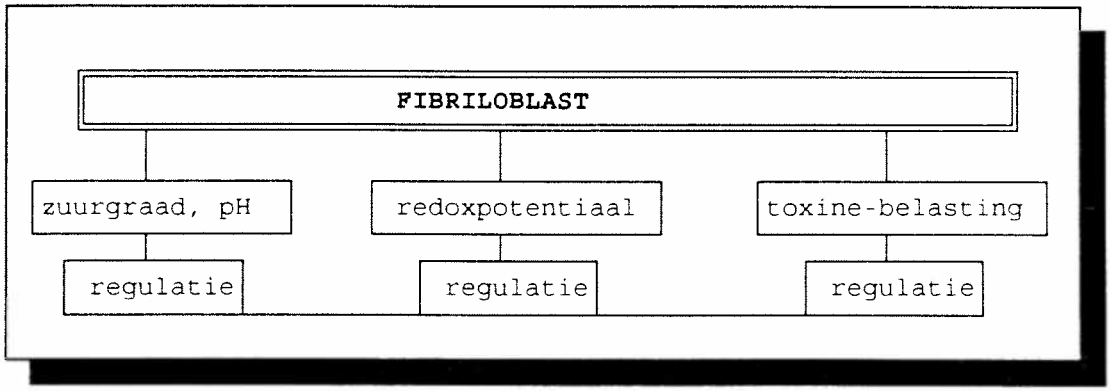
Met dit doel hebben Pischinger en Brom goed groeiende fibriloblast-culturen (in flessen) in een bedreigende situatie gebracht. Dat deden ze door het cultuurmedium te verwijderen door middel van grondig, achtvoudig spoelen met een Ringer-oplossing (isotone zoutoplossing met 0,65% NaCl, 0.014% KCl, 0.012% $CaCl_2$, 0.02% $NaHCO_3$ en 0.001% NaH_2PO_4).
De fibriloblasten werden daarna 4 dagen met rust gelaten, in de verwachting dat de cellen uiteen zouden vallen. Tot aller verrassing leefden de cellen verder, weliswaar zonder deling. Het uiteenvallen van de cellen bleek zonder verdere hulpmiddelen niet waarneembaar. Toch merkte men veranderingen bij zowel de cellen als bij de Ringer-oplossing: de cellen werden slanker, in de Ringer-oplossing kwamen met het verstrijken van de proeftijd meer fluorescerende stoffen. Tenslotte werden de cellen, die men voor dat doel op object-glaasjes liet groeien, zowel licht- als electronen-microscopisch onderzocht. De Ringer-oplossing werd na afloop van het experiment onderzocht in een UV-spectograaf.

De cellen verloren in toenemende mate aan massa. Ook de kernstructuur veranderde: er onstonden meer chromatine-lichaampjes. Verder is het celoppervlak bezet met basofiele druppeltjes.
De Ringer-oplossing blijkt na het kweekexperiment, in vergelijking met de oorspronkelijke oplossing, een specifieke kleurband in UV-licht te hebben; en wel tussen 2600 en 2700 Å. De betreffende stoffen laten zich in gedroogde toestand met zuivere ethanol extraheren. De oplossing bezit het vermogen Jodium te binden en bezit een karakteristiek potentiaal ten

opzichte van de platina-electrode. Het zijn stoffen waarmee men tot op dat moment geen rekening hield. (pischinger, 1975)

Er kan nu geen twijfel meer over bestaan dat de fibriloblasten niet alleen via de differentiatie van bijzondere celvormen, maar ook direct op de omgeving kunnen inwerken. Zij produceren bij belasting door het milieu - bijvoorbeeld bij het verdwijnen van organische voedings- en werkstoffen in een cultuurmilieu - cytoplasmadruppeltjes. Dit wordt wellicht bepaald door veranderde omstandigheden op de grensvlakken. De gesequesteerde druppeltjes brengen stoffen uit levende cellen in het milieu dusdanig, dat de cellen - tenminste gedurende het experiment - in leven kunnen blijven. Alle experimenten en waarnemingen tonen met overeenkomstige resultaten aan dat cellen in wisselwerking staan met hun omgeving. Het gaat hierbij om het primaire regulatie-systeem van zowel de afzonderlijke cel als van het hogere organisme.

Kellner vat de resultaten van alle celexperimenten als volgt samen: in het experiment onthult de correctie van de voedingsoplossing (pH en bio-electrisch potentiaal) de analoog verlopende reguleringsprocessen. Fysiologisch is een cytolyse in het organisme alleen aantoonbaar bij bloed-leucocyten.
In het weefsel betekent dit al een necrose. Hier wordt het reguleringspro-ces gevormd door de sequestratie van levende cellen.
(Pischinger, 1983)



Overzicht van de functies van de fibriloblast, zoals aangetoond in de expirimenten van Kellner en Pischinger. Later heeft Pischinger dezelfde functies aangetoond bij expirimenten met fibroblasten.

Samenvattend blijkt dat afwijkingen in de 'normale' milieu-samenstelling - of het nu om pH, om electrochemisch of oxydoreductief potentiaal of om de inwerking van toxinen gaat - steeds dezelfde reactie bij de cellen oproepen. Het reguleringsprincipe in het cel-milieu-systeem toont het

streven om harmonische betrekkingen te creëren tussen cel en extra-cellulaire vloeistof aan. Pischinger heeft in latere expirimenten fibroblasten gebruikt en toonde daarmee dezelfde regulatoire functies aan. (Pischinger, 1983) Ook andere onderzoekers hebben met soortgelijke expirimenten de regulatie-functies betreffende zuurgraad, redoxpotentiaal en toxinebelasting aangetoond (Heim, 1984; van Wijk et al, 1990; Lamers, 1988; Junker, 1985)

Deze waarnemingen leren verder nog dat Virchow met zijn stellingen inzake de cellulaire pathologie het ongetwijfeld belangrijke inzicht verworven heeft dat de cel in het middelpunt van de pathologische en natuurlijk ook van de gewone levensloop staat. Maar deze stellingen hebben later echter tot misverstanden geleid, doordat de cel al te eenzijdig, dat wil zeggen: op zichzelf, werd bekeken.
Het begrip cel is goed beschouwd slechts een morfologische abstractie. Biologisch gezien kan de cel niet zonder zijn levensmilieu worden bekeken. Dit levensmilieu wordt in het model van de celcultuur gevormd door het cultuurmedium. In vivo is het de extra-cellulaire vloeistof die overal in het bindweefsel de cellen omgeeft, het overvloedigst in het weke c.q. celrijke grondweefsel (losmazig bindweefsel). Er moet daarom over een 'celmilieusysteem' gesproken worden. In de zuiverste, om zo te zeggen modelmatige, vorm is het in het vroeg-embryonale mesenchym aanwezig (zie hoofdstuk 3). De verschillende fibrillen onstaan pas later; de invloed van fibroblasten op de vorming van de fibrillen wordt besproken in hoofdstuk 7. Allereerst besteden we aandacht aan de extra-cellulaire vloeistof, omdat zonder haar geen enkele cel haar taken kan vervullen.

5.6 Componenten van het BBRS

Het basisbioregulatiesysteem omvat meer dan de bindweefselcomponent, waarover tot nu toe gesproken is. In paragraaf 5.1 en 5.4.7 werd reeds melding gemaakt van het vegetatieve zenuwstelsel en de bloedvaten als onderdelen van het grondsysteem.
De verschillende componenten van het basisbioregulatiesysteem zijn de volgende:

5.6.1 Losmazig bindweefsel

Zoals reeds beschreven in hoofdstuk 4 bestaat het (losmazig) bindweefsel uit cellen, weefselvloeistof, grondsubstantie en vezels.

a. Cellen
Zoals besproken zijn dit de ongedifferentieerde mesenchymcellen en hun differentiëringsvormen zoals fibroblasten, macrofagen, mastocyten, lymfocyten, lipocyten en plasmocyten. Hun functie is zowel specifiek als a-specifiek. Het eerste voornamelijk voor wat betreft de grondregulaties en de algemene afweer, het laatste in immuunbiologisch opzicht.

b. Weefselvloeistof
Het is bekend dat de morfologie en de theoretische fysiologie de extra-cellulaire vloeistof slechts zijdelings behandelen. De klinische fysiologie daarentegen houdt zich uitvoerig met haar bezig. Vooral Schade heeft er aandacht aan besteed, met zijn onderzoek naar de colloïde en fysico-chemie, inclusief de betrekkingen tussen deze vloeistof en de capillaire permeabiliteit.

In zijn voetspoor volgt Eppinger, die zich vooral interesseerde voor het zogenaamde interstitium: een klassiek voorbeeld van het losmazige bindweefsel, zij het met een relatief hoog vezelgehalte. In tegenstelling tot de morfologie behandelt hij niet zozeer de afzonderlijke vormelementen, als wel 'het zo belangrijke poriën- en spletensysteem' dat 'onder normale omstandigheden, vooral binnen de grote parenchymorganen, moeilijk te herkennen' is. Pas bij een pathologische opeenhoping van vloeistof treedt het naar voren. (Eppinger, 1949)

Het interstitium is de zetel van de zogenaamde extra-cellulaire vloeistof.
De samenstelling is qua ionen en oplosbare stoffen nagenoeg gelijk aan

die van bloedplasma. De weefselvloeistof is colloïdaal gebonden aan de matrix van het bindweefsel (glycosaminoglycanen en glycoproteïnen).
Eppinger heeft er als eerste op gewezen dat er humorale stoffen in serum en in de extracellulaire vloeistof bestaan, die een belangrijke regulerende werking hebben. Hij zag hierbij een relatie tussen deze stoffen en de functies van het vegetatieve zenuwstelsel.

Pischinger ontdekte dat deze stoffen ontstonden uit de leucocyten en ook uit de fibroblasten. Hij noemde de werkzame factor 'de factor M': actieve geconjugeerde onverzadigde vetzuren.
Subcutane injectie met de factor M gaf een significante toename van de monocyten in het bloed en tegelijkertijd een verhoging van de lysis (uiteenvallen) van de lymfocyten.
In 1961 publiceerde Pischinger zijn studies over dit 'naaldeprikfenomeen'. Hij toonde aan dat bij de geringste plaatselijke irritatie van het BBRS (op welke plaats dan ook) het totale regulatiesysteem in het lichaam meedeed. Objectiveerbaar zijn na subcutane injectie met de factor M de volgende veranderingen vastgesteld aan de hand van verschillende parameters:

1. het differentiële bloedbeeld (monocyten ↑).
2. het leucocytenaantal ↓ (leucolyse ↑).
3. verandering van de jodiumbindingswaarde.
4. de polarisatie-electrische eigenschappen (hand-hand-meting)
5. de zuurstofutilisatie in de periferie gemeten.

(Pischinger, 1975)

De drie-voudig geconjugeerde onverzadigde vetzuren (factor M) activeren de a-specifieke afweerreactie. Deze stoffen kunnen volgens Perger (1956) als lichaamseigen hunorale anti-shock-substantie aangeduid worden. Zij zorgen voor de ompoling binnen de a-specifieke afweerreactie van de shock-fase naar de tegenshockfase (zie paragraaf 6.3.2 en 7.1.2).

Pischinger ontdekte ook een factor L die door de fibroblasten geproduceert wordt. Deze factor initiëert de lymfocyten om een beschadigd gebied te infiltreren.

Deze onderzoekingen leren dus zonder meer, dat aan de totaliteitsfunctie van het lichaam een eigen systeem ten grondslag ligt: het BBRS. Dat systeem is èn overal aanwezig èn reageert steeds als eenheid (metafysisch en metapsychisch).

Hiermee komen we ook op een causale behandeling van vegetatieve storingen (gepaard gaande met medisch-onbehandelbare pijn). Het is die (a-specifieke) therapie die aangrijpt op het BBRS.
Het is inmiddels ook wel duidelijk dat de meeste natuurgeneeskundige methoden hun werking ontplooien via het basisbioregulatiesysteem.

De extra-cellulaire vloeistof (15-18 liter) werd door Eppinger 'het innerlijke circulatiesysteem' genoemd. De term circulatie is in dit geval misleidend, er vindt evenwel een ononderbroken uitwisseling plaats. (Panta Rhei: alles wat leeft is steeds in beweging). Door haar bio-electrische eigenschappen staat de extra-cellulaire vloeistof in wisselwerking met de cellen van het interstitium, maar ook met de parenchymcellen. Als transportmedium voor de innerlijke circulatie is het bindweefsel qua vorm en qua fysiologie de bedding voor de humorale functies.

De effecten van de uitwisseling tussen het BBRS en het bloed kunnen door de arterio-veneuze-anastosmosen gestuurd worden.
De hoog onverzadigde vetzuren in de extra-cellulaire vloeistof zijn sterk gevoelig voor de redoxpotentiaal. Samen met de glycosaminoglycanen zijn zij verantwoordelijk voor de permeabiliteit van membranen en vaatwanden.

De vochtsamenstelling van het weefselwater is analoog aan het zeewater, alleen de calciumcomponent is anders. De hoeveelheid calcium wordt gestuurd buiten de grondregulatie om, door de bijschildklieren. Calcium heeft vele verschillende functies in het lichaam, zowel intra- als extracellulair. Met betrekking tot het basisbioregulatiesysteem is de opvallendste functie dat calcium nodig is voor de omzetting van SOL-toestand naar GEL-toestand in het bindweefsel.

Calcium komt fylogenetisch gezien pas bij gewervelde dieren voor en is nodig voor de opbouw van het skeletsysteem en de functie van de spieren. Bij de gewervelde dieren zien we ook het lymfatische systeem ontstaan, dat de specifieke afweer huisvest. Het basisbioregulatiesysteem is dus feitelijk het oudste communicatiesysteem tussen de cellen, met een eigen afweersysteem. (Drews, 1993; Lamers, 1988; Alberts et al, 1989)

De extra-cellulaire vloeistof is een zeer oud systeem wat reeds een eigen specifieke functie heeft. Water kan zich (bio-electrisch) ordenen en dit blijkt belangrijk te zijn voor de berichtgeving in het BBRS, welke buiten het zenuwstelsel om gaat. De informatie wordt door gespeeld via de proteoglycanen, de factor M en electrolyten (zie hoofdstuk 6).

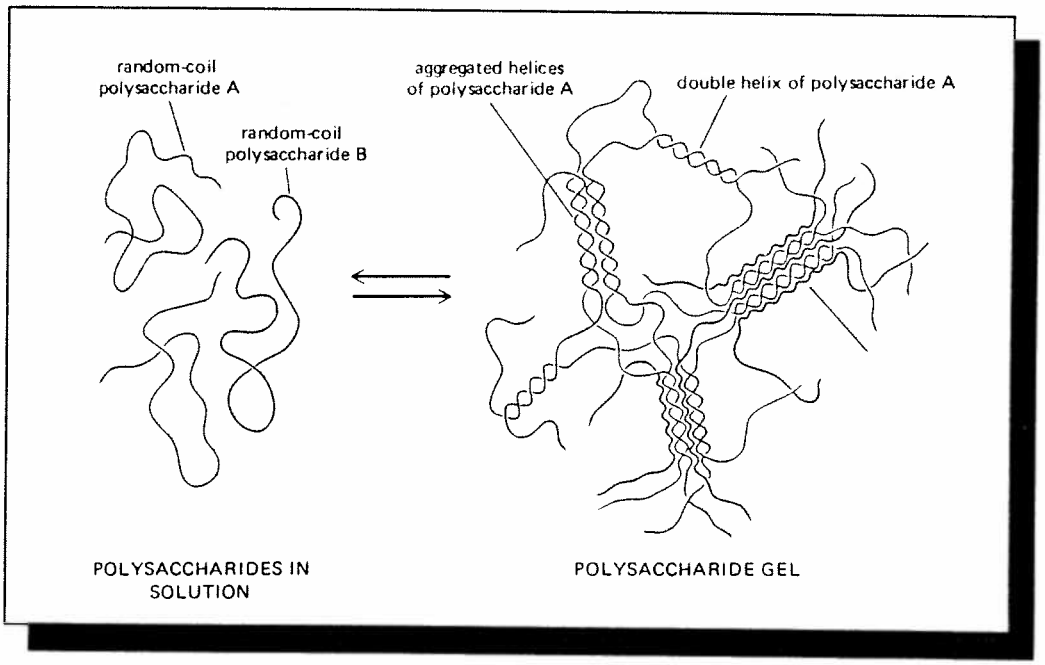
c. Grondsubstantie

In paragraaf 4.2 is de samenstelling van de grondsubstantie uit glycosaminoglycanen en glycoproteïnen reeds besproken. Daarbij kwam het belang van de negatieve ladingsgroep van de GAG's naar voren. De proteoglycanen zijn samengesteld uit glycosaminoglycanen verbonden aan een proteïneketen. Watermoleculen rangschikken zich als watermantel rond de GAG's.

Proteoglycanen hebben de potentie voor een bijna grenzeloze heterogeniteit. Zij kunnen varieren in de eiwitcomponent, molecuulgrootte en het aantal en de typen van glycosaminoglycanen per molecule. (Alberts et al, 1989)

Gezien deze heterogeniteit is het onlogisch te veronderstellen dat hun functie is gelimiteerd tot het vormen van een gehydrateerde ruimte rond en tussen cellen. Proteoglycanen vormen gels van verschillende poriëngrootte en functioneren derhalve als moleculaire zeef voor transport in het bindweefsel (zie paragraaf 5.4.1).

Van sommige polysacchariden (de GAG's uit de proteoglycanen) is bekend dat zij zich organiseren in helix-achtige of lint-achtige structuren. Twee verschillende polysacchariden kunnen een verbinding (junction) aangaan en de matrix in gel-vorm veranderen, wanneer de verbinding loslaat veranderd de matrix in een sol-vorm. (Alberts et al, 1989)



Verschillende ordeningsstructuren van de polysacchariden (uit de proteoglycanen) in een SOL-toestand en een GEL-toestand. De binding wordt gemaakt op een zogenaamde junction-region. (Alberts et al, 1989, pag 809)

Prof. Heine (1985) heeft, bij alle chronische ziekten en ook bij alle tumoren, gezien dat er veranderingen optreden in het patroon van de proteoglycanen. Deze veranderingen lopen meestal parallel met veranderde en niet reguleerbare redoxpotentialen.

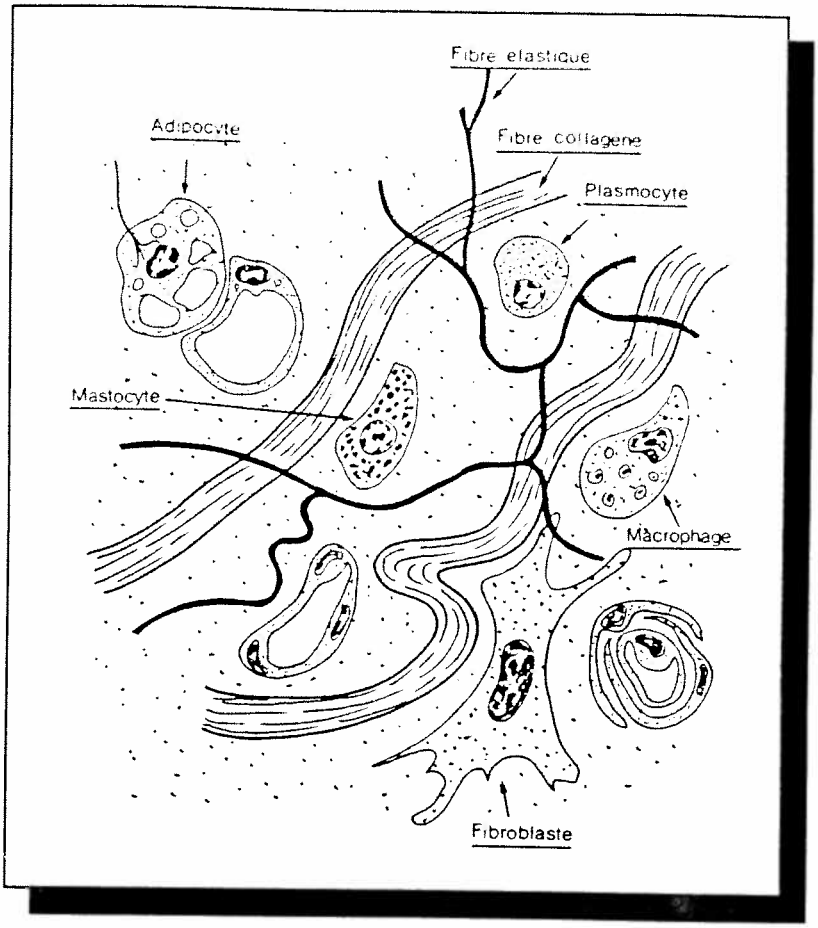
Proteoglycanen vertonen zich in het hele basisbioregulatiesysteem als een aaneengesloten netwerk, waartussen de watermoleculen zich hechten. Prof. Heine stelt dat deze biopolymeren van water-suiker-eiwitcomplexen de oudste informatiesystemen zijn van de zuurstofademende een- en meercellige organismen. Iso-ionie, iso-osmie en iso-tonie van het basisbioregulatiesysteem worden op deze manier bepaald door deze samenstelling van de biopolymeren.
Hiermee wordt een biopotentiaal voor het leven gegarandeerd en opgebouwd, die als redoxpotentiaal te meten is. Dit redoxsysteem is voortreffelijk in staat, door afgifte en opname van elektronen, iedere informatie die het basisbioregulatiesysteem bereikt op te slaan, verder te leiden en te verwerken. Bovendien is dit systeem energetisch open en is het in gezonde toestand in staat belastende energieën, ook van reacties van vrije radicalen, te neutraliseren (zie verder paragraaf 6.2.1). (Lamers, 1988)

d. Vezels

De vezels in het BBRS (collageen en elastine) zijn qua samenstelling en onderverdeling reeds besproken in paragraaf 4.4. Van belang is te melden dat de aanmaak van collagene vezels in het granulair endoplasmatisch reticulum van de fibroblast geschiedt, die, gezien zijn pluripotente vermogen, verschillende typen collageenvezels kan synthetiseren.

De stabiliteit en de mechanische eigenschappen van collageen worden bepaald door de aard en de volgorde van de aminozuren in de ketens. Er zijn gebieden in de ketens, waarin de amninozuren met ongeladen korte zijketens overheersen. In andere gebieden overheersen aminozuren met een polaire lange zijketen (glutamine, lysine, asparaginezuur). De afwisseling van neutrale en polaire gebieden in het procollageen is mede van belang voor de karakteristieke aggregatie van de moleculen tot lange collageenfibrillen buiten de fibroblast. (Morree, 1989)

De polariteit van collageen (+lading) en de geïoniseerde NH^+-vorm van de (in water opgeloste) aminogroep, maken de electrovalente binding aan de negatief geladen proteoglycanen mogelijk (zie paragraaf 4.4.1 en 4.2.1).
De proteoglycanen en glycoproteïnen in de matrix vormen een uitgebreid watergebonden netwerk en bepalen tevens de plaats van de in de matrix gelegen vezels. De verhouding van proteoglycanen in de matrix bepaalt de snelheid waarmee zich vormend collageen condenseert en de dikte van de vezels. Bij belasting zorgen de negatief geladen proteoglycaancomplexen dat de vezels volgens relatief vastgelegde routes verschuiven en na ontlasting weer vormherstellend in goede banen worden geleid. De cellen worden in dit vezelnetwerk verankerd door middel van glycoproteïnen, zoals fibronectine. (Morree, 1989)



Schematische voorstelling van de vezelstructuren in het bindweefsel.
In de tekening zijn dunne elstische vezels en dikke collagene vezels te zien. Tussen de vezels bevinden zich de cellen van het bindweefsel: frbroblast, plasmocyt, lipocyt, mastocyt en macrofaag. (Gabarel & Roques, 1985, pag 105)

5.6.3 Capillairen en lymfebanen

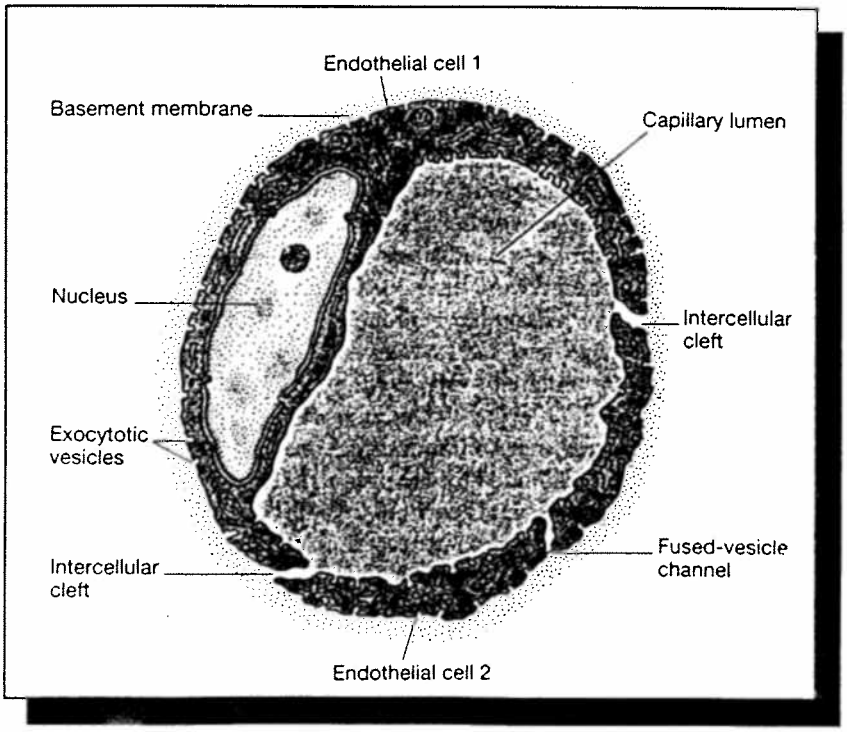
In paragraaf 3.2.2 hebben we reeds gezien dat bloedcellen en bloedvaten van mesodermale oorsprong zijn. De voeding van het embryo geschiedt via twee kringloopsystemen een maternale (moederlijke) en een embryonale. De uitwisseling in de placenta geschiedt door diffussie (paragraaf 3.4.1) en alle stoffen (zuurstof, voedingsstoffen, electrolyten, etc) dienen de mesodermale endotheelcellen en het syncytium te passeren. We kunnen deze haematogene uitwisselingsplaats vergelijken met de situatie in het basisbioregulatiesysteem.

De capillairen hebben geen direct contact met de parenchymcellen. Alle stoffen, die uit een eindcapillair treden, komen het eerst in de extracellulai-

re vloeistof terecht. Vervolgens reageren die stoffen met de bindweefselcellen en pas daarna volgt de invloed van die bepaalde stoffen op de specifieke parenchymcellen.
Oftewel de arteriële voeding van de parenchymcellen vindt plaats vanuit het bindweefsel, terwijl de afvoer van het veneuze bloed analoog weer in de venen, gelegen in het bindweefsel, terug stroomt.
Storing in het bindweefsel veroorzaakt verstoring van de voedings- en zuurstofvoorziening van de parenchymcel en verstoring van de afvoer van de afvalstoffen en kooldioxyde. (Lamers, 1988)

5.6.3.a Capillairen

Capillairen zijn cilindrische buizen, die worden begrensd door één enkele laag endotheelcellen. Op dwarse doorsnede bestaat de wand uit één of twee, soms drie endotheelcellen. Om het endotheel ligt meestal een lamina basalis (tight junctions, zie paragraaf 2.3), die kan worden omgeven door een dunne vezellaag van type-III collageen, zodat een basale membraan ontstaat. Deze vezellaag heeft verbindingen met het bindweefsel van de omgeving en vervult als zodanig een adventiva-functie. (Vander et al, 1990)

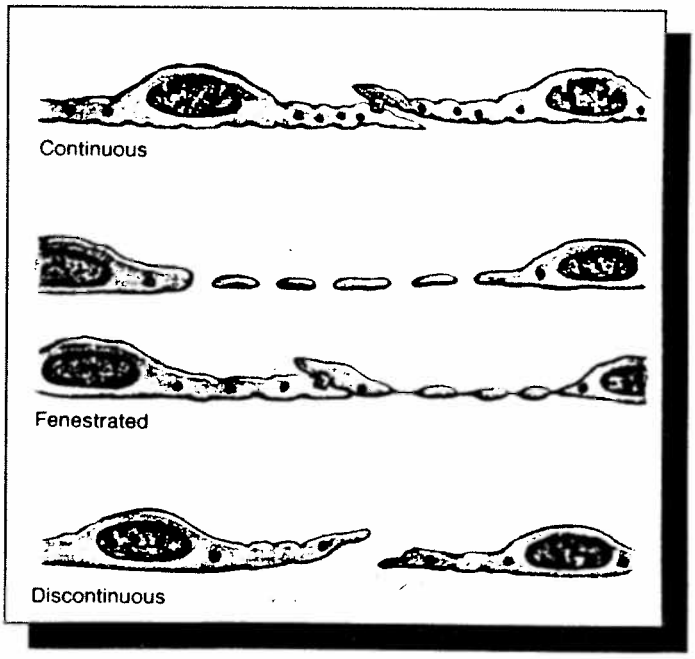


Doorsnede door een capillair met twee endotheelcellen, waarvan slechts één nucleus te zien is. (Vander et al, 1990, pag 391)

Op vele plaatsen komen tegen de wand van de capillairen vertakte cellen voor die met de capillairwand zijn verbonden. Deze pericyten zijn van mesodermale oorsprong en worden door een glycocalix omgeven die met de lamina basalis van het endotheel versmelt. Pericyten bevatten actinefibrillen en hebben het vermogen tot contractie. Daarnaast spelen zij een rol bij de uitgroei van een nieuw vaatbed. Dit proces is vergelijkbaar met de embryonale bloedvatvorming (zie paragraaf 3.2.2). De Pericyten hebben invloed op de permeabiliteit van de capillaire wand. (Vander et al, 1990; Junqueira et al, 1993)

Waar nodig worden nieuwe capillairen gevormd. Het proces van angiogenese geschiedt door sprouting en duplicatie van endotheelcellen. Het signaal voor angiogenese wordt afgegeven door het omgevende weefsel, in relatie met zuurstoftekort of inflammatie, weefselreparatie en groei.
Twee bekende factoren zijn de 'acidic fibroblast growth factor (acid FGF) en de basic fibroblast growth factor (basic FGF)'. Tevens is bekend dat macrofagen, mastocyten en lipocyten factoren voor de angiogenese afgeven. (Alberts et al, 1989)

Op grond van verschillende bouw van de endotheelwand, worden capillairen ingedeeld in drie typen:



1. Continue capillair (type I) is het meest voorkomende type. Het bezit geen openingen en heeft een continue lamina basalis met daaromheen een laagje dunne collagene vezels. (spier- en zenuwweefsel).

2. Gefenestreerde capillairen (type II) worden gekarakteriseerd door fenestraties (openingen). Deze vensters zijn gesloten door een vliesvormig diafragma. (endocriene klieren en darmkanaal).

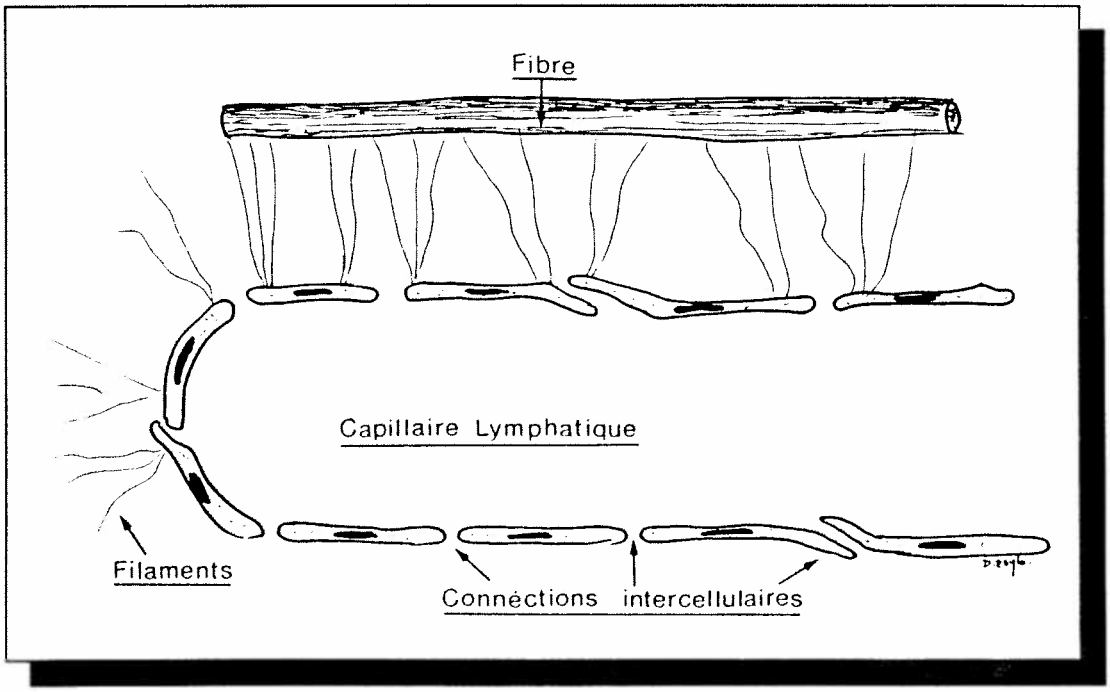
3. Sinusoïdale capillairen (type III) bezitten een wijder lumen door ingroei van parenchymcellen in de dunwandige embryonale vaten. (lever, beenmerg en bijniermerg).
(Junqueira et al, 1993; Fox, 1990)

De uitwisseling tussen capillairen en het omgevende weefsel geschiedt via:
- de intercellulaire spleten tussen de tight junctions,
- exocytose en endocytose,
- diffusie, osmose, carrier transport, filtratie, etc
(zie verder paragraaf 2.1.1).

De uitwisseling wordt geregeld door verschillende factoren:
- endotheelsignalen, zoals prostaglandine E_2 en E_3, adenosine, endotheel afhankelijke relaxatie factor (EDRF), endotheline, addresine, etc.
- vasoactieve stoffen, zoals bradykinine, histamine,
- vaatvernauwende stoffen, zoals tromboxaan A_2,
- verschillende neurotransmitters.

5.6.3.b Lymfebanen

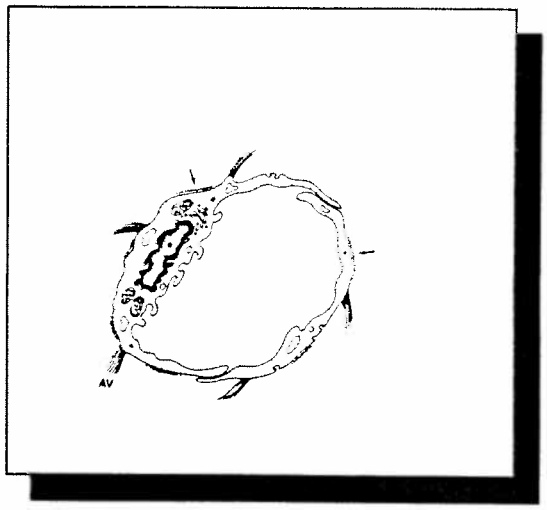
Niet alle eiwithoudende vloeistof die aan de arteriële zijde van de capillairen naar het interstitium vloeit, wordt aan de veneuze zijde weer opgenomen; er blijft een zekere hoeveelheid in het bindweefsel achter, die door het stelsel van lymfevaten wordt afgevoerd (zie paragraaf 4.3).



Oorsprong van de lymfebanen in het bindweefsel. De endotheelcellen liggen via filamenten verankerd; tussen de endotheelcellen bevinden zich openingen. (Gabarel & Roques, 1985, pag 122)

De lymfevaten hebben een blinde oorsprong ter hoogte van het interstitium en ontstaan door een dunne laag, van elkaar gescheiden, endotheliale cellen. De endotheelcellen worden door gycosaminoglycanen aan elkaar verbonden en doormiddel van extracellualire microfilamenten aan de matrix van het bindweefsel gekoppeld. Lymfevaten ontbreken op enkele plaatsen, zoals in het CZS, in het beenmerg en in botweefsel.

De endotheelcellen van de lymfevaten sluiten niet precies aaneen, zodat een drainagesysteem van lymfecapillairen ontstaat. Om het endotheel bevindt zich geen lamina basalis en geen continue basale membraan. Vezels uit het bindweefsel hechten aan de endotheelcellen als ankervezels (extracellulaire microfilamenten), welke een rol spelen bij de permeabiliteit van de poriën in de endotheelwand. (Junqueira et al, 1993; Bernhards & Bouman, 1988; Alberts et al, 1989; Gabarel & Roques, 1985)



Doorsnede van een lymfevat. Ankervezels (AV) verbinden de endotheelcellen (Junqueira et al, 1993, pag 283)

Van oorsprong is het lymfevocht extracellulaire vloeistof. In de lymfeganglia verandert de samenstelling van de lymfe, onder meer door toevoeging van grote hoeveelheden lymfocyten. In de lymfeknopen vindt ook zo nodig een imunintaire respons plaats. Op deze manier worden zowel proteïnen als lymfocyten aan de bloedsomloop toegvoegd.

De parenchymcel is dus qua voeding en afvoer afhankelijk van het losmazige bindweefsel (BBRS). Het BBRS speelt een rol bij de uitwisseling door middel van:

- de transmitterfunctie
- de stofwisselingsfunctie
- de hamsterfunctie
- de concentratieregeling.

Deze functies zijn reeds in paragraaf 5.4. besproken. Een speciale taak in zake de uitwisseling is weggelegd voor de afweerfunctie van het BBRS, welke in hoofdstuk 7 zal worden besproken.

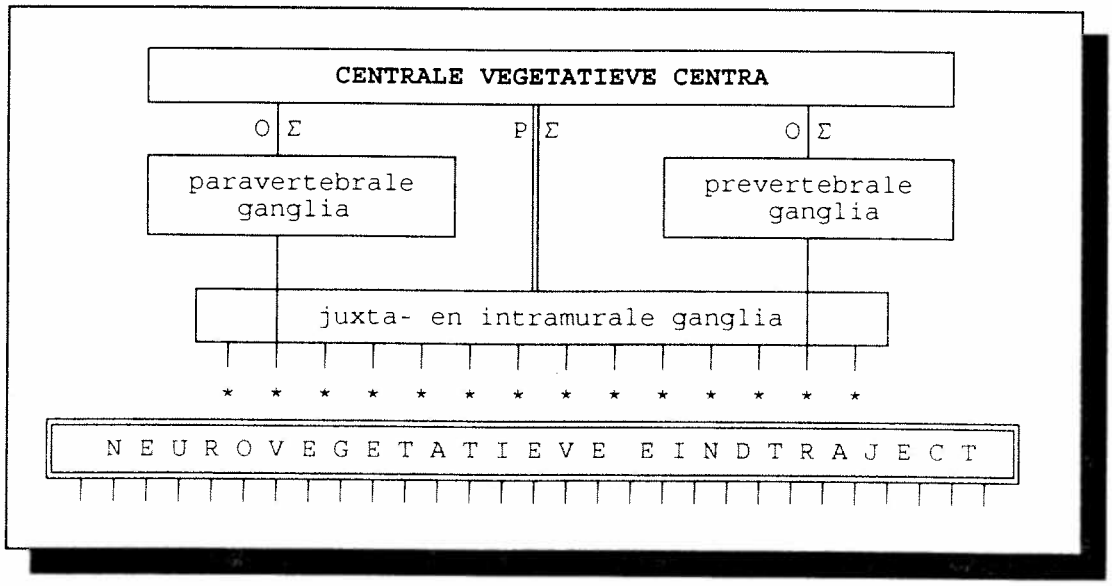
5.6.4 Neuro-vegetatief eindtraject

Het zenuwvlechtwerk aan het einde van het vegetatieve zenuwstelsel vormt de zogenaamde vegetatieve nerveuze periferie. Dit is een wijdmazig, ruimtelijk netwerk van ongemyeliniseerde vezels. Een onderscheid maken tussen ortho- en parasympathische zenuwvezels is in dit eindnetwerk onmogelijk. Klassieke directe synapsen, zoals overal elders tussen de zenuwcellen, ontbreken hier. Al deze kleine zenuwuiteinden eindigen vrij in het extracellulaire vocht. (Pischinger, 1975)

Ook Birkmayer heeft gevonden dat een axon een spiercel en een bloedvat nadert, maar op bepaalde afstand van de targetcellen blijft. De naakte axonen liggen in de richting van de targetcellen in de extracellulaire vloeistof. Ook heeft hij situaties gevonden waarbij axonen in los bindweefsel, vlak bij mesenchymcellen en binnengedrongen leucocyten lagen. (Birkmayer, 1965)

De efferente zenuwbanen van het perifere neuro-vegetatieve systeem bestaan uit twee verschillende, op elkaar volgende gebieden:

- Het strekt zich uit van de vegetatieve centra in het centraal zenuwstelsel tot aan de laatste juxta- en intra-murale ganglia.
- Vanuit deze ganglia breidt een uniek nerveus syncitium zich uit in het geïnnerveerde weefsel. Deze opbouw geldt zowel voor de sympatische- (OΣ) als voor de parasympatische (PΣ) zenuwbanen.



Sterk vereenvoudigd schema van het verloop van het vegetatieve zenuwstelsel. $O\underline{\Sigma}$ = orthosympatisch, $P\underline{\Sigma}$ = parasympatisch.

De vezels in het syncitium bestaan uit ongemyeliniseerde axonen, ingebed in het Schwanse basale plasmodium, dat bestaat uit mergloze glia-cellen. Pischinger heeft aan de hand van materiaal uit de tandpulpa en de pulmonalisklep, kunnen vaststellen dat de axonen met haar afnemende dikte van de vezels geen perineurium in dit gebied hebben, en oppervlakkiger worden tot de axonen met toenemende brede vlakken meer en meer contact krijgen met de omliggende omgeving (extra-cellulaire vloeistof). (Pischinger, 1975)

De efferente vegetatieve banen worden als volgt ingedeeld:

1. Efferente vegetatieve banen, waarvan het laatste deel is vervangen door een oorspronkelijk nervaal element (bij voorbeeld het bijniermerg).
2. Efferente vegetatieve banen waarvan het tweede neuron door zijn vorm via directe weg niet-nervale cellen innerveert (bijvoorbeeld de iris en corpus cilliaire).
3. Efferente vegetatieve banen waarvan het laatste deel een nervale, netvormige eindformatie heeft. Deze eindformatie bevindt zich tussen het einde van de post-ganglionaire vezels en de niet-nervale elementen (BBRS).

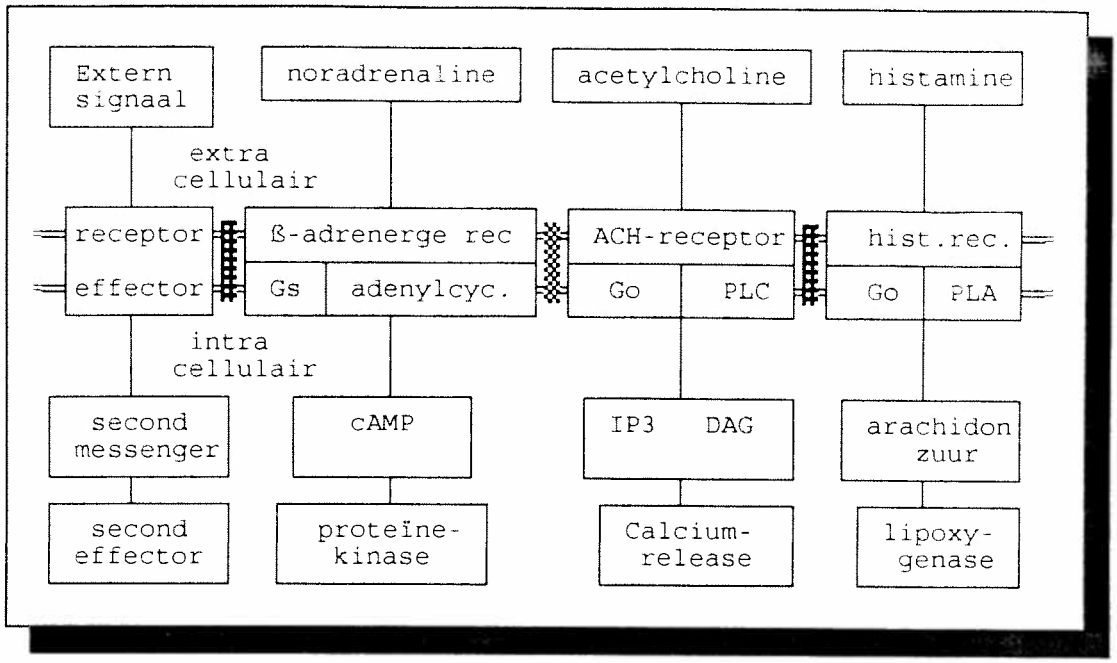
De innervatie in de grondplexus blijkt gericht te zijn op fysiologische activiteiten. De activiteit van de eindformatie vindt plaats door afgifte van transmitterstoffen, waardoor chemische veranderingen in de weefselvloeistof ontstaan.

Er vormt zich een fysico-chemisch systeem, met sympaticus-secretie van adrenaline en parasympatische secretie van acethylcholine, daarnaast bestaan er paracriene sercreties van verschillende andere neurotransmitterstoffen.
De secretie van deze stoffen, althans de werking daarvan op de receptorcellen, is echter voor een groot deel afhankelijk van de toestand van het bindweefsel (BBRS). (Pischinger, 1975)

Met andere woorden het neurovegetatieve eindtraject ken geen direct contact met de parenchymcellen en er bestaat hier geen synaptische prikkeloverdracht. De neuro-transmitterstoffen worden afgegeven aan de extra-cellulaire vloeistof en kunnen daarmee eveneens de samenstelling van deze vloeistof modificeren.

Het neurovegetatieve eindtraject in het bindweefsel. (1) eindverdikkingen in het syncytium, (2) fibroblast, (3) fibrocyt en (4) collageen vezels (in elkaar gedraaid). (Lamers, 1988, pag 98)

Waar en hoe geschiedt de verdere geleiding van de zenuwprikkel naar de parenchymcellen? De voortgeleiding geschiedt via de neurotransmitterstoffen door de extracellulaire vloeistof en wordt vervolgens opgevangen door receptoren op de celmembraan van de parenchymcel (zie paragraaf 2.5). Ook voor neurotransmitters is het principe van signaaltransductie van toepassing, met name de ionenkanalen en de aan G-eiwit gekoppelde receptoren. (Kandel et al, 1991)



Schema van membraanreceptors, second messengers en de verschilende effecten in de cel.

In paragraaf 2.6 hebben we reeds gezien dat de overdrachtssystemen zich niet beperken tot ortho- en parasympatische impulsen en transmitterstoffen. Het totaal aan neurocriene-, endocriene-, paracriene- en autocriene systemen kunnen tot het neuro-vegetatieve eindtraject van het basisbioregulatiesysteem gerekend worden, aangezien ook de capillairen tot het BBRS behoren.

Fysiologische experimenten hebben aangetoond dat de invloed van de transmitterstof niet steeds dezelfde kan zijn. Dit komt bijvoorbeeld tot uiting in de darm-musculatuur, waar de invloed vooral gericht is op de tunica muscularis. In het weefsel en in de receptor-cellen bevinden zich modificerende factoren, bijvoorbeeld catechinonydasen of fenoloxydasen. Deze stoffen zetten adrenaline om in het onwerkzame adrenosine, ook kunnen zij, zoals bijvoorbeeld in de uterus, hormonen neutraliseren. (Zagon & McLaughlin, 1993)

Bij de nervale overdracht moet men dus rekening houden met:

- de nervale pool (de eindformatie)
- de effectieve pool (de receptor)
- de transmitterstof
- de lokale en algemene factoren die de uitwerking modificeren en adrenoxinogene factoren, hormonen en fermenten.

Bij het laatste punt zijn van de algemene factoren vooral de werking van de capillairen van belang. Bij de lokale factoren zijn het specifiek de weefselcellen die hun invloed uitoefenen, zoals de zich daarin bevindende fermenten (fenoloxydasen, 5-hydroxytryptamine, MAO).

Het totale neuro-vegetatieve eindtraject onderhoudt de verbinding en de (snelle) informatie-uitwisseling tussen alle cellen in het lichaam. De pathogene prikkel van een stoorveld (zie paragraaf 7.3) vormt een ontregeling van het neuro-vegetatieve systeem en dit irritatiecentrum kan overal in het lichaam pathologische processen induceren.

Bij de werking van de vegetatieve zenuwen zijn dus zowel de capillairen als de zenuwcellen betrokken. Het feitelijke medium ligt dan in de extracellulaire vloeistof, waarin zich de diverse voor-fasen afspelen. Er zijn geen synapsen tussen zenuwuitlopers en de parenchymcellen.

De zenuwuiteinden in het basisbioregulatiesysteem zijn zowel van het receptor als van het effector type. Histologisch zijn ze niet goed van elkaar te onderscheiden. De onderzoeken naar de fysisch-chemische veranderingen die bemiddelend optreden bij de overdracht van impulsen van en naar een perifeer orgaan, tonen aan dat het concept van twee eenvoudige autonome zenuwsystemen (OΣ en PΣ) te eenvoudig lijkt. Morfologisch onderzoek toont aan dat veel zenuwen granulae bevatten die verschillen van de bekende vormen waarin catecholamines of acetylcholine waren opgeslagen.

Dit concept, dat verschillende typen neurotransmitters kunnen worden geassocieerd met karakterestieken van granulae, krijgt de laatste jaren meer aandacht. Dit concept maakt het, met de modificatie van de transmitterstoffen in het basisbioregulatiesysteem, mogelijk te verklaren waarom zoveel functies van de autonome zenuwen niet geblokkeerd kunnen worden door de klassieke adrenerge en cholenerge remmers. (van Wijk et al, 1990; Zagon & Mc.Laughlin, 1993; Kandel et al, 1991)

Qua ontwikkeling behoort het neuro-vegetatieve eindtraject tot het archiniveau (zie paragraaf 3.5.4) en is het in de periferie gestuurd door moleculen van de extracellulaire matrix (zie paragraaf 3.5.1). De informatie van het nervale gedeelte van het basisbioregulatiesysteem wordt aan de hogere systemen doorgegeven en zonodig geïnhibeerd. Een continue prikkel vanuit het basisbioregulatiesysteem kan een continue invloed op de hogere niveaus van het zenuwstelsel uitoefenen.

5.7 Het trias in het BBRS

Samenvattend omvat het basisbioregulatiesysteem:

1. Bindweefselcellen,
2. Extra-cellulaire matrix en vloeistof,
3. Capillairen en lymfebanen,
4. Vegetatieve nervale periferie.

De zenuwen en capillairen hebben dus geen direct contact met de parenchymcellen, en daardoor kan het basisbioregulatiesysteem (BBRS) niet alleen gezien worden als bindweefsel.
Het BBRS heeft een eigen producerende secretie tot de parenchymcellen en heeft als belangrijkste functie de besturing van de grondfuncties; de fylogenetisch oudste homeostatische functies.

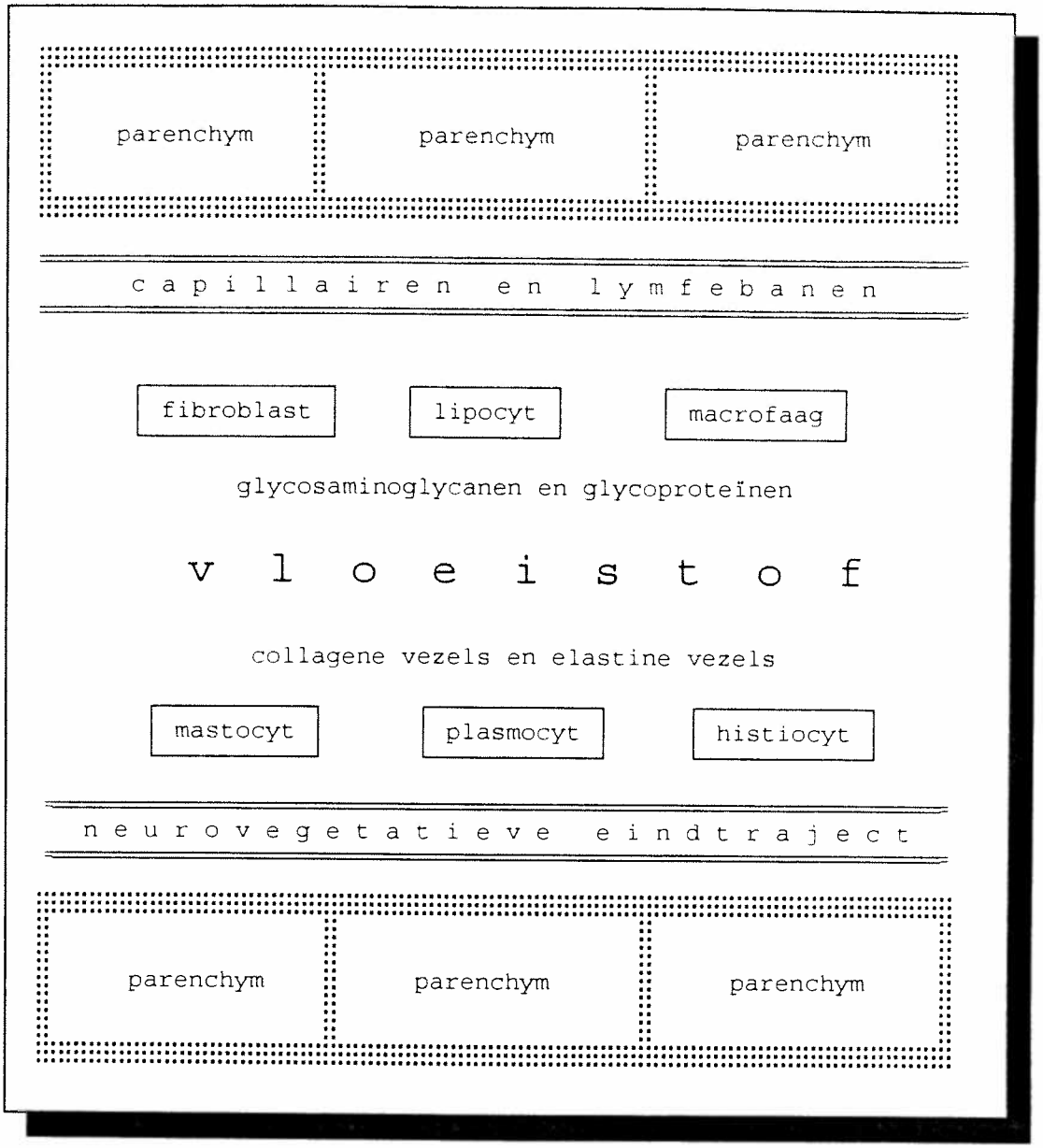
Het basisbioregulatiesysteem is de drager van de primaire besturing en verschaft de voorwaarden voor een correct functioneren van de specifieke parenchymcellen. Het BBRS is in het organisme overal en zonder onderbreking aanwezig.

Topografische hoofdlokaties van het basisbioregulatiesysteem zijn:

* tunica piallaris van de huid,
* arachnoïdea en pia mater,
* adventiva, perivasculair en interstitiëel,
* tunica mucosa tractus gastro-intestinalis,
* tunica mucosa tractus uro-genitalis,
* inhoud van de Haverse kanalen in het botweefsel,
* capsula synovialis,
* alveolair weefsel van de longen,
* tunica mucosa van de trachea,
* plexus choroïdeus,
* endocard en hartkleppen,
* peritoneum en mesenterium,
* interstitium van alle organen.

Alle typen van het basisbioregulatiesysteem zijn in het hele organisme met elkaar verbonden via de vasculaire en neurale componenten.

De cellen van het BBRS hebben specifieke functies, zoals de biosynthese en het regelmetabolisme van proteo-glycanen, proteïnen en lipoïden. Deze cellen reguleren de basisbeginselen van de homeostase en beïnvloeden alle parameters daarvan, zoals de electrolyten, het redoxpotentiaal, de zuurgraad, de temperatuur en het basaalmetabolisme.



Schematische weergave van het basisbioregulatiesysteem, waarin de afzonderlijke componenten zijn opgenomen. De bindweefselcellen, de matrix en extracellulaire vloeistof, de capillairen en lymfebanen en het neurovegetatieve eindtraject.

De corrigerende reacties zijn altijd van hetzelfde type: a-specifiek (zie paragraaf 7.1.1). Ze worden veroorzaakt door prikkels van zeer uiteenlopende genese, zoals bijvoorbeeld: infectie en intoxificatie, zuurstoftekort, vreemde cellen, allergie, prikkeling van de medulla oblongata, mechanische druk, medicamenten, etcetera.

Om adequaat op de prikkels te reageren beschikt het BBRS over een tweetal regulatiesystemen: een humoraal en een neuraal regulatiesysteem.
De humorale componenten werken vooral via de electrolyten en via meervoudig-onverzadigde vetzuren (factor M). Deze stoffen zijn zeer gevoelig voor oppervlaktespanning en redoxpotentiaal.
Bij de neurale regulatie spelen twee subsystemen een rol. Het hypothalamo-reticulaire systeem is betrokken bij de humorale regulatie en speelt een rol wanneer er een niet-somatisch stoorveld aanwezig is. Het cortico-thalamussysteem speelt een rol bij het bepalen van het evenwicht tussen het centrale deel van het lichaam en nauwkeurig gelokaliseerde perifere delen van het lichaam.

Met betrekking tot de aard van de invloeden kan het volgende worden gezegd. Een uitgebreide interactie binnen het lichaam en een wisselwerking tussen het organisme en zijn omgeving vinden plaats op ten minste twee niveaus:

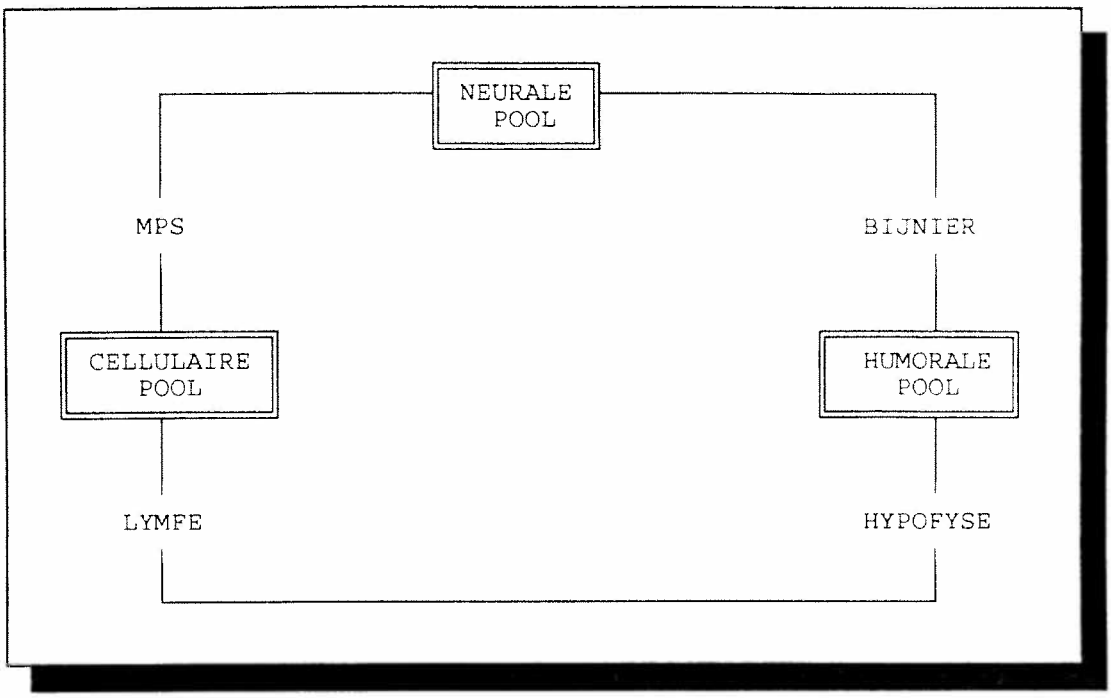
1. op moleculair-cellulair niveau,
2. op het niveau van elektromagnetische straling,

Tot nu toe wordt in de wetenschap bijna uitsluitend aandacht besteed aan het eerste, materiële niveau. Onder andere het onderzoek naar de functie van biofotonen (dr. F. Popp) wijst naar de belangrijke rol van natuurlijke electromagnetische straling voor het biologisch evolueren en het in stand houden van het leven.

Uiteindelijk komen we in het BBRS terecht bij drie algemeen regulerende lichaamssystemen:

1. De Cellulaire Pool:	Het losmazig bindweefsel en de extra cellulaire-vloeistof. Hieraan zijn gekoppeld het MPS en het lymfesysteem.
2. De Humorale Pool:	De bloed en lymfecapillairen. Met hieraan gekoppeld het hypofyse-bijniersysteem.
3. De Neurale Pool:	De vegetatieve zenuwuiteinden. Verbonden met het centrale zenuwstelsel.

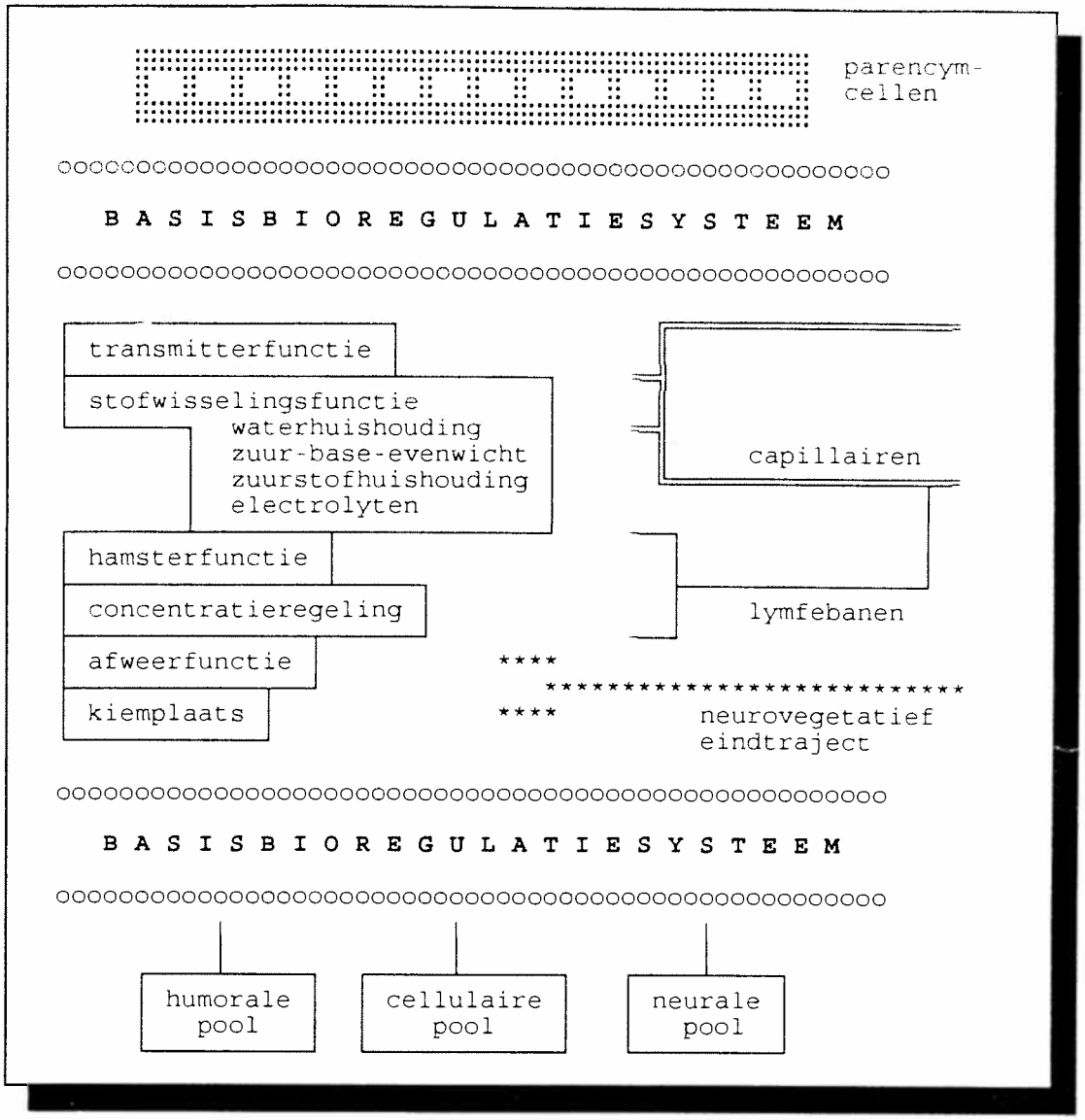
Deze totale eenheid ontsluit een breder gezichtsveld voor diagnostiek en therapie, uitgaande van het vegetatieve systeem en haar interventie ten aanzien van het gehele lichaam.



Het trias van het basisbioregulatiesysteem, met de verbindende elementen tussen de drie regulerende systemen.

Het basisbioregulatiesysteem is de facto onopvallend, maar laat zuiver histologisch een wezenlijk feit zien: nergens is er direct contact tussen parenchymcellen en capillairen of vegetatieve eindvezels. Dat wil zeggen dat iedere prikkel en elke metabole activiteit tussen parenchymcellen via de extracellulaire vloeistof moet gaan. Zelfs elke reactie van nervale, humorale, vasculaire of immunologische aard is afhankelijk van de overdrachtsfunctie van het basisbioregulatiesysteem.

De schijnbaar eenvoudige opbouw wordt buitengewoon ingewikkeld als de redoxpotentiaal of de pH onder invloed van prikkels veranderd wordt; dan verandert de totale modulaire functie van het basisbioregulatiesysteem, waarmee een enorme reeks aan biochemische substanties en evenredige reeks aan reacties te weeg brengt. Alvorens over te gaan tot enkele reacties in het BBRS, bespreken we eerst de verdedigings en aanpassingsreacties in het lichaam.



Schematisch overzicht van de functies en regulatiesystemen van het basisbioregulatiesysteem. Voordat informatie de bovenstaande parenchymcellen bereikt moet het basisbioregulatiesysteem gepasseerd worden.
Links staan de biochemische functies van het systeem, gerelateerd aan de cellen, weefselvloeistof, vezels en grondsubstantie.
Rechts staan de andere componenten van het systeem: de capillairen, de lymfebanen en het neuro-vegetatieve eindtraject.
Onderaan vinden we drie regulerende systemen van het lichaam, welke in het basisbioregulatiesysteem terug te vinden zijn.

Hoofdstuk 6.
Verdediging en aanpassing

6.1 Verdedigingsmechanismen

Het evenwicht van een organisme met het omringende milieu, de homeostase, is door invloeden van binnen en van buiten aan voortdurende schommelingen onderhevig. Het organisme heeft tegen de invloeden van het omringende milieu, die soms schadelijk kunnen zijn, verdedigingsmechanismen ontwikkeld. Dit betreft passieve verdedigingsmechanismen, structuren die ons a priori beschermen, zoals de huid; en actieve verdedigingsmechanismen, die het aanvallend agens verwijderen of neutraliseren en de ontstane schade teniet doen.

6.1.1 Passieve verdedigingsmechanismen

De passieve verdedigingsmechanismen kunnen als volgt worden ingedeeld:

Huid en slijmvliezen
De huid zal in de eerste plaats een bescherming bieden tegen mechanische traumata. Daarnaast is zij van groot belang bij de warmteregeling (vasodilatatie en vasoconstrictie; transpiratie), het handhaven van de vochtbalans (transpiratie) en het voorkomen van infecties (talgsecretie met een licht-zure pH).

De slijmvliezen vormen de 'binnenhuid'. Ook van deze kant kan het lichaam belaagd worden door ingeademde stoffen en toxische stoffen uit het voedsel. In het algemeen worden slijmvliezen beschermd door een slijmlaag, die de partikels en toxische stoffen opvangen en elimineren.

Kolonisatieresistentie
Pathogene micro-organismen kunnen onder normale omstandigheden bij de mens worden aangetroffen zonder dat er sprake is van een ziekte. Candida Albicans kan bij gezonde mensen in de tractus gastro-intestinalis worden aangetroffen, maar is een gevreesde ziekteverwekker bij personen met een verlaagde weerstand.

Dat onder normale omstandigheden geen beschadiging optreedt, komt doordat de verschillende kolonies van micro-organismen die het spijsverteringskanaal bevolken, elkaar wat betreft groei in evenwicht houden en een weefselinvasie voorkomen. Dit wordt geïllustreerd door het feit dat een behandeling met anti-biotica, waardoor de normaal aanwezige streptococcen gedood worden, een massale groei van schimmels kan veroorzaken. (Hoedmaeker et al, 1991)
Een verstoring van het evenwicht, kolonisatieresistentie, kan een invasie van micro-organismen in het epitheel van het spijsverteringskanaal tot gevolg hebben en ziekte veroorzaken.

Chemische factoren
Maagzuur doodt de meeste micro-organismen die zich in het voedsel bevinden en het zuur-base-evenwicht in het ileum en colon biedt eveneens een chemische bescherming. Daarnaast kennen we de aanwezigheid van enzymen in excretie-producten zoals traanvocht (lysozym) en semen (spermine), die ook een rol spelen bij het doden van micro-organismen.

6.1.2 Actieve verdedigingsmechanismen

De actieve verdedigingsmechanismen treden in werking nadat schade is berokkend aan weefsel door invasie van micro-organismen of inwerking van agentia. Deze mechanismen worden gemedieerd door cellen en/of oplosbare factoren. Ze worden onderverdeeld in a-specifieke mechanismen, die voor iedere vorm van schade vergelijkbaar zijn, en mechanismen die specifiek gericht zijn tegen het beschadigende agens en die onder bepaalde omstandigheden een permanente weerstand (immuniteit) tegen dat agens kunnen geven.

mediatoren	*a-specifiek*	*specifiek*
cellen	fagocyten NK-cellen	lymfocyten macrofagen
humorale factoren	complement acute-fase-eiwitten cyotoxinen	complement antilichamen cytotoxinen

Globaal overzicht van de verschillen tussen a-specifieke en specifieke afweer. (Hoedemaeker et al, 1991, pag 59)

Thesis Basisbioregulatiesysteem. R.K. Muts © 1994.

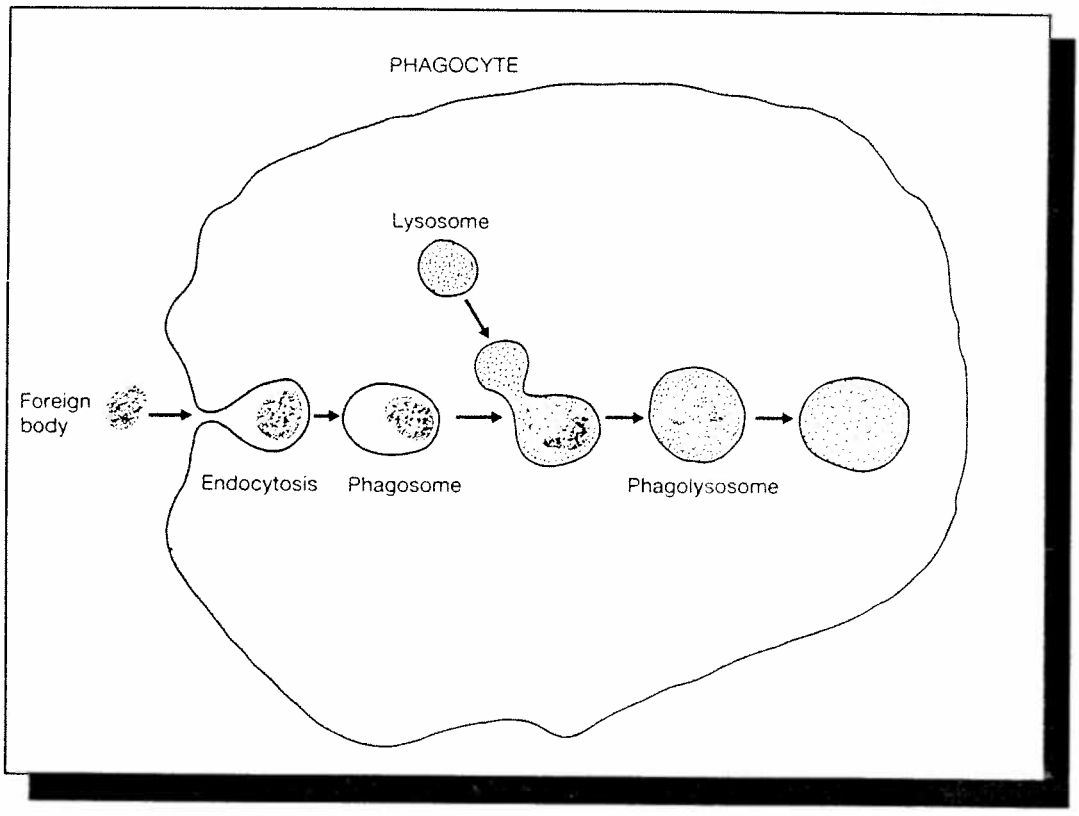
Een aantal van de bovenstaande mediatoren van de a-specifieke weerstand wordt hieronder besproken. De behandeling van de specifieke weerstand (immunologie), valt buiten het bestek van deze thesis.

6.1.2.a Cellulaire factoren

Fagocytose

Fagocytose is de activiteit waarbij allerlei agentia (levende en dode partikels, bacteriën) door fagocyten worden opgenomen en verteerd. Op deze manier kan het organisme zich van deze schadelijke stoffen ontdoen.

Fagocytose is evolutionair gezien een zeer oud verdedigingsmechanisme. In primitieve organismen zoals sponzen kunnen fagocyten worden gevonden die het organisme beschermen tegen indringers.



Voorstelling van de fagocytose. Het lichaamsvreemde partikel wordt door middel van endocytose in de cel opgenomen en de lysosomale enzymen verteren het partikel. (Vander et al, 1990, pag 658)

Twee typen fagocyterende cellen zijn van belang: de neutrofiele granulocyt en de macrofaag. Het opnameproces in fagocyten kan worden vergemakkelijkt door opsonisatie van levende partikels. Dit is het 'bekleden' van partikels (in dit geval bacteriën) met bepaalde stoffen die opsoninen worden genoemd. Als opsoninen fungeren o.a. het acute-fase-eiwit C-reactive protein, complement-produkten of natuurlijk gevormde antilichamen.

Binding van een antilichaam aan de bacterie resulteert in de activatie van het complementsysteem, waardoor binding aan het celoppervlak plaatsvindt. Doordat fagocyterende cellen receptoren bezitten voor zowel fragmenten van het antilichaam als complement-fragmenten, zullen ze aan de te fagocyteren bacterie binden, waardoor de fagocytose in gang wordt gezet. (Woolf, 1986)

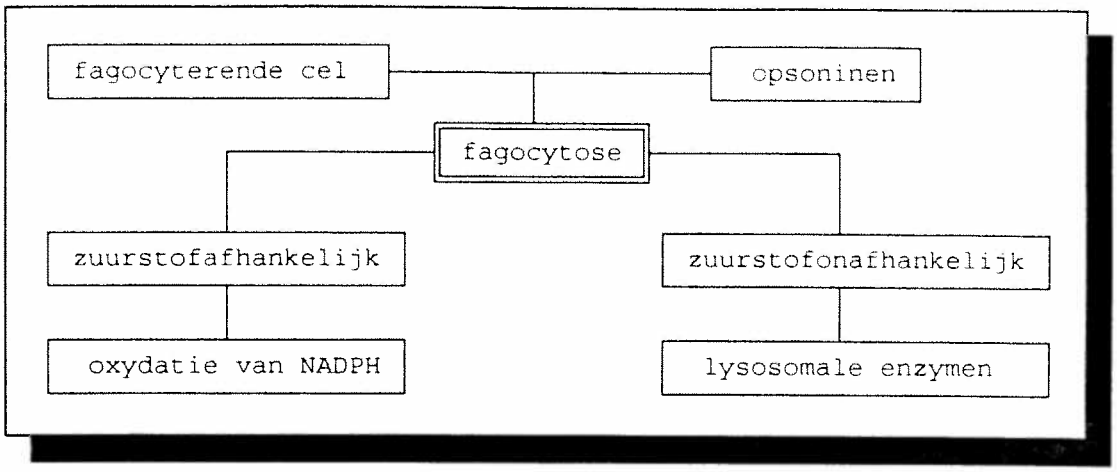
Intracellulaire vertering

Na de fagocytose volgt het proces van de intracellulaire vertering. Hierbij spelen zowel een O_2-afhankelijk als een O_2-onafhankelijk mechanisme een rol. Bij het O_2-afhankelijke mechanisme worden zuurstof en zuurstofmetabolieten gegenereerd via oxidatie van NADPH waarbij het superoxide-ion (O_2^-) ontstaat. Dit superoxide wordt (meestal spontaan) omgevormd in H_2O_2.

Aangezien het NADPH-oxidase aanwezig is op de celmembraan, zal H_2O_2 ook in het fagolysosoom worden gevormd. Dit produkt is in het algemeen echter niet in staat gefagocyteerde bacteriën te doden. Myeloperoxidase dat in de granulae van neutrofiele granulocyten en macrofagen aanwezig is, zet het H_2O_2 om (in de aanwezigheid van Cl^-) in $HOCl^-$, een sterk oxydans dat bacteriën doodt. H_2O_2 wordt op den duur afgebroken door katalase. In afwezigheid van myeloperoxidase kan H_2O_2 ook worden omgezet in een aantal zeer toxische radicalen zoals OH^- of $HOCl^-$. Op de problematiek van deze zogenaamde vrije radicalen komen we in hoofdstuk 7 terug (zie ook paragraaf 6.2.1).

Behalve door O_2-afhankelijke processen kunnen gefagocyteerde partikels ook worden gedood door O_2-onafhankelijke mechanismen. Deze betreffen lysis door enzymen uit de granulae van neutrofiele granulocyten of macrofagen zoals lysozymen, zure hydrolasen, of het major basic protein (MBP). Ondanks deze agressieve verteringsmechanismen kunnen bepaalde bacteriën, zoals M.tuberculosis, na fagocytose overleven. (Hoedemaeker et al, 1991)

Thesis Basisbioregulatiesysteem. R.K. Muts © 1994.



Overzicht van de fagocytose en de intracellulaire vertering..

De toxische producten die nodig zijn voor het doden en verteren van gefagocyteerd materiaal kunnen ook in de extracellulaire ruimten terecht komen en daar schade veroorzaken aan het basisbioregulatiesysteem. Dit gebeurt door het naar buiten lekken van de stoffen tijdens fagocytose, of door het blootstellen van leucocyten aan in principe niet te fagocyteren materiaal zoals extracellulaire matrix (bv. basale membranen), aangezien door de grootte het materiaal niet in de fagocyt kan worden opgenomen. Hierbij komen dan de toxische produkten die in de cel worden gevormd in grote hoeveelheden daarbuiten terecht en veroorzaken weefselschade. Toxische producten kunnen ook vrijkomen wanneer de fagocyterende cel zelf ten gronde gaat (zie verder hoofdstuk 7).

NK-cellen

'Natural killer cells' (NK-cellen) kunnen tumorcellen of door virus geïnfecteerde cellen zonder voorafgaande sensibilisatie of opsonisatie lyseren. Ze doen dit door zich aan de targetcel te binden door receptoren. Daarna synthetiseren de cellen polyperforine, een macromolecuul dat als een buisje in de celmembraan van de doelwitcel wordt geponst, waardoor deze doorlaatbaar wordt voor water en elektrolyten en doodgaat. De NK-cellen zijn aanwezig in lymfoïde weefsels, in het losmazig bindweefsel en in het perifere bloed. Ze lijken op lymfocyten, maar worden beschouwd als een aparte populatie. (The et al, 1991)

Hyperaemie
De hyperaemie wordt veroorzaakt door een vasodilatatie. Deze wordt meestal voorafgegaan door een (zeer) korte fase van vasoconstrictie, die direct volgt op de beschadiging en wordt veroorzaakt door nervale componenten. De hierop volgende vaatverwijding ontstaat onder invloed van chemische mediatoren (o.a. histamine) en is in eerste instantie beperkt tot de venulen. Door de vasodilatatie zal een vertraging van de bloedstroom ontstaan en soms zelfs stasis. Hierdoor ontstaat een verhoogde weefseldoorbloeding en roodheid en warmte. (Woolf, 1986)

Exsudatie
Het uittreden van vocht uit de capillairen wordt onder normale omstandigheden gereguleerd door de wet van Starling waarbij de hydrostatische druk in de vaten en de oncotische druk van het weefsel en van het plasma een rol spelen (zie paragraaf 4.3).

In het geval van een ontstekingsreactie bestaat er een verhoogde doorlaatbaarheid waardoor ook eiwitten het bloedvat verlaten. Hierdoor daalt de colloïd-osmotische druk in het bloedvat. Tevens zal door de vaatverwijding de hydrostatische druk toenemen waardoor niet alleen een grotere vloeistofstroom naar buiten ontstaat, maar ook minder wordt opgenomen.

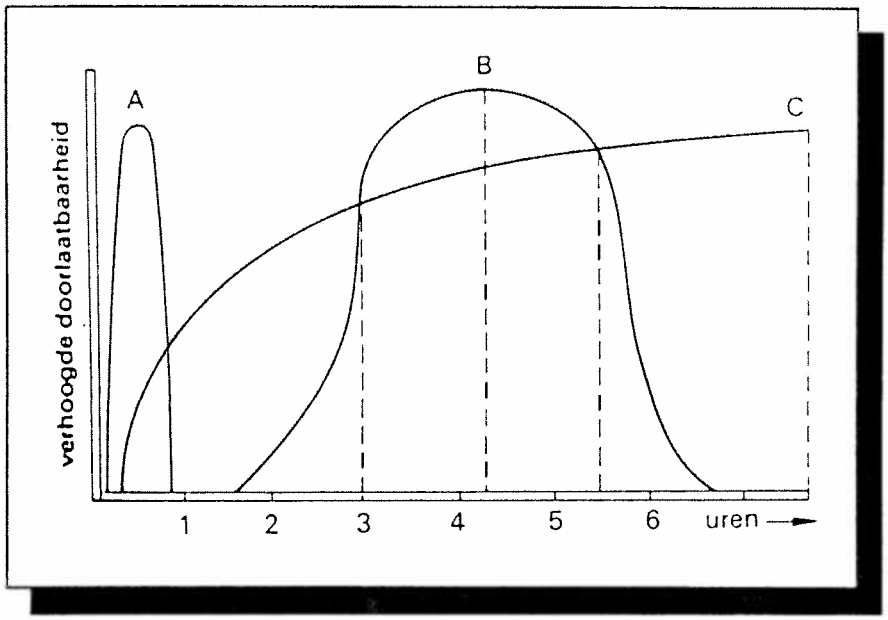
De verhoogde doorlaatbaarheid wordt veroorzaakt door het ontstaan van openingen tussen de endotheelcellen. Bij nauwkeurige analyse kan men hierin een aantal fasen onderscheiden, die elkaar in de praktijk vaak zullen overlappen:

A. een vroege voorbijgaande doorlaatbaarheid
De vroege fase begint onmiddellijk in aansluiting aan een (geringe) weefselbeschadiging en duurt 15-30 minuten. Ze wordt veroorzaakt door histamine, serotonine en nog enkele andere mediatoren die afkomstig zijn uit de granula van mastocyten en uit trombocyten, maar ook door geringe beschadigingen aan de vaten zelf.

B. een vroege aanhoudende doorlaatbaarheid
De vroege aanhoudende doorlaatbaarheid vinden we in aansluiting aan een weefselbeschadiging die ernstiger is en waarbij directe schade aan het endotheel is toegebracht. Hierbij zijn alle onderdelen van het capillaire netwerk betrokken. Als voorbeeld geldt een beschadiging bij een brandwond.

C. een late aanhoudende doorlaatbaarheid
De late aanhoudende doorlaatbaarheid betreft eveneens alle onderdelen van het capillaire netwerk. Zij ontstaat pas enige tijd na de weefsel-

beschadiging en kan vrij lang, soms dagen, aanhouden. Een voorbeeld hiervan is zonnebrand. Over het ontstaan van deze vorm is weinig bekend. (Swaen & Oort, 1984; Hoedemaeker et al, 1991)



Schematische weergave van de patronen van verhoogde doorlaatbaarheid bij een ontstekingsreactie. De eerste piek (A) wordt veroorzaakt door de vasoactieve aminen histamine en serotonine. Type B begint pas enige tijd na de beschadiging en kan uren aanhouden, wordt voornamelijk veroorzaakt door het kininesysteem. Het type C ontstaat na een ernstige beschadiging en houdt lang aan.
(Hoedemaeker et al, 1991, pag 63)

Infiltratie

Zoals eerder vermeld zal door een vasodilatatie vertraging of stase van de bloedstroom optreden waarbij granulocyten en monocyten de axiale bloedstroom verlaten en naar de vaatwand bewegen (marginatie).
Hierop volgt een periode waarbij de leucocyten aan het endotheel plakken.

Nadat de leucocyten aan het endotheel zijn geplakt vindt er een actieve beweging tussen de endotheelcellen door naar buiten plaats. De leucocyten lossen vervolgens de onderliggende componenten van de basale membraan op met specifieke proteasen. De uittredende cellen bestaan in het begin voornamelijk uit neutrofiele granulocyten. In een later stadium volgen ook monocyten. Aangezien de granulocyten een beperkte levensduur hebben en desintegreren in 24-48 uur, zal in de loop van het ontstekingsproces de granulocyt worden vervangen door de monocyt/macrofaag die langer in het weefsel kan overleven.

Eenmaal buiten het bloedvat gekomen, bewegen de uitgetreden cellen zich regelrecht naar de plaats van de beschadiging. Dit proces wordt chemotaxis genoemd; het houdt in dat de cellen zich bewegen langs een chemische gradiënt (chemotactische factoren), tot stand gekomen door stoffen zoals C_{5a}, leukotriënen, of soms bacteriële producten.

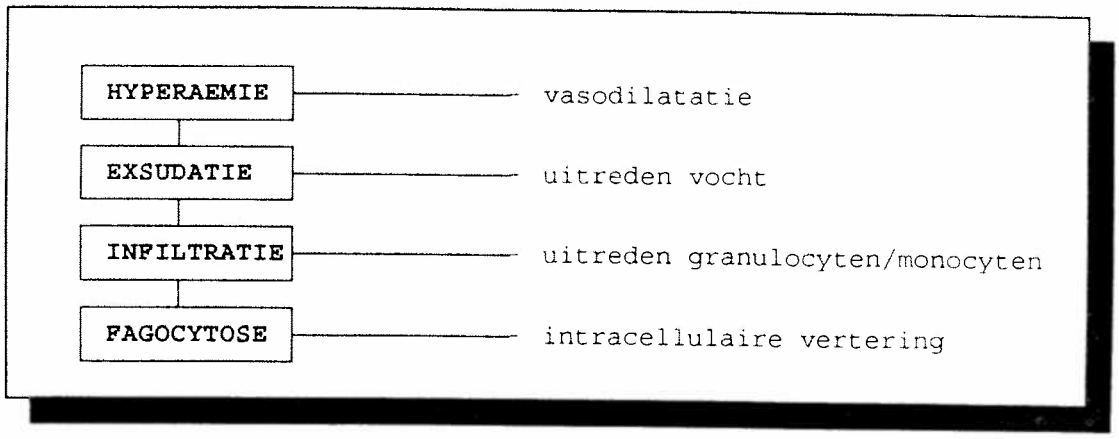
Doordat de leucocyt receptoren aan zijn oppervlak heeft voor deze chemotactische stoffen, zullen door binding een aantal intracellulaire processen worden geactiveerd, waardoor het cytoplasma in de richting van de binding uitstulpt en de cel zich m.b.v. contractiele elementen uiteindelijk in de richting van de hoogste concentratie chemotactische stoffen (en dus het ontstekingsgebied) begeeft.

Wanneer het bij de ontstekingsreactie uitgetreden exsudaat een grote hoeveelheid neutrofielen of macrofagen bevat, spreekt men van pus of etter. Het blijkt dat verschillende beschadigende agentia ook in staat zijn wisselende hoeveelheden neutrofielen uit de bloedbaan aan te trekken. Zo zal terpentijn zorgen voor een zeer celrijk exsudaat (etter), in tegenstelling tot bijvoorbeeld formaline. Ook sommige bacteriën trekken grote hoeveelheden granulocyten aan. Men spreekt in deze gevallen van pyogene of ettervormende bacteriën. (Frenkel et al, 1982; Swaen & Oort, 1984)

Mononucleaire fagocyten

Zoals reeds gezegd zullen in een later stadium van de ontstekingsreactie de uittredende granulocyten worden gevolgd door monocyten die in het weefsel tot macrofaag worden. Deze cellen vervullen een belangrijke rol in de a-specifieke afweer. Ze behoren tot een systeem dat het mononucleaire-fagocytensysteem (MPS) wordt genoemd (zie paragraaf 4.5.4).

Dit systeem bevat behalve de circulerende monocyten in het bloed en de macrofagen in de weefsels, de 'resident macrofagen', zoals de Kupffercellen in de lever, de alveolaire macrofagen in de long, microglia in het centrale zenuwstelsel, etc. Hun belangrijkste rol in het ontstekingsproces is de fagocytose en de intracellulaire vertering, waarbij een belangrijk gegeven is dat ze de daartoe benodigde enzymen kunnen resynthetiseren.



Overzicht van de weefselreactie-factoren tijdens een ontstekingsreactie.

6.2.1.b Ontstekingsmediatoren

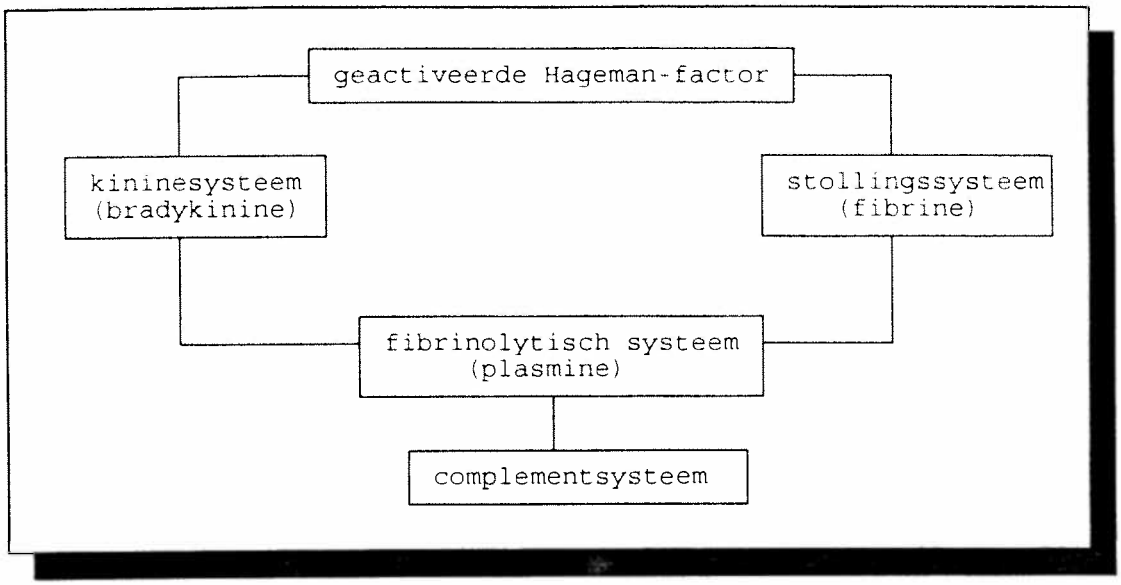
Endogene stoffen die een ontstekingsreactie in gang zetten worden mediatoren genoemd; zij worden geactiveerd in verschillende systemen.

Vaso-actieve aminen

De belangrijkste vaso-actieve aminen zijn histamine en serotonine die beide een rol spelen in de vroege fase van de ontstekingsreactie. Ze zijn afkomstig uit mastocyten, basofiele granulocyten en trombocyten (zie ook paragraaf 4.5). Histamine bindt aan receptoren van het endotheel van de venuelen en veroorzaakt zowel vasodilatatie als een verhoogde vaarpermeabiliteit.

Plasmaproteasen

Het gaat hier om een aantal aan elkaar gerelateerde subsystemen zoals het stollingssysteem, het fibrinolytische (plasmine-)systeem, het kininesysteem en het complementsysteem. Bij de activatie van deze systemen staat de Hagemanfactor (factor XII van het stollingssysteem) centraal.



Het kininesysteem wordt direct aangezet door factor XII van het stollingssysteem (Hageman-factor). Deze factor wordt geactiveerd door contact met collageen, basale membraan of endotoxine. Ook het intrinsieke stollingssysteem wordt in gang gezet door de geactiveerde Hageman-factor. Vervolgens wordt door een plasminogeenactivator of door producten van het kininesysteem de vorming van het plasmine geactiveerd, een stof die fibrine oplost.
(Hoedmaeker et al, 1991, pag 65)

Arachidonzuurmetabolieten (eicosanoïden)
Arachidonzuur is een component van de fosfolipiden van de celmembraan. Het arachidonzuur wordt vrijgemaakt onder invloed van fosfolipasen die worden geactiveerd door chemische en/of fysische stimuli of door ontstekings-mediatoren (C_{5a}). Vervolgens worden uit het arachidonzuur eicosanoiden gevormd langs twee verschillende routes.

* Cyclo-oxigenase converteert het arachidonzuur tot prostaglandinen (PgE_2, PgD_2, $PgF_{2\alpha}$) tromboxaan en prostacycline (PgI_2).
Werking: trombocytenaggregatie en vasodilatatie.

* Lipo-oxigenase converteert het arachidonzuur tot leukotriënen.
Werking: chemotaxis.

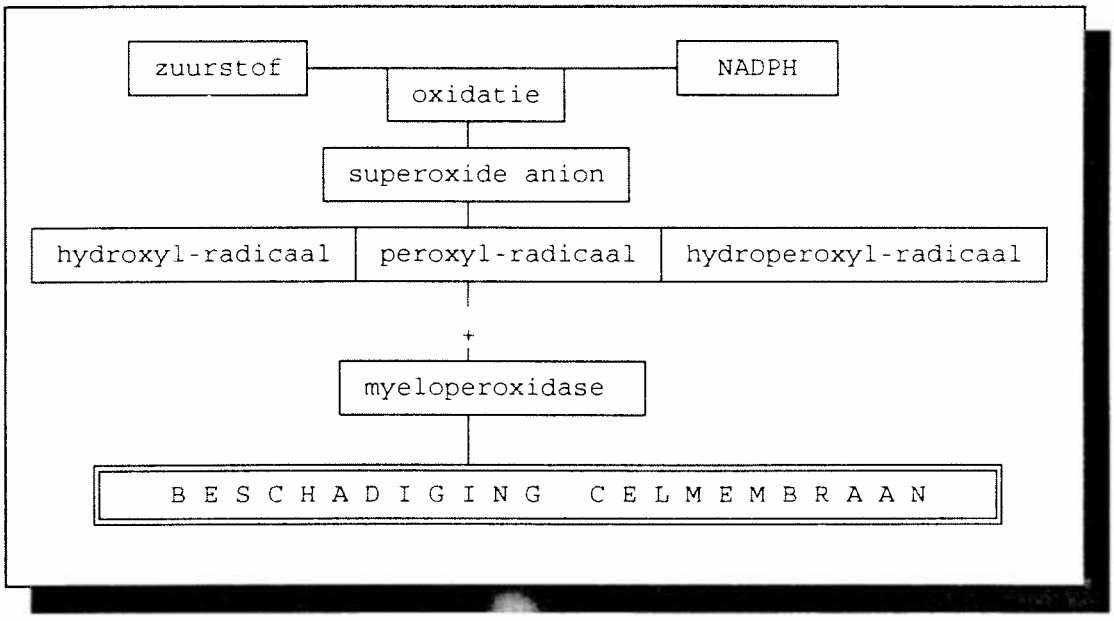
Lysosomale bestanddelen
De granula van leucocyten bevatten een grote hoeveelheid enzymen zoals zure hydrolasen, neutrale proteasen en kationische eiwitten. Door hun vaatverwijdend effect en chemotactische werking dragen zij bij aan de ontste-

kings-reactie. De neutrale proteasen kunnen daarnaast vooral extracellulaire componenten afbreken zoals collageen, basale membranen, elastine en dergelijke. De zure hydrolasen zijn specifiek actief in chronische ontstekingsreacties (granulomen). (Hoedemaeker et al, 1991)

Zuurstofradicalen

Bij de oxydatie in het proces van intra-cellulaire vertering wordt het superoxide-anion (O_2^-) gevormd, dat al snel tot het ontstaan van waterstofperoxide leidt (H_2O_2). Bij volgende reacties kunnen toxische radicalen zoals het hydroxyl-radicaal (OH^*), peroxyl-radicaal (ROO^*), hydroperoxyl-radicaal ($ROOH^*$), etc. ontstaan.

Deze zogenaamde vrije radicalen veroorzaken, bij onvoldoende anti-oxidatieprocessen, beschadigingen van cellen en extra-cellulaire bestanddelen. Tevens wordt tegenwoordig aangenomen dat vrije radicalen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van chronische ziektebeelden, zoals hart- en vaatziekten, M.Parkinson en kanker. (Frederiks, 1993; Nieuwenhuis, 1993)

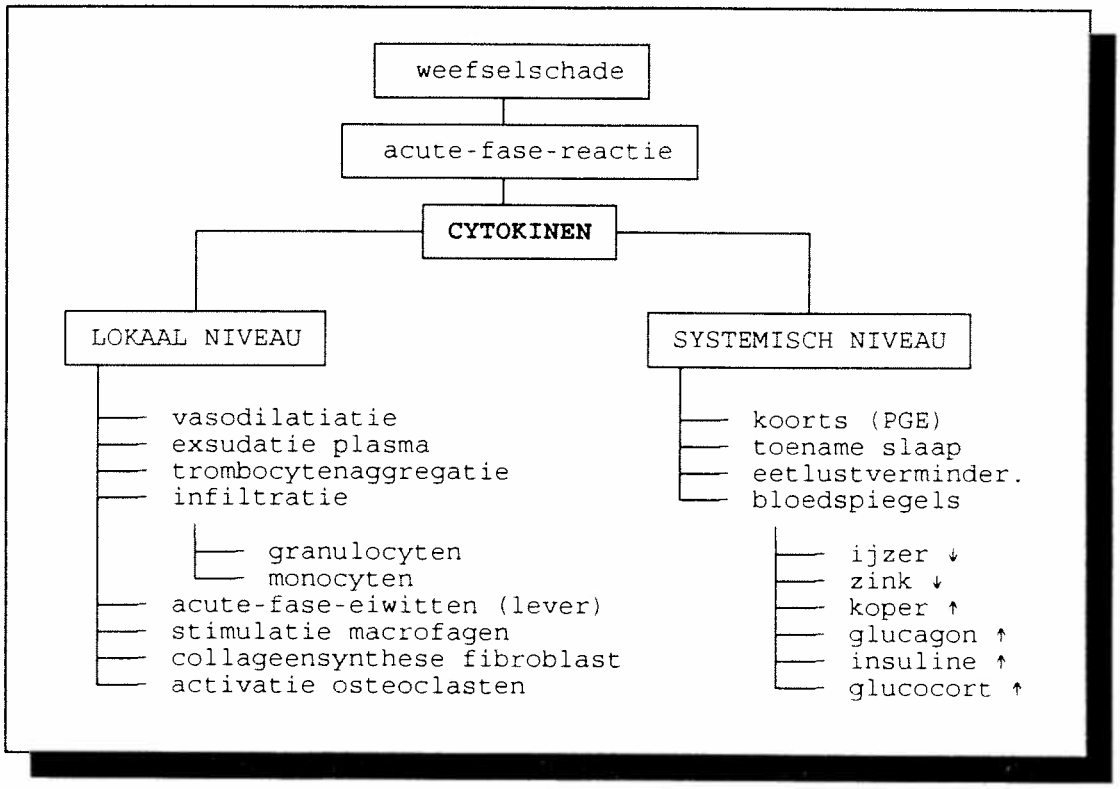


Overzicht van de reacties van de zuurstofradicalen bij de intracellulaire vertering. De gevormde toxische radicalen beschadigen samen met myeloperoxidase de celmembraan van het agens. (Woolf, 1986, pag 54)

Cytokinen

Cytokinen zijn laagmoleculaire polypeptiden die door vele cellen worden geproduceerd, maar de cellen van het MPS en de lymfocyten zijn de belangrijkste producenten; zij hebben invloed op de immuunrespons maar zijn tevens van belang voor het verloop van de ontstekingsreactie. De belangrijkste activiteiten van deze stoffen omvatten hun effect op endotheel en op fibroblasten en hun rol in het veroorzaken van de systeemeffecten van de ontstekingsreactie zoals koorts. Hun effect op het endotheel resulteert in het induceren van adhesiemoleculen aan het oppervlak van endotheel en granulocyten (zie paragraaf 6.1.2.a). (Hoedemaeker et al, 1991)

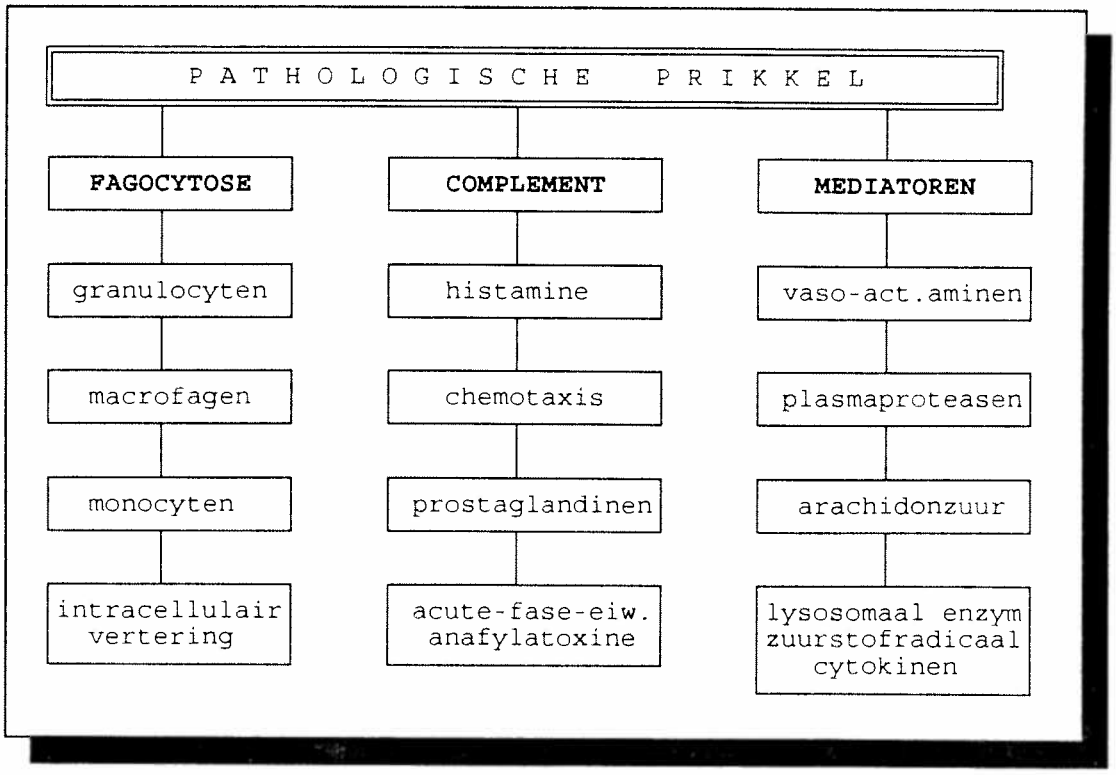
Cytokinen (vroeger interleukine genoemd) zijn hormoonachtige proteïnen, die zowel autocrien, als paracrien en endocrien werken. Zij vormen een grote groep stoffen, waaronder Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukinen (IL-1α, IL-1ß t/m IL-25), Ineterferon-τ, die zowel op lokaal niveau, als op systemisch niveau verschillende reacties in gang zetten. De reacties zijn in onderstaand schema weergegeven. (Capel et al, 1994)



Een overzicht van de multipele effecten van de cytokinen, zoals de tumor necrosis factor, interleukinen en interferon. (Capel et al, 1994)

Een fraai voorbeeld van de interactie tussen cytokinen is de activatie van T-lymfocyten. Onder invloed van IL-1 worden deze cellen aangezet tot de productie van interleukine-2. IL-2 stimuleert de T-lymfocyt weer tot productie van interferon-gamma, dat op zijn beurt de macrofagen stimuleert tot productie van meer IL-1, zodat langs autocriene en paracriene weg een positief feeback-mechanisme ontstaat. Inmiddels zijn vele van dergelijke reacties beschreven, en met recht spreekt men dan ook van een netwerk van cytokinen, dat beschouwd kan worden als een telecommunicatiesysteem van de talrijke bij de afweerreactie betrokken cellen.

Bij sepsis blijkt de mate van ziek-zijn goed te correleren met de spiegel van circulerende cytokinen, zoals IL-6 of TNF. Sterk verhoogde concentraties woorden vooral gevonden bij malaria, tyfus, meingococcensepsis, AIDS en reumatoïde arthritis. Het lichaam bezit echter zelfregeulerende mechanismen om deze zogenaamde pro-inflamatoire cytokinen snel af te remmen. Hier is echter nog niet veel over bekend, wel worden cytokinen (met name IL-8) therapeutisch toegediend, waardoor het zelfregularende mechanisme van het organisme geïnduceerd wordt. (Capel et al, 1994)



Overzicht van de factoren die betrokken zijn bij de acute ontstekingsreactie. Alle factoren kennen onderlinge beïnvloeding en activatie van andere stoffen.

6.2.1.c Vormen van acute ontsteking

Ontstekingsreacties worden vaak genoemd naar de samenstelling van het exsudaat; deze is bepalend voor het beloop, de genezing en de prognose van de ontsteking.

Sereuze ontsteking

Bij deze ontstekingsvorm, die gepaard gaat met een waterig exsudaat waarin zich slechts weinig granulocyten bevinden, staat de exsudatie op de voorgrond. Dit type wordt frequent in het begin van een acute ontstekingsreactie gezien, maar is ook karakteristiek voor bijvoorbeeld een ontsteking bij een neusverkoudheid of bij een brandblaar.

Fibrineuze ontsteking

Dit is een ontstekingsreactie met eveneens een belangrijke exsudatieve component. Deze vorm, waarin het exsudaat veel fibrine bevat, is karakteristiek voor reacties van met mesoderm beklede lichaamsholten, zoals peritoneum, pleura of pericard. Wanneer dit fibrine in de loop van de ontsteking niet wordt geresorbeerd kan organisatie (verbindweefseling) optreden, waardoor adhesies tussen oppervlakten kunnen ontstaan met gevolgen voor de functie van organen.

Purulente (etterige) ontsteking

Zoals eerder opgemerkt kunnen bepaalde stoffen of bacteriën ertoe leiden dat een exsudaat ontstaat waarin zich zeer veel granulocyten bevinden (infiltratieve component). Wanneer deze ontstekingsreactie zich afspeelt in het diepe bindweefsel en granulocyten ten gronde gaan, zullen de vrijkomende proteolytische enzymen zorgen voor zoveel weefseldestructie dat er een holte in het weefsel kan ontstaan die met pus gevuld is. Dit noemt men een abces. Door de hoge druk die hierin kan optreden zal het omgevende weefsel worden samengedrukt en bindweefsel gaan vormen waardoor het abces wordt afgekapseld. (Swaen & Oort, 1984; Frenkel et al, 1982; Hoedemaeker et al, 1991; Ottolander, 1989)

6.2.1.d Systeemeffecten van de ontstekingsreactie

De gevolgen van een ontstekingsreactie van betekenis blijven niet lokaal, maar zullen ook op afstand merkbaar zijn.

Koorts

Koorts wordt veroorzaakt door lokale cytokinen die invloed hebben op het temperatuurregelcentrum in de hypothalamus. Hierdoor wordt de thermostaat hoger gezet waardoor de patiënt het koud krijgt. Door onwillekeurige spierbewegingen (rillen, klappertanden, kippevel) probeert hij dan warmte te produceren, waardoor uiteindelijk een abnormaal hoge temperatuur zal ontstaan (koorts). Dit systeem wordt in gang gezet door prostaglandine E_2, prostaglandineremmers, zoals asparine, kunnen deze koortsreactie blokkeren. Wanneer de ontstekingsreactie weer voorbij is zal het effect op het warmteregulatiecentrum teniet worden gedaan. Hiervoor moet het lichaam zijn overtollige warmte kwijtraken; het doet dit door warmte-afgifte via een verhoogde doorstroming van de huid of transpiratie.

Hypotensie

Deze reactie kan bij zeer ernstig verlopende ontstekingsreacties worden gezien en worden veroorzaakt door het endotoxine dat vrijkomt uit de celmembraan van Gram-negatieve bacteriën.

Acute-fase-eiwitten

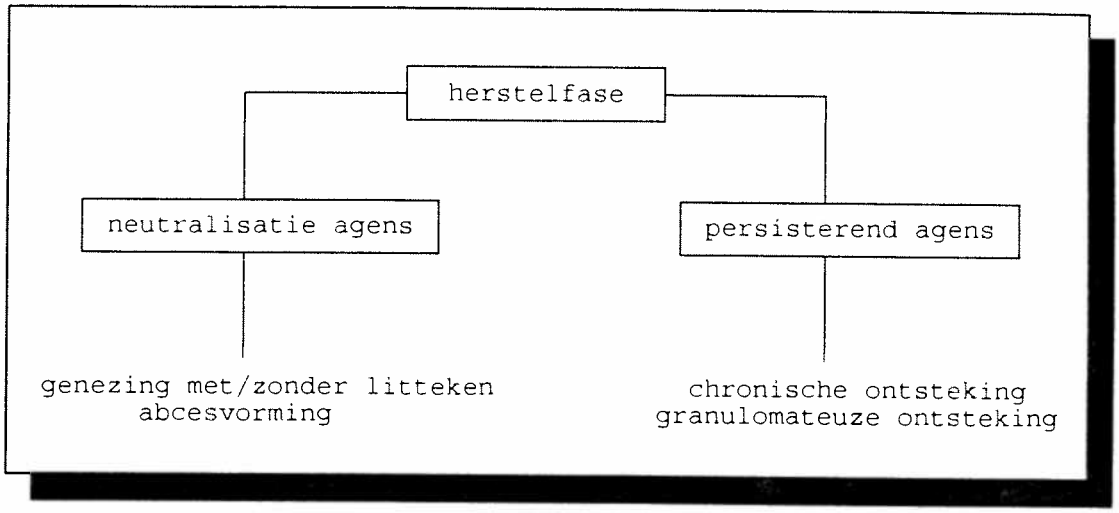
Zoals gezegd worden de acute-fase-eiwitten gevormd door de lever in reactie op factoren uit de macrofagen (zie paragraaf 6.1.2.b). Zowel de factoren als de acute-fase-eiwitten veroorzaken, naast de lokale reacties, systeemeffecten in het organisme, zoals onder andere in het beenmerg een uitstorting van granulocyten in de bloedbaan plaats vindt.

Serumverandering

Bij een ontstekingsreactie dalen de serumijzer- en zinkspiegels en het kopergehalte stijgt. Hierdoor wordt de groei van bacteriën verlaagd.
Er treedt een belangrijke verandering op in het eiwitmetabolisme: door spierafbraak vrijgekomen aminozuren dienen de lever als substraat voor de aanmaak van de acute-fase-eiwitten. Hierdoor daalt de albuminesynthese en stijgt de vorming vanfibrinogeen, hetgeen leidt tot een verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE).
(Hoedemaker et al, 1991; Capel et al, 1994)

6.2.1.e Afloop van de acute ontstekingsreactie

Wanneer het beschadigde agens dat de ontstekingsreactie in gang zette is geneutraliseerd of geëlimineerd, zal de herstelfase kunnen intreden. Het beëindigen van de ontstekingsreactie is mogelijk doordat de ontstekingsmediatoren worden afgebroken, dit geschiedt onder meer door de acute-fase-eiwitten.
Een acute ontstekingsreactie geneest echter niet altijd direct, maar kan een chronisch verloop krijgen, wanneer het agens niet direct geëlimineerd of geneutraliseerd kan worden.



Twee vormen van de afloop van een ontstekingsreactie, waarbij òf het agens geneutraliseerd wordt, òf het agens persisteerd en een chronische ontsteking ontstaat. (Hoedemaeker et al, 1991, pag 67)

6.2.2 Chronische ontstekingsreactie

Wanneer door de ontstekingsreactie het agens niet direct wordt verwijderd, zal in principe de weefselbeschadiging doorgaan en derhalve de ontstekings-reactie ook, in een poging alsnog het agens te verwijderen.
In het algemeen zal elke chronische ontstekingsreactie door een acute ontstekingsreactie worden voorafgegaan, al is dit klinisch niet altijd even duidelijk. Zo is het mogelijk dat een ontstekingsreactie sluipend begint, zodat de acute fase klinisch niet wordt herkend.

De morfologie van een chronische ontstekingsreactie verschilt op een aantal punten met die van de acute ontstekingsreactie. Aangezien de neutrofiele granulocyten relatief kort leven, en de macrofagen effectiever zijn in het fagocytoseproces, zullen in de loop van het ontstekingsproces de neutrofiele granulocyten vervangen worden door macrofagen.
Naast een andere samenstelling van het infiltraat worden bij chronische ontstekingen ook andere kenmerken gezien zoals proliferatie van fibroblasten, veroorzaakt door mediatoren uit de geactiveerde macrofagen (zie hoofdstuk 7).

Door het persisteren van het agens zal in voorkomende gevallen vaker een immuunreactie een rol spelen. Om deze reden bevinden zich niet alleen macrofagen maar ook lymfocyten en plasmacellen in het infiltraat. Via cytokinen kunnen lymfocyten de macrofagen weer stimuleren, waardoor deze ontstekingsmediatoren kunnen gaan secerneren. Een chronische ontstekingsreactie kan op deze manier soms jaren bestaan en door bindweefselvorming en beschadigingen ernstige vervormingen en daardoor verlies van functie tot gevolg hebben. Zoals bijvoorbeeld bij chronische reumatoïde arthritis). (Frenkel et al, 1982; Swaen & Oort, 1984; Hoedemaeker et al, 1991)

6.2.3. Granulomateuze ontstekingsreactie

Een bijzondere vorm van een chronische ontstekingsreactie is de granulomateuze ontstekingsreactie. Deze gaat gepaard met de vorming van granulomen, die bestaan uit enkele mm grote ophopingen van macrofagen, lymfocyten en reuzencellen in de weefsels. Daarnaast zijn door lymfokinen gemodificeerde en gestimuleerde macrofagen aanwezig, die epithelioïde cellen worden genoemd vanwege hun gelijkenis met epitheelcellen. Deze cellen zijn minder actief in het fagocyteren, maar zij scheiden enzymen (zure hydrolasen) uit. Tot slot kunnen meerkernige reuzencellen in het granuloom worden gevonden (reuzencellen van Langhans), die ontstaan door fusie van epitheloïde cellen.

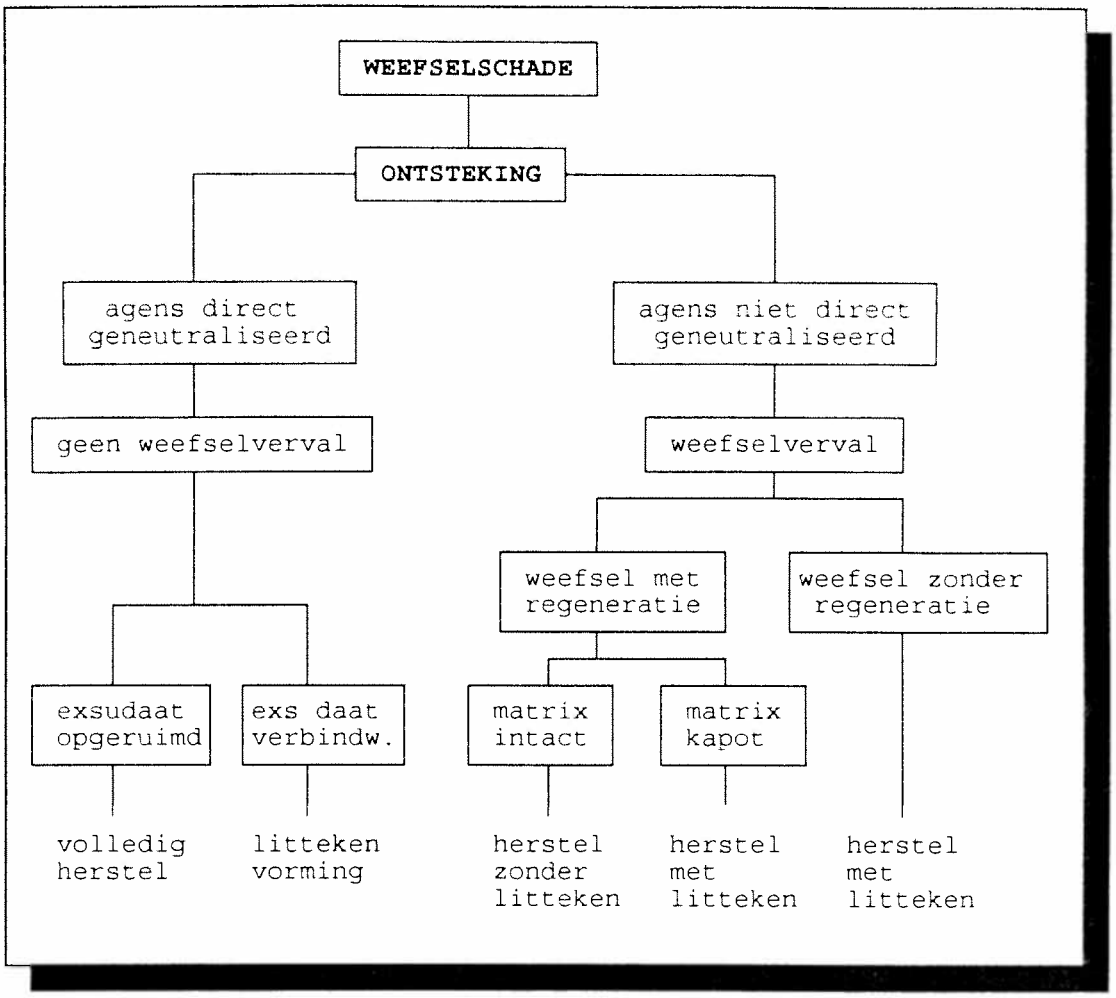
Deze bijzondere vorm van ontstekingsreactie zien we optreden bij agentia die intracellulair leven zoals de M.tuberculosum. Hoewel deze bacterie geëlimineerd kan worden door fagocytose, kan hij onder andere door een beschermend kapsel niet worden verteerd. Ook treedt de granulomateuze ontsteking op bij niet-levende partikels die door hun aard niet kunnen worden verteerd door de macrofaag (silicakristallen, sommige immuunaggregaten).

Door de aanwezigheid van dood of levend onverteerbaar materiaal in de macrofaag blijft deze cel voortdurend mediatoren uitscheiden, waardoor onder andere nieuwe macrofagen worden aangetrokken en andere zich delen. Op deze wijze wordt een aggressief partikel of bacterie gelokaliseerd ter plaatse gehouden (sequestratie). Wanneer het gelokaliseerde materiaal bacteriën of schimmels betreft, treedt ook een cellulaire immuunreactie op. Hoewel deze immuunreactie specifiek tegen het agens is gericht, kan dit echter niet direct worden gedood of geneutraliseerd, omdat het immers intracellulair is gelokaliseerd. In deze gevallen treedt dan ook een allergie van type IV op, een vertraagd allergische reactie waarbij de T-helpercel en de cytotoxische T-cel een rol spelen.

Soms zijn de te fagocyteren partikels te groot, zoals bijvoorbeeld bij een hout- of metaalsplinter die in het weefsel terechtkomt. De fagocyterende cellen (eerst granulocyten, later macrofagen) kunnen dit partikel vanwege de grootte niet aan. We zien dan reuzencelvorming ontstaan zonder dat het komt tot een volledig granuloom. Tussen duidelijk aggressieve partikels zoals silicakristallen aan de ene kant en totaal inerte koolstofpartikels aan de andere kant is een variatie van partikels en dus van weefselreacties te verwachten. (Frenkel et al, 1982; Swaen & Oort, 1984; Hoedemaeker et al, 1991)

6.2.4 Herstel van de ontstekingsreactie

Wanneer het schadelijke agens is gedood of geneutraliseerd en er geen abces ontstaan is, kan het herstel van de aangerichte schade een aanvang nemen. Het proces dat zorgt voor het herstel begint in feite reeds vroeg in de ontstekingsreactie, wanneer de granulocyten en macrofagen het beschadigde weefsel opruimen. Soms vindt reeds na 24 uur onder invloed van cytokinen en vrijkomende groei factoren proliferatie van fibroblasten en trombocyten in het weefsel plaats, die dit weefsel een rood granulair aspect geeft (granulatieweefsel). De nieuwe capillairen groeien het ontstekingsveld in vanuit sprouting van bestaande bloedvaten onder invloed van groeifactoren (zie paragraaf 5.6.3).



Verschillende vormen van genezing na een ontsteking.
(Hoedemaeker et al, 1991, pag 69)

Behalve noodzakelijke nieuwvorming van capillairen en bindweefsel moet echter ook het beschadigde parenchym worden hersteld of vervangen. Hiervoor is het noodzakelijk dat het beschadigde weefsel regeneratiecapaciteit bezit of vervangen wordt door ander weefsel. In het laatste geval gaat het meestal om bindweefsel in de vorm van littekenweefsel.

Weefselregeneratie

Niet elke weefselcel bezit het vermogen tot regeneratie. Met betrekking tot deze regeneratiecapaciteit kunnen weefselcellen worden verdeeld in labiele, stabiele, en permanente cellen.

1. Labiele cellen zijn cellen die een hoge regeneratiecapaciteit bezitten en voortdurend de celcyclus doorlopen en delen. Het betreft hier voornamelijk cellen van het epitheel dat de buitenzijde (plaveiselepitheel) of de binnenzijde (de verschillende soorten slijmvlies) van het lichaam bekleedt. De lymfoïde en haemapoëtische cellen behoren eveneens tot deze categorie.

2. Stabiele cellen zijn cellen die zich onder normale omstandigheden niet delen; zij hebben het vermogen hiertoe niet verloren, maar verkeren in de Go-fase. Ze kunnen echter het commando krijgen om de celcyclus weer te doorlopen. Het betreft hier de meeste cellen van parenchymateuze organen zoals lever, nier en pancreas en mesenchymale cellen zoals bindweefselcellen, osteoblasten, cellen van het gladde spierweefsel en endotheelcellen.

3. Permanente cellen hebben het vermogen tot delen verloren en gaan op den duur dood zonder nog eens in deling te zijn geweest. Tot deze categorie behoren de neuronen, de cellen van het dwarsgestreepte spierweefsel en osteocyten. Ondanks het feit dat neuronen zich niet kunnen delen is het mogelijk dat axonen na beschadiging opnieuw uitgroeien en opnieuw een verbinding maken met het te innerveren weefsel. Ook bij het dwarsgestreepte spierweefsel is het onvermogen tot regeneratie niet zo absoluut. Er is enige regeneratiecapaciteit, maar deze is veel te gering om beschadigingen te kunnen herstellen.

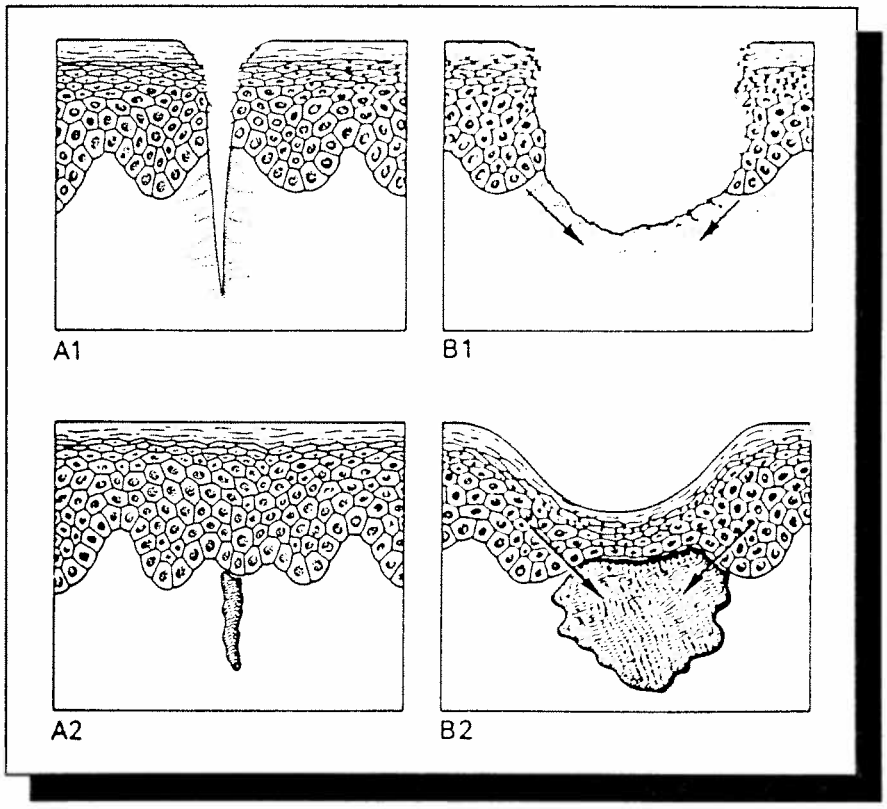
Primair herstel

Een voorbeeld van primaire genezing is een steriele operatiewond, een wond die nauwelijks met weefselverval gepaard is gegaan. In de eerste fase treedt door het openen van de capillairen een bloeding op die stolt. Het gevormde fibrine dekt de wond af van de buitenwereld en houdt hem steriel. Het fibrine stimuleert echter eveneens een influx van fibroblasten (op geleide van de fibrinedraden). Vrijkomende groeifactoren stimuleren uitgroei van endotheelcellen en vaatvorming. Naast deze stimuli spelen uiteraard de ontstekingsmediatoren een rol, en onder een wond-afdekkende, korst vindt de ontstekingsreactie plaats die het beschadigde weefsel opruimt en de schade probeert te herstellen (het agens is immers niet meer aanwezig).

Onder invloed van diverse groeifactoren (epidermale groeifactor, platelet-derived-growth factor en fibroblast growth factor) ontstaat een proliferatie van respectievelijk epitheel, capillairen en fibroblasten. De productie van deze groeifactoren wordt onder meer geregeld door het contact tussen cellen en de bestanddelen van de extracellulaire matrix (zie paragraaf 2.1.2 en 2.3).

Veel cellen hebben receptoren voor componenten van de extracellulaire matrix, waardoor intacte vezelstructuren van het bindweefsel weer van betekenis kunnen zijn voor de regeneratie (zie paragraaf 4.2.2 en 5.5.3).

Eerst is het bindweefsel nog rood door de vele bloedvaatjes (granulatieweefsel), maar bij het ouder worden van het bindweefsel verliest de extracellulaire matrix water waardoor een verkorting van de collagene vezels optreedt. Hierdoor worden de capillairen dichtgedrukt en het uiteindelijke beeld zal een wit streepje bindweefsel (litteken) zijn dat zichtbaar is door de doorzichtige geregenereerde epidermis heen.



Genezing van een ontstekingsreactie.
A: primaire genezing, de epidermis regenereerd, de onderhuid niet.
B: bij weefselverval wordt het weefsel vervangen door bindweefsel.
Hoedemaeker et al, 1991, pag 71)

Secundair herstel

Wanneer de weefselbeschadiging gepaard gaat met weefselverval zal het ontstane defect moeten worden opgevuld; hiervoor is veel meer granulatieweefsel nodig en uiteindelijk zal dus meer bindweefsel gevormd worden. Wanneer in dit geval veroudering leidt tot verkorting van collagene vezels,

wordt er meer dan bij het primaire herstel, tractie op de omgevende weefselstructuren uitgeoefend, waardoor onregelmatige en soms mutilerende littekens ontstaan. Brandwonden zijn hierom berucht, aangezien het hier gaat om grote, relatief oppervlakkige wonden met relatief veel collageenvorming. (Woolf, 1986; Bosman, 1993; Hoedemaeker et al, 1991; Ottolander, 1989; Swaen & Oort, 1984)

Het optreden van littekenweefsel is behalve van de regeneratiecapaciteit van het beschadigde weefsel ook afhankelijk van de mogelijkheid een weefselregeneratie ordelijk te laten verlopen, zodat het nieuwgevormde weefsel ook functioneel is. Hiervoor is een grondstructuur nodig op geleide waarvan de regeneratie kan plaatsvinden. Deze grondstructuur vinden we terug in het basisbioregulatiesysteem, waarin alle componenten de weefselproliferatie geleiden. Zonder goed functionerend BBRS heeft het groeiende weefsel geen organische relatie en kan daarom niet goed functioneren.

6.3 Aanpassing aan stressoren

Bij de bespreking van de actieve verdedigingsmechanismen (paragraaf 6.1.2) hebben we het al gehad over specifieke en a-specifieke reactiemogelijkheden van het organisme op storende factoren van buitenaf. Zoals gezegd zullen we vooral het accent leggen op de a-specifieke reactie, omdat er bij iedere vorm van pathologie sprake is van een algemeen specifiek syndroom (= de specifieke a-specifieke reactie).

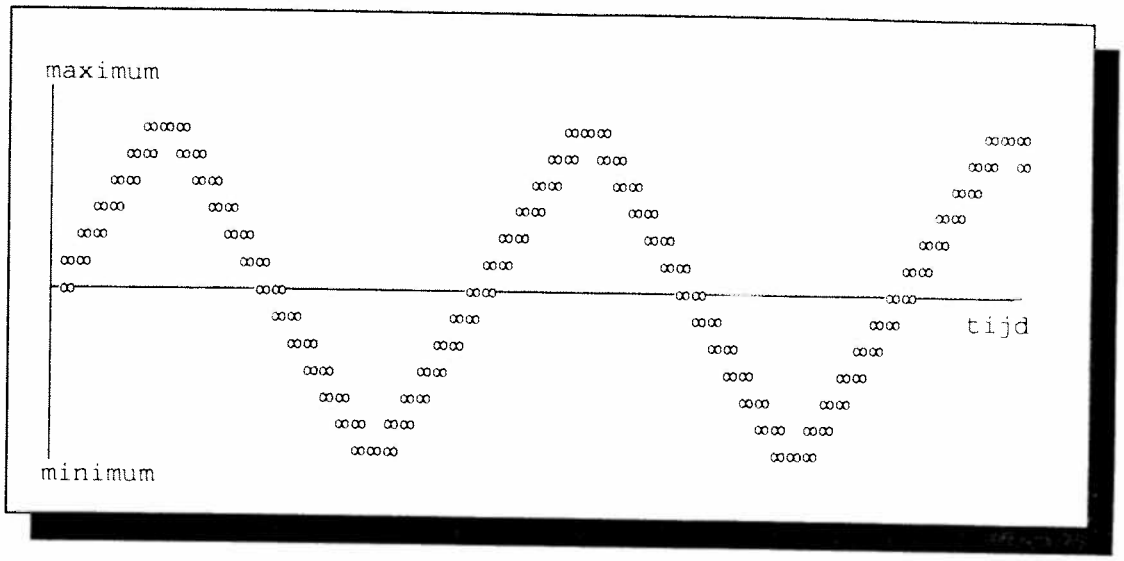
We zullen de algemene reactie van het lichaam op een willekeurige factor, die dreigt het evenwicht binnen de mens te verstoren, bespreken aan de hand van twee modellen, die in feite hetzelfde vertellen, maar beide met het accent op een andere regelkring binnen het vegetatieve regelsysteem. Later zullen we dan gaan bekijken hoe deze twee modellen te integreren zijn tot één model binnen het basisbioregulatiesysteem.

Het eerste model is de aanpassing van de mens met betrekking tot vegetatief-affectieve stoornissen van W. Birkmayer. Het tweede model is het General-Adaptation-Syndrom van Hans Selye, dat de grondgedachte is van zijn theorie over stress.

Ieder biologisch stelsel, dus ook de mens, is in feite op te vatten als een in een dynamisch evenwicht verkerende toestand, dat wil zeggen dat er zich vanaf de geboorte tot de dood een continu proces afspeelt van veroudering en vernieuwing zonder dat er in wezen iets essentieels verandert. Ieder deeltje van de mens wordt van tijd tot tijd vervangen door een nieuw gelijkwaardig en identiek deeltje, zonder dat zijn verschijningsvorm daardoor verandert.

Dat ons leven niet is voor te stellen als een rechte lijn komt doordat we voortdurend aan dreigende factoren van ons evenwicht onderhevig zijn. Iedere factor die een afwijking van de evenwichtsnorm veroorzaakt, vormt automatisch de prikkel voor de terugkeer. Het organisme zal zich voortdurend moeten aanpassen en bewegen tussen het ene maximum en het andere maximum.

Iedere factor die een afwijking van de as van het leven (de middellijn) veroorzaakt, veroorzaakt automatisch de prikkel voor de terugkeer.
Dit principe is terug te vinden vele vele natuurlijke geneeswijzen, zoals de Traditionele Chinese Geneeskunde (yin-yang-evenwicht), de homeopathie (similia similibus curentur), de Ayur Veda (tridoshas, gunas en zeven dhatoes), de osteopathie (PRM-SRM, embryologische rotaties-gravitationele krachten).



Het levensritme dat zich voortdurend aanpast, als sinusoïdale vorm. Het beweegt zich van de middellijn tussen het ene maximum en het andere maximum.

6.3.1 Adaptatiemodel volgens W. Birkmayer

Volgens Birkmayer geeft iedere afwijkende prikkel die op het lichaam inwerkt aanleiding tot het versturen van afferente informatie naar het centrale zenuwstelsel, waar weer efferente informatie naar de periferie gestuurd wordt ter correctie van de afwijkende prikkel. Dit alles verloopt via het vegetatieve regelsysteem.

Iedere afferente prikkel leidt enerzijds tot prikkelgeleiding langs de specifieke spinale tracti, met als eindeffect een gelokaliseerd prikkel-resultaat in het specifieke cortexareaal. Aan de andere kant wordt door afferente prikkeling via collateralen in de hersenstam het reticulaire systeem geprikkeld, van waaruit aan de gehele schors (in het bijzonder frontaal) een diffuse arousal reaction (= wekreactie) ontketend wordt.

Dit noemt Birkmayer de algemene arousal reaction. Klinisch geeft dit een vigiliteitstoename of algemeen een geëxtraverteerde activitieitstoename. De arousal reaction valt te vertalen als een activiteitstoename in ieder functiegebied. De arousal reaction is dus een algemene reactie van het lichaam op een daarop inwerkende prikkel.

Birkmayer laat dit zien aan de hand van het volgende voorbeeld. Een nachtelijke wandelaar loopt door een bos. Plotseling hoort hij een schot. We kunnen dan het volgende waarnemen. De wandelaar is opeens klaar-

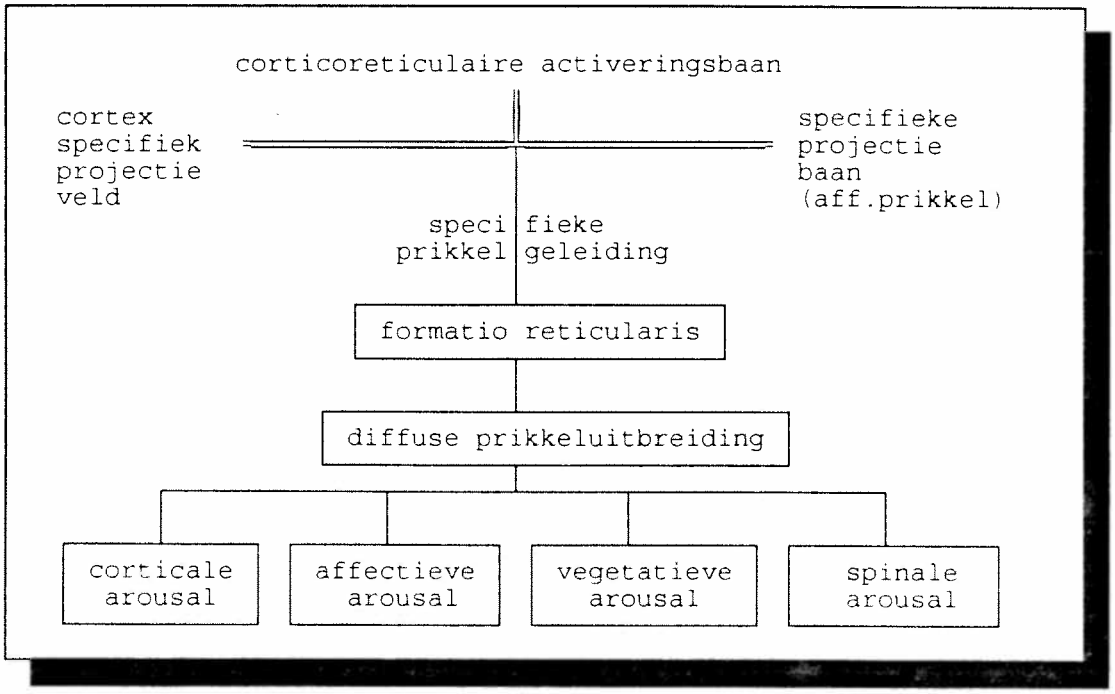
wakker en zal angstig zijn. Zijn hart klopt heftig en zijn spieren spannen. De acoustische prikkel van het schot heeft dus de volgende reactie teweeg gebracht in het lichaam:

* Via zijn specifieke geleidingsbaan, de N. Cochlearis en een aantal neuronale centra waarin de informatie wordt verwerkt (corpus geniculatum mediale), wordt de acoustische schors gesprikkeld. Deze specifieke geleidingsbaan geeft collateralen af aan de formatio reticularis.
  Dit zijn polysynaptische ketens van sterk vertakte neuronen die om de canalis centralis gegroepeerd zijn en zich van de medulla oblongata tot de ventromediale thalamuskern uitstrekken.
* Vanuit de formatio reticularis komen a-specifieke prikkels die zich diffuus over de andere centra in de hersenen verspreiden en zo dus een algemene reactie in het lichaam bewerkstelligen die een algehele activitieitstoename te zien geeft.

Als we nog eens kijken naar de nachtelijke wandelaar dan zien we dus:

a) wakker: corticale arousal reaction
b) angst: affectieve arousal reaction
c) hartkloppingen: vegetatieve arousal reaction
d) verhoogde spiertonus: spinale arousal reaction.

De formatio reticularis is dus het morfologische substraat dat op het hoogste niveau de communicatie tussen corticale, affectieve, vegetatieve en motorische functies onderhoudt.



Schematisch overzicht van het adaptatiemodel volgens Birkmayer.

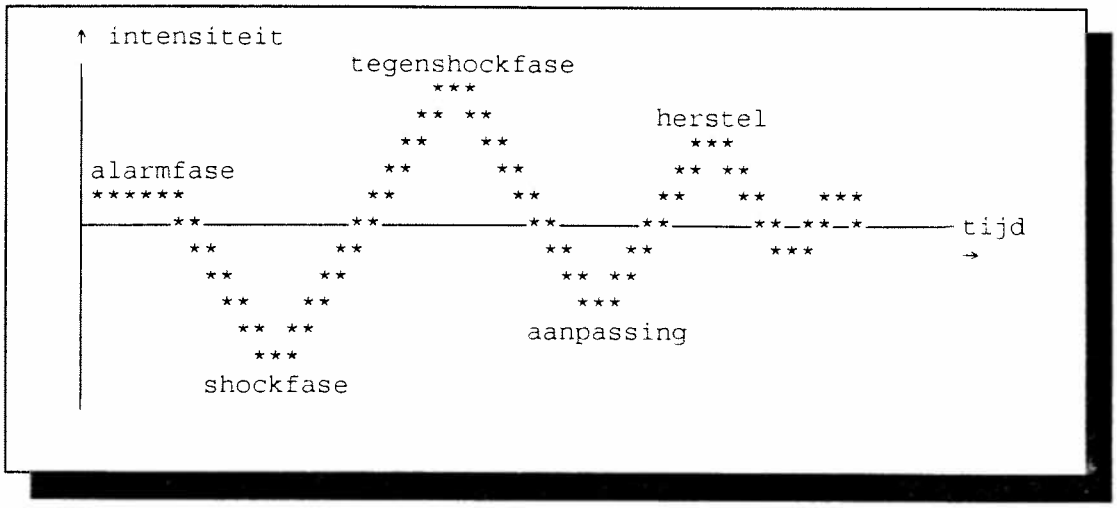
Dit model van Birkmayer laat dus duidelijk zien hoe de reactie verloopt in het lichaam, wanneer het zich moet aanpassen aan veranderde omstandigheden in het algemeen. (Birkmayer & Pilleri, 1965)

6.3.2 Adaptatiemodel volgens Selye

In het model, waarin H. Selye de aanpassing van het lichaam belicht, staat de humorale of hormonale regulatie meer centraal.
Selye heeft de aanpassing van het lichaam aan een veranderde toestand in het algemeen weergegeven in het General Adaptation Syndrom (G.A.S.). Hij heeft dit geformuleerd als de a-specifieke reactie van het lichaam op alle eisen die eraan wordt gesteld. Later noemde hij dit stress, en de stress veroorzakende factoren noemde hij stressoren. We zullen nu dit begrip stressoren blijven hanteren als aanduiding voor al die factoren die een bedreiging vormen voor de handhaving van het dynamisch evenwicht.

General Adaptation Syndrom (G.A.S.)
Selye zag dat het General Adaptation Syndrom bestond uit vijf stadia:

1. een alarmstadium
2. een shockfase (afweerstadium)
3. een tegenshockfase
4. een aanpassing of herstelfase
5. een uitputtingsstadium.



Schematisch overzicht van de stadia van het General Adaptation Syndrom volgens Seyle. De herstelfase bestaat normaliter uit een uitdoving van de reacties.

Ook zag hij dat er zich in het lichaam een specifieke reactie voordeed als gevolg van a-specifieke factoren. Ieder stadium heeft zo zijn eigen specifieke kenmerken. Werkt er een bepaalde stressor op het lichaam in dan reageert het lichaam daar in eerste instantie op met een alarmreactie. Dit houdt in dat alle levensreddende hulpmechanismen worden gemobiliseerd, zodat de reactie zich over een groot gebied uitbreidt. Er is nog geen orgaanstelsel speciaal voor zijn taak toegerust.

Selye heeft het bestaan van deze alarmreactie ontdekt bij proeven op ratten. Hij zag dat de ratten op willekeurig welke stressoren hij gebruikte bij zijn proeven er steeds drie dezelfde symptomen optraden:

1. een vergroting van de bijnier
2. atrofie van het thymicolymfatische systeem
3. bloedende zweren in bet slijmvlies van de maag en het duodenum.

Deze trias die optrad als specifieke reactie op stressoren was de basis voor de ontdekking van de alarmreactie. Later bleken er nog tal van andere symptomen op te treden als gevolg van deze alarmreactie.

Na de alarmreactie volgt het afweerstadium, bestaande uit een shockfase en een tegenshockfase (zie paragraaf 5.4.2). Er wordt een aanpassing verkregen dankzij een optimale ontwikkeling van het geschikste specifieke afweerstelsel. De afweerreactie waardoor een aanpassing wordt verkregen is duidelijk te zien in de volgende proef die Selye uitvoerde met verschillende groepen ratten.

Honderd ratten werden in een gekoelde kamer gezet met een temperatuur rond het vriespunt. De meeste ratten verdroegen dit goed hoewel ze de eerste 48 uur de kenmerkende verschijnselen van de alarmreactie vertoonden. Tien dieren werden aan het einde van de tweede dag onderzocht. Ze hadden allemaal vergrote vetvrije bijnieren (in de acute fase van de alarmreactie stoot de bijnierschors zijn vetdruppeltjes, die corticoïden bevatten, af aan het bloed), een atrofisch thymicolymfatisch systeem en maagzweren. Dit is de shockfase van het afweerstadium.
Na 48 uur werden twintig ratten overgeplaatst naar een nog koudere ruimte samen met ratten die tot op dat moment bij kamertemperatuur hadden geleefd. Doordat de eerste groep ratten al een alarmreactie had doorgemaakt bleken zij minder bestand tegen de koudere kamer dan de andere ratten. De shockfase wordt gekenmerkt door een verminderde weerstand, terwijl de tegenshockfase een verhoogde weerstand te zien geeft.

Vijf weken later werd weer een aantal ratten uit de gekoelde kamer gehaald. Het bleek dat ze zich volledig hadden aangepast aan het leven bij deze koude temperaturen en bevonden zich in de aanpassingsfase. Toen deze dieren in de vrieskamer werden terug gezet overleefden ze temperaturen die niet behandelde ratten nooit zouden hebben kunnen verdragen.

De ratten hadden dus een verhoogde weerstand opgebouwd en zich aangepast aan de koude-stressor. Tevens was bij deze ratten waar te nemen dat de bijnierschors weer geheel was gevuld met vetdruppeltjes als teken dat ze geen strijd meer voerden tegen deze stressor.

Het vijfde stadium dat Selye beschrijft is het uitputtingsstadium. Hier breidt de reactie zich weer uit als gevolg van 'slijtage' (het opmaken van de aanpassingsenergie). De productie van corticoïden neemt weer toe, maar kan slechts stand houden tot de hulpmechanismen zijn uitgeput.
Dit was ook te constateren bij de proef met de ratten in de ijskoude ruimte. Na verscheidene maanden leven in deze ruimte ging de verkregen weerstand weer teloor. De dieren konden niet eens meer blijven leven in de matig koude kamer.

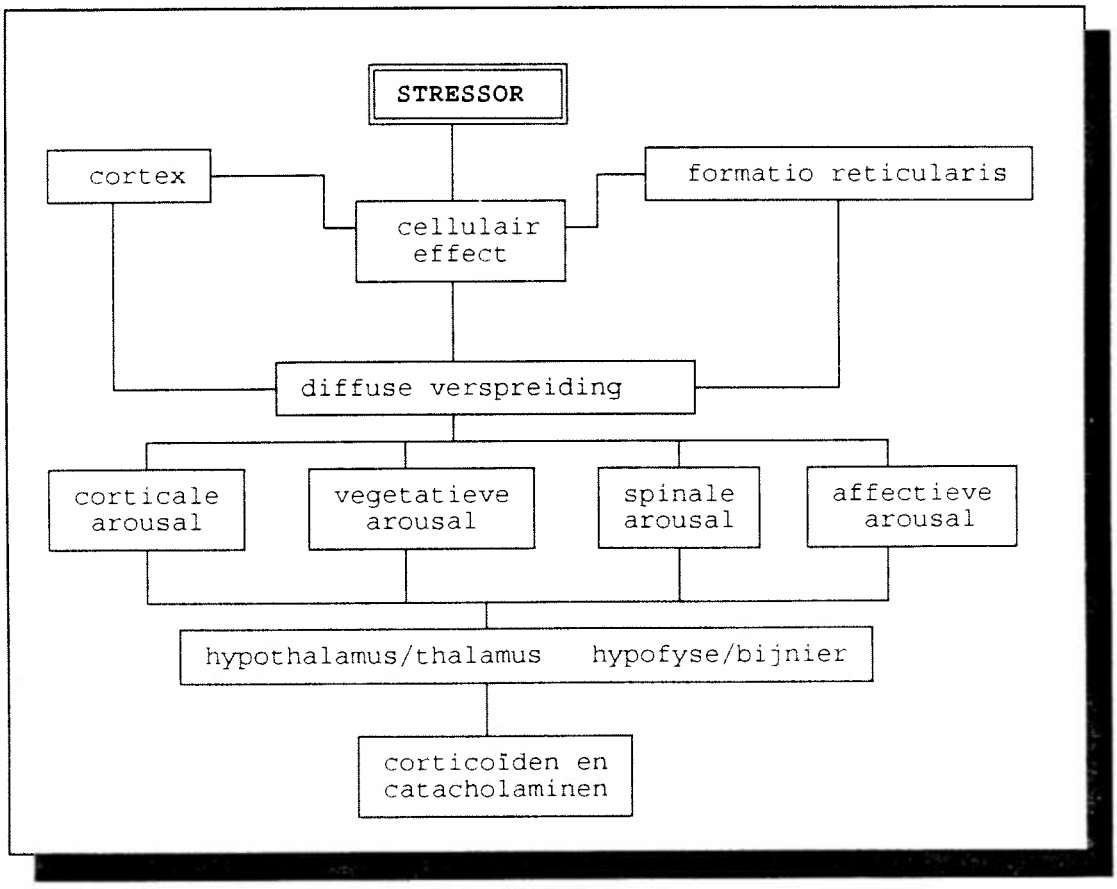
Alarmsignalen
De bijnier speelt in de drie stadia een belangrijke rol. Selye ziet de reactie op een stressor (alarm) en de correctie-reactie (afweer) via humorale en nervale wegen, maar legt toch het accent op de humorale weg. Hij spreekt van vermoeidheidsstoffen die als bijproduct van de stofwisseling ontstaan en dus via het bloed bepaalde centra in de hersenen prikkelen. Het is echter evenzeer mogelijk dat de stressor een tekort van een bepaalde stof veroorzaakt die wordt opgebruikt als er een stressor op het lichaam inwerkt. Het tekort kan dan als boodschapper fungeren.

Verder kunnen we een onderscheid maken in de soort van stressor. Is hij specifiek, dat wil zeggen werkt hij in op een klein doelgebied, (een doelgebied kan bestaan uit een cel, meerdere cellen, organen, etc) of werkt hij in op een groot doelgebied en is de stressor dus a-specifiek. De specifieke stressor zal een geringer aantal alarmsignalen afvuren dan de a-specifieke stressor.
Treft de stressor maar een paar celletjes dan zal de alarmreactie miniem zijn, omdat er maar een klein aantal alarmsignalen wordt afgevuurd. Treft het een grote hoeveelheid weefsel, bijvoorbeeld een grote brandwond, dan zullen afgevuurde alarmsignalen zorg dragen voor een heftige alarmreactie. (Selye, 1978)

6.3.3 Geïntegreerd adaptatiemodel

Een stressor leidt tot het uitzenden van alarmsignalen wanneer hij een bepaalde prikkeldrempel overschrijdt. Hiervoor zijn van belang de intensiteit, de duur en de localisatie van de stressor. Ook subliminale stressoren kunnen door middel van summatie een voldoende sterkte bereiken waardoor ook de prikkeldrempel wordt overschreden. Vervolgens ontstaan verschillende reacties:

1. In het doelgebied zullen door de inwerkende stressor direct stoffen vrijkomen, bijvoorbeeld door schade aan cellen (zie paragraaf 6.2.1).
2. Als tweede effect zal er een specifieke afferente prikkel verzonden worden naar specifieke corticale projectiegebieden.
3. Onderweg geeft deze afferente prikkel collateralen af naar de formatio reticularis,
4. die op zijn beurt een diffuse verspreiding van de informatie verzorgt naar alle andere gebieden van de hersenen die niet door de specifieke prikkel geactiveerd waren. Ook de musculatuur wordt door deze diffuse verspreiding voorzien van informatie via het ascenderende systeem van de formatio reticularis. Zo wordt bereikt dat alle weefsels in het lichaam op een gelijk activiteitsniveau worden gesteld.
5. Ook het vegetatieve regulatiesysteem ontvangt zijn informatie via de formatio reticularis (Birkmayer) en zal op zijn beurt de vegetatieve functies stimuleren (hypothalamus/thalamus-systeem),
6. te beginnen met het vrijmaken van corticoïden en catacholaminen uit de bijnier (hypofyse/bijnier-syteem). (Selye)



Schematisch overzicht van het geïntegreerde adaptatiemodel volgens de hierboven beschreven reacties 1 t/m 6.

Het hele lichaam is nu in staat van alarm gebracht en we spreken daarom van het alarmstadium.

Na de algemene adaptatie zal er een specifieke adaptatie plaats moeten vinden. De alarmsituatie geeft het lichaam de tijd om uit te zoeken welk afweermechanisme het meest geschikt is om de stressor te lijf te gaan. Er zijn dan twee manieren om op de stressor te reageren. Je kunt hem negeren, als het een niet schadelijke factor blijkt te zijn, of je valt hem aan en probeert de schadelijke factor te weren. In het laatste geval zal eerst geprobeerd worden met een zo perifeer mogelijk afweermechanisme de stressor te onderdrukken of in zijn geheel te vernietigen (zie paragraaf 6.2).

Kan de stressor nu al bedwongen worden dan zal verdere inschakeling van andere vegetatieve regelkringen niet nodig zijn. Zo niet dan zullen er meer variabelen nodig zijn en dus ook een integratie met de hogere vegetatieve regelcentra op spinaal niveau. Dit noemen we het 'Stufengesetz' (Birkmayer). Zo beschrijft D. Gross het antwoord van het lichaam op een trauma als volgt:

1. Het eerste antwoord van het lichaam op een trauma is lokaal (hyperaemie, ontstekingen en pijn)
2. dan vasaal-segmentaal (tonusverhoging van de gladde en dwarsgetreepte spieren),
3. veranderingen van de epikritische en protopathische sensibiliteit, die segmentaal- perifeer en/of vasaal, autonoom-sympatisch bepaald is,
4. veranderingen van de secretie activiteit van het interne milieu.

Dit reflectorisch antwoord kan ook supra-segmentale (= supra-spinale) reacties van het mesencephalon, basale gangliën, thalamus en hypothalamus veroorzaken (ademhaling, bloedsomloop, temperatuur en waterhuishouding).
Tenslotte kan het tot psychische veranderingen komen. Lukt het om een geschikt afweermechanisme te vinden zodat de stressor goed afgeweerd wordt, dan hebben we het aanpassingsstadium bereikt. De alarmsituatie verdwijnt en de activiteit van de rest van het lichaam keert terug naar zijn normale functieactiviteit. (Gross, 1972)

Lukt het niet om een goede aanpassing te verkrijgen, dan kan er een chronische afwijking van de norm ontstaan. Deze afwijking van de homeostase werkt als irritatiecentrum en kan leiden tot irritatiezones, waarbij veranderingen waarneembaar zijn van de grondsubstanties van de huid, periost, musculatuur, botten of van een orgaan. (Gross, 1972)
Na de aanpassing zien we na onbepaalde tijd dat de aanpassing weer verloren gaat. Het afweermechanisme raakt uitgeput. We hebben dan het uitputtingsstadium bereikt (Selye). Dit uitputtingssyndroom is dus geen pathologisch proces, maar een fysiologisch gevolg van iedere aanpassing.

6.4 Homeostase en cybernetica

In de loop der jaren is ons lichaam geëvalueerd tot een organisme dat opgebouwd is uit zeer hoog gespecialiseerde cellen, die het grootste gedeelte van hun aanpassings- of adaptatievermogen zijn kwijtgeraakt. De cellen in het menselijk lichaam zijn niet meer in staat zich aan een veranderde omgeving aan te passen. Het is daarom van levensbelang dat de omgeving van de cellen zo constant mogelijk blijft.

Reeds in de tweede helft van de 19e eeuw wees de Franse fysioloog Claude Bernard er reeds op dat één van de meest kenmerkende eigenschappen van alle levende wezens is dat zij in staat zijn hun interne milieu binnen zeer nauwe grenzen constant te houden. Later introduceerde de Amerikaanse fysioloog Walter Cannon hiervoor de term homeostase. Homeostase is afgeleid van de Griekse woorden homoios = gelijk en stasis = toestand. (Bok, 1964; Pask, 1965)

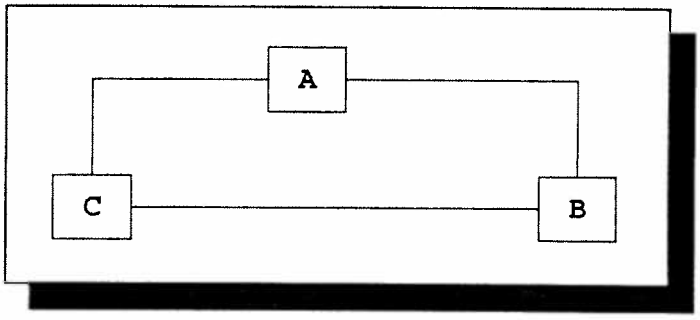
6.4.1 De homeostase

Er bestaat in het lichaam een regelsysteem dat tot doel heeft de homeostase te regelen, een zogenaamde homeostaat, die te vergelijken is met de ons aller bekende thermostaat. De thermostaat zorgt ervoor dat in een bepaalde ruimte de temperatuur constant gehouden wordt. Als wij overmatig veel eten of drinken, ons omringd zien door strenge koude of grote hitte, dan zien we dat de samenstelling van de lichaamsvloeistoffen en de temperatuur van het lichaam nagenoeg gelijk blijven. Wanneer het lichaam faalt de homeostase te handhaven dan zal ziekte en zelfs dood het gevolg zijn.
De regulering van de homeostase geschiedt door een uitgebreid net van regelsystemen die geïntegreerd en gesuperponeerd zijn met en op elkaar. Om een idee te krijgen hoe dit regelsysteem werkt volgen hier een aantal basisprincipes die in het algemeen gelden voor elk regelsysteem.

6.4.2 Het principe van het sturen

Om een bepaalde koers te kunnen varen, zal men over een stuurmechanisme moeten beschikken om een dreigende afwijking van de koers teniet te doen en een ontstane afwijking te kunnen corrigeren. In het menselijk lichaam wordt ook een vaste koers gevaren. De koers komt hier dan overeen met de homeostase, die staat voor een vaste samenstelling, hoeveelheid en temperatuur van de interstitiële vloeistof.

De homeostase is de norm waarop onze stuur- of regelmechanismen zijn gericht, precies zoals de ingestelde temperatuur op een thermostaat de norm is die door de thermostaat gehandhaafd wordt. De cybernetica (stuurkunde) leert ons dat een bepaalde norm alleen gehandhaafd kan worden door middel van een terugkoppeling of feedback, waarvan het effect tegengesteld gericht is aan de afwijking. We spreken dan van een tegenkoppeling of negatieve feedback. We zullen nu aan de hand van een voorbeeld het principe van de terugkoppeling gaan bekijken.

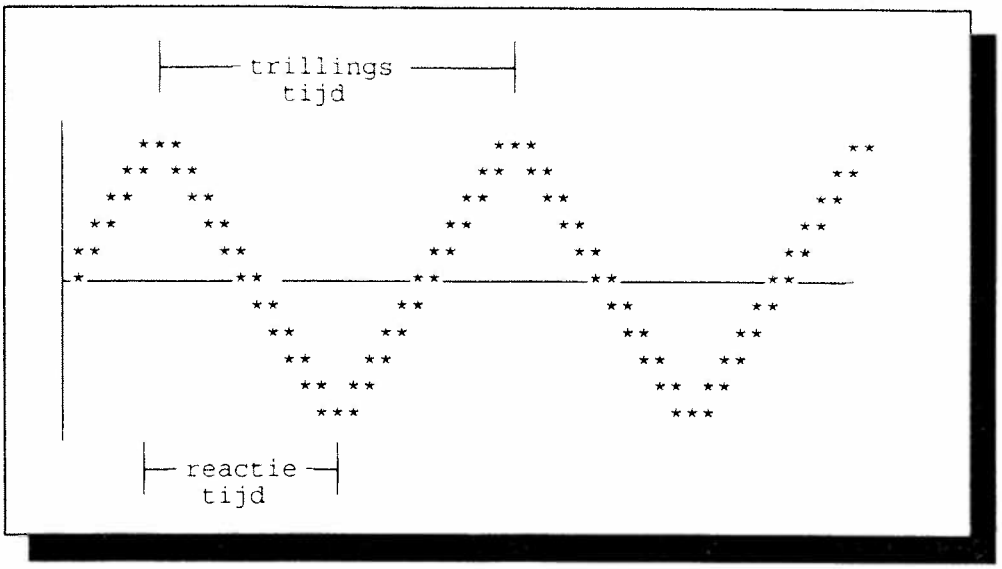


Schematische voorsteling van een dynamisch evenwicht (A); een registratie van afwijkingen (B) en een regulatiemechanisme (C).

In de bovenstaande figuur stelt A een dynamisch evenwicht voor, bijvoorbeeld een broedstoof, B is de wijzer van een thermometer en C is de klep die de afvoer van warmte kan doen af- of toenemen. Neemt nu bijv. door zonneschijn de temperatuur in de stoof toe, dan treedt er een verstoring op van het dynamisch evenwicht, de warmte-aanvoer is niet meer gelijk aan de warmte-afvoer wat hier tot een temperatuursverhoging in de stoof zal leiden.
De thermometernaald in B zal een hogere temperatuur aangeven dan de ingestelde temperatuur, waardoor via een bepaald mechaniek de klep in C verder open gaat. Hierdoor treedt een vergroting op van de warmte-afvoer waardoor er weer een verlaging van de temperatuur zal optreden.

Voordat de tegenkoppeling het bedoelde effect bereikt heeft, is er een bepaalde reactietijd verstreken. Stel nu dat de afwijking in A maar van zeer korte duur was, dan zou het tegenkoppelingseffect te laat komen, waardoor de tegenkoppeling zelf een storende invloed op de norm uitoefent. Hierdoor zal er een nieuwe tegengestelde terugkoppeling optreden.

Zo ontstaat er binnen deze terugkoppelingskring een trilling. Wanneer, zoals hier gesteld, de verandering in A van zeer korte duur is, dan zal de trillingstijd gelijk zijn aan twee maal de reactietijd. Dit noem je de eigen trilling.



Schema van afwijking en tegenkoppeling als trilling weergegeven. De trillingstijd bedraagt twee maal de reactietijd.

Is het antwoord op de verandering in A sterker dan de verandering zelf dan zal de trilling toenemen tot er een maximale amplitude bereikt is. De trilling dooft uit als het antwoord zwakker is, waardoor er een toestand van rust ontstaat, die aan zal houden zolang de van buiten komende invloeden constant blijven.
Zou in de tegenkoppeling de reactietijd nul bedragen dan zou de norm voor 100 % gehandhaafd worden. In ons voorbeeld zijn we uitgegaan van een zeer kortdurende verandering, waar het trage tegenkoppelingsmechanisme niet tijdig op kan reageren. De dreigende afwijking is een echte afwijking geweest die zich ongecorrigeerd heeft kunnen manifesteren.

Het wordt anders wanneer de dreiging een tijdsduur heeft die vele malen de reactietijd bedraagt. Het tegenkoppelingsmechnisme is dan in staat de dreiging te corrigeren (met dreiging bedoelen we de afwijking die zou ontstaan wanneer we niet over een tegenkoppeling zouden beschikken).

Nemen we weer de broedstoof als voorbeeld op een zomerdag. Stel de norm in de Stoof op 37° en de zon geeft een temperatuursverhoging van 10,1°. Het tegenkoppelingsmechanisme zal nu trachten de norm te handhaven door de warmte-afvoer te bevorderen. De tegenkoppelfactor zal vele malen groter zijn dan de resterende afwijking.

We zien nu het volgende gebeuren. De zon vormt een bedreiging van de norm. De grootte van de dreiging is 10,1°. Het tegenkoppelmechanisme reageert op de dreiging, zodanig dat de dreiging beperkt blijft tot een zeer kleine afwijking van de norm. Een tegenkoppelmechanisme corrigeert de

dreiging dus nooit voor de volle 100 %, maar er zal altijd een kleine afwijking van de norm bestaan. Deze afwijking is er de oorzaak van dat de rest van de dreiging wordt opgeheven.

dreiging	=	**tegenkoppelfactor**	+	**resterende afwijking**
10,1		10	+	0,1

6.4.3 Het werkzame traject

Een tegenkoppelmechanisme is niet in staat elke dreiging te corrigeren, maar kent bepaalde grenzen. Het gebied dat binnen deze grenzen valt is het werkzame traject van de tegenkoppeling.

Valt nu het effect van de dreiging buiten het werkzame traject, dan zal de tegenkoppeling niet in staat zijn hier een correctie te bewerkstelligen en kan de dreiging manifest worden. We zien dit bijvoorbeeld bij de handhaving van het bloedsuikergehalte. Alleen binnen een bepaald maximum en minimum van het bloedsuikergehalte is er sprake van een regulering. (Bok, 1964; Pask, 1965)

6.4.4 Pathologie van de adaptatie

De hiervoor beschreven adaptatie aan een stressor en de besturing kan op verschillende sterkten verlopen.
Het vegetatieve regelmechanisme kan te sterk op een stressor reageren, we spreken dan van een plus-variant. Het vegetatieve regelmechanisme kan normaal reageren en het kan te zwak reageren. In het laatste geval spreken we van een minus-variant.

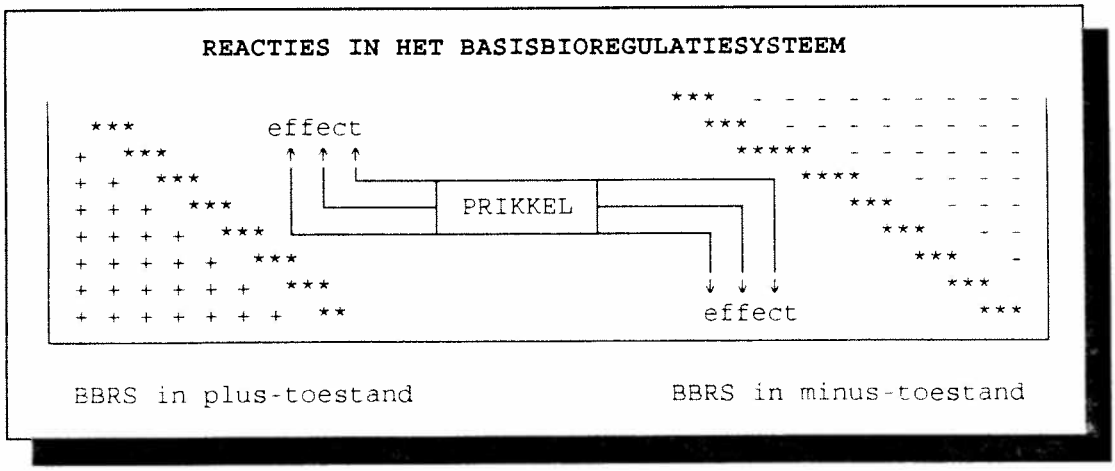
Bij de plus-variant verloopt het hele proces wel goed maar veel te heftig op de aanwezige stressor. Zo is het mogelijk dat op een subliminale stressor al een alarmsituatie ontstaat. De correctie van de stressor is veel groter dan de werkelijke afwijking die door de stressor veroorzaakt wordt. Zo'n hyperreactie valt bijvoorbeeld waar te nemen wanneer een stuifmeelkorrel via inademing op de slijmvliezen van de luchtwegen terecht komt. Door het verkeert inschatten van de schadelijkheid van de stressor ontstaat er een afweerreactie die in dit geval een ontsteking zal veroorzaken van de slijmvliezen en er al het mogelijke ondernomen wordt om de stressor onschadelijk te maken. Een ander voorbeeld is het reageren met een dermographia elevata op een relatief lichte strijking over de huid. Er worden teveel variabelen bij betrokken om een aanpassing te verkrijgen.

Bij de plus variant is er sprake van een prikkeldrempel verlaging. Reeds subliminale prikkels brengen een algehele alarmreactie te weeg. Dit wordt veelal veroorzaakt door de aanwezigheid van storende impulsen in het basisbioregulatiesysteem (zie hoofdstuk 7).

Bij de minus-variant zien we het tegenovergestelde gebeuren. Er bestaat een soort onvermogen om op een stress adequaat te reageren. Er wordt zelfs op sterke stressoren maar heel zwak gereageerd. We zien hier geen algemene alarmreactie ontstaan. We spreken nu van pathologie als de plus en minus varianten permanent aanwezig zijn.

Het bindweefsel speelt in de aanpassing een grote rol wat onder andere duidelijk naar voren komt in de theoriën van Selye, Pischinger Eppinger en Kellner. Het bindweefsel in het lichaam vervult verscheidene funkties zoals steunfunktie, stofwisselingsfunctie en wat heel belangrijk is een afweerreactie. 16% van het lichaam bestaat uit bindweefsel en is over het gehele lichaam verspreidt. Het is in staat stofwisselingsprodukten op te slaan, sommige stoffen om te zetten in andere stoffen; het kan dienen als "kast" tussen capillairen en vegetatieve zenuwen enerzijds en parenchymcellen anderzijds. Het bindweefsel speelt bij infecties en beschadiging een belangrijke rol ten aanzien van de afweer, zowel bij specifiek als niet-specifiek inwerkende schadelijke factoren.

Het bindweefsel, of liever het basisbioregulatiesysteem kan zelf in een plus- of minus-variant functioneren en daarmee de adaptatiemechanismen beïnvloeden. Verschillende stoornissen in het basisbioregulatiesysteem kunnen de oorzaak zijn van een gestoorde reactie (zie paragraaf 7.2).



Overzicht van de reacties in het basisbioregulatiesysteem. Links staat de plus-variant beschreven, met een 'opwaarts' effect; rechts is de minus-variant weergegeven, met een 'neerwaarts' effect.

Zo kan bij een niet-specifiek inwerkende stressor het bindweefsel in het hele lichaam een algemene reactie ondergaan. (Dicke et al, 1997; Selye, 1978; Birkmayer, 1965; Pischinger, 1975) Hierdoor neemt de bindweefsel-stofwisseling toe, bijvoorbeeld bij veranderde weersomstandigheden, röntgenstraling, overmatige inspanning, spierletsels, etc. Zo zijn er bijvoorbeeld bij rheumatoïde arthritis niet alleen veranderingen van het bindweefsel waarneembaar in de gewrichten, maar ook aan de ventrale zijde van de onderarm zijn noduli palpabel die duiden op een verandering van het bindweefsel (Hoedemaker et al, 1991). Zo is dus een vegetatieve omschakeling zichtbaar in het bindweefsel. Voorts bevindt zich in het bindweefsel ook het neuro-vegetatieve eindtraject en is het dus een ideale plaats om in te grijpen in het vegetatieve regelmechanisme.

Hoofdstuk 7.
Reacties in het BBRS

7.1 Het BBRS en de ontsteking

In de voorgaande paragrafen hebben we besproken hoe het organisme reageert op een prikkel. Van belang voor de rol van het BBRS zijn de a-specifieke reacties op een agens of stressor. Deze a-specifieke reacties spelen zich voornamelijk af in het losmazige bindweefsel en vertonen directe relaties met het capillaire netwerk en het neuro-vegetatieve eindtraject. Met andere woorden de eerste a-specifieke reactie van het organisme op een agens of stressor vindt plaats in het basisbioregulatiesysteem.
Voor we overgaan op de betekenis van het BBRS voor de diagnose en therapie, kijken we naar de specifieke reacties in het BBRS op een a-specifieke prikkel.

7.1.1 De eerste a-specifieke afweerreactie

Zoals gezegd maakt het voor het BBRS niet uit welke prikkel wordt toegediend. Of het nu een bacterie, medicijn, virus, chemische stof, splinter, of anderszinds is; de reactie blijft altijd hetzelfde. Als definitie voor een prikkel gebruiken we: 'een plotselinge verandering van de omgevingstoestand, die een verandering in en buiten de cel tot gevolg heeft' (Bernards & Bouman, 1988). De prikkel is hierbij niet specifiek, deze kan zijn mechanisch, electrisch, thermisch, chemisch, osmotisch of straling. In geval van de eerste a-specifieke afweerreactie kan men wel spreken van een adequate prikkel, hoewel deze eveneens door summatie kan variéren, zoals we verderop zullen zien.

Wat gebeurt er bij het toedienen van een prikkel (noxe) met het basisbioregulatiesysteem in de zin van een eerste a-specifieke afweerreactie:

1. Door beschadiging ontstaat een depolarisatie van de celmembraan en de extra-cellulaire matrix. Elke prikkel leidt tot het verlagen van de rustpotentiaal, waardoor een reeks chemische reacties in gang wordt gezet. Door de prikkel wordt dus een electrochemisch proces in werking gezet.

2. De depolarisatie van de rustpotentiaal wordt over de celmembraan veroorzaakt door een natrium-influx, gevolgd door een kalium-efflux. Deze ionenuitwisseling zet een reeks van andere electrolyt-transporten in werking (zie paragraaf 2.1.1).

3. Het door de depolarisatie veranderde transportmechanisme van de celmembraan brengt een verschuiving in het buffermechanisme van H^+concentratie te weeg; de zuurgraad stijgt (daling van de pH). De daling van de pH wordt verder in gang gezet door de granulocyten, die door chemotaxis naar het gebied migreren. (Hooghwinkel, 1990)

4. Door de daling van de pH en de daling van de redoxpotentiaal daalt de permeabiliteit van de Gap-junctions en worden de electrolyten en signaalmoleculen verminderd door gelaten (zie paragraaf 2.3).

5. Eveneens door daling van de pH en redoxpotentiaal wordt de binding tussen glycosaminoglycanen en hun proteïne in de proteoglycanen verbroken. (zie paragraaf 4.2.1).

6. Door het uiteenvallen van de proteoglycanen veranderd de rangschikking van de collagene vezels in de extra-cellulaire matrix en gaat de electrovalente binding aan de proteoglycanen verloren (zie paragraaf 4.4.1).

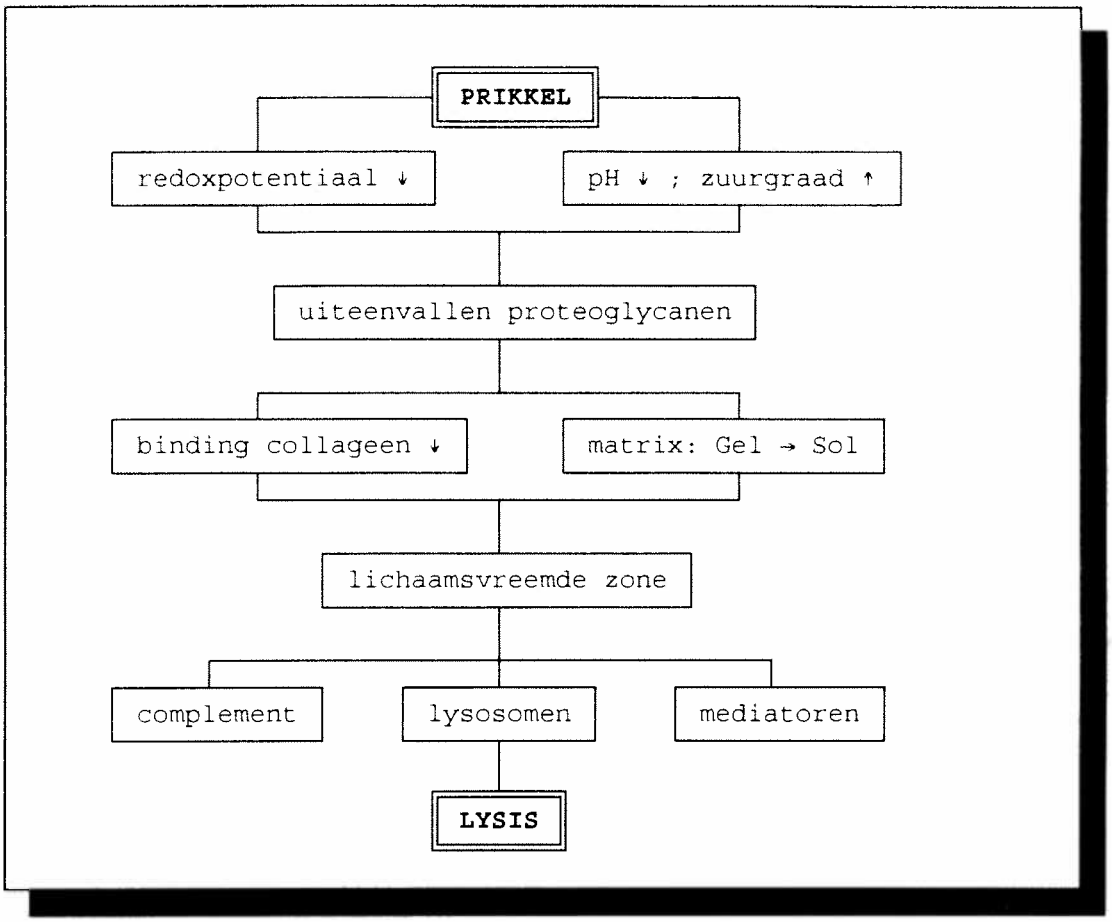
7. De fysiologische colloïd-toestand van de extra-cellulaire matrix stort in elkaar en de Gel-toestand van de grondsubstantie veranderd in een Sol-toestand (zie paragraaf 5.6.2). Hier begint de desaggregatie van de matrix op basis van potentiaalverandering.

8. De zone van gedesaggregeerde grondsubstantie wordt door het omgevende en gezonde basisbioregulatiesysteem ervaren als lichaamsvreemd, evenals de exogeen binnengedrongen elementen of de endogeen gevormde afvalproducten. De cellulaire en humorale actieve verdedigingsmechanismen treden in werking (zie paragraaf 6.1.2).

9. De complementfactoren volgen de alternatieve route en vormen C_3 en C_5, waardoor de neutrofiele granulocyten en macrofagen gestimuleerd worden en een chemotaxis in werking treedt (zie paragraaf 6.1.2).

10. Deze lichaamsvreemde zone wordt door het omgevende grondsysteem aangevallen. Onmiddellijk treden er een reeks lysosomale enzymen in werking om het gebied te schonen. Dit zijn vooral de adenosinetriphosphatasen - pro-esterasen - aminopeptidasen - oxydasen - peroxydasen - zure en alkalische posphatasen. De afgifte

van enzymen wordt in eerste instantie geïnduceerd door de macrofagen (MPS) en de mastocyten, in de zin van primaire en secundaire mediatoren (zie paragraaf 4.5.3).



Schematisch overzicht van de reacties 1 t/m 10 van de a-specifieke afweerreactie.

11. Dankzij de opgetreden vasodilatatie (hyperaemie) ontstaat een verhoogde permeabiliteit van de capillairen (exsudatie). Hierop volgt een marginatie van de granulocyten en monocyten, die door middel van de chemotaxis naar de plaats van beschadiging verplaatsen (infiltratie) (zie paragraaf 6.2.1).

12. De granulocyten bouwen aan de rand van het zieke deel een wal: de granulocytenwal. Een demarkatiezone om het zieke deel van het gezonde weefsel te scheiden; om het gezonde weefsel te beschermen tegen verdere invasie. (Woolf, 1986; Kellner, 1984)

13. Vanaf ongeveer het 16e uur tot het 48e uur worden de granulocyten vervangen door monocyten en macrofagen. Het zijn de opruimers van het 'groot vuil'; de zaken die niet door de enzymen gelyseerd konden worden, worden nu gefagocyteerd.

14. Vanaf het 24e - 72e uur verschijnen de fibroblasten, aangetrokken door chemotactische prikkeling van onder andere de cytokinen. Zij synthetiseren de glycosaminoglycanen. Deze hebben een sterke waterbinding, waardoor ze vocht naar de plaats trekken en oedeem vormen. Dit geeft overdruk ter plaatse waardoor venen en lymfevaten dichtgedrukt worden (bescherming). Verder zorgt overdruk ervoor dat proliferatie van cellen niet te snel geschiedt voordat alles gezuiverd is. Het oedeem verhindert de afvoer van schadelijke stoffen vooraleer ze volledig gelyseerd en onschadelijk zijn voor het organisme.

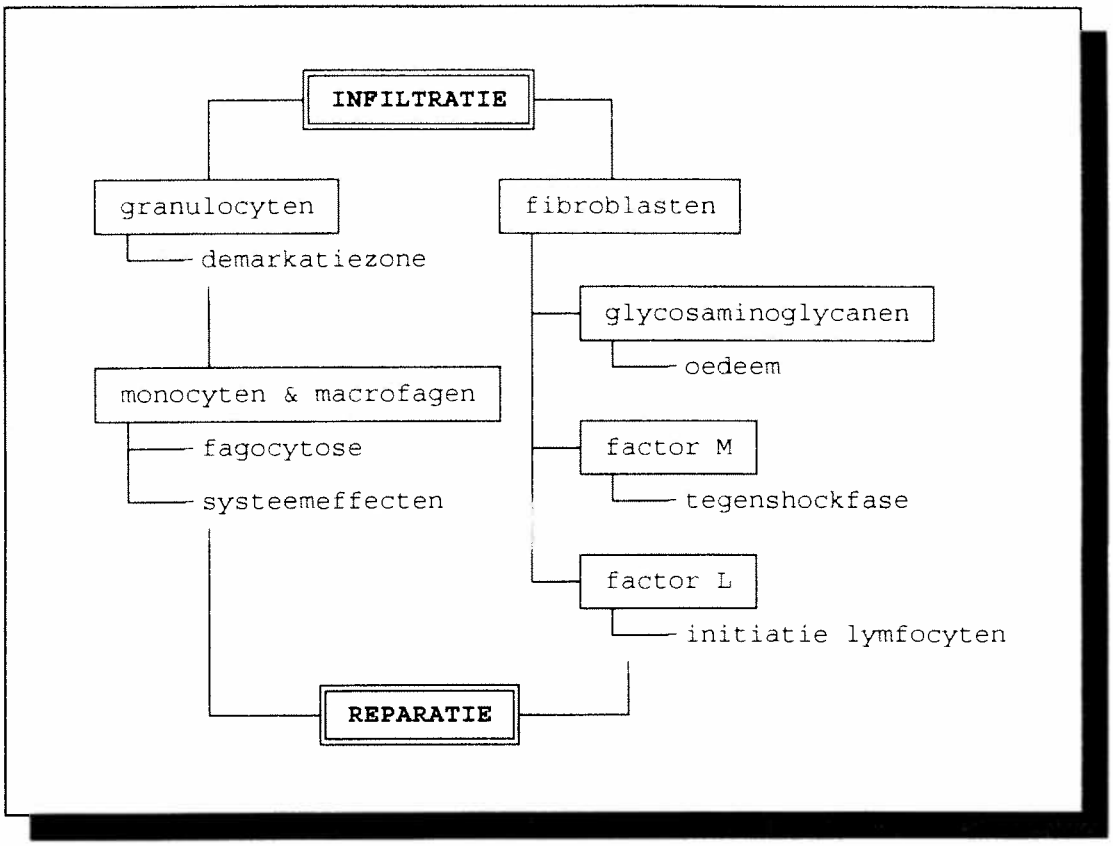
15. De fibroblasten produceren ook de factor M (zie paragraaf 5.6.1), die de a-specifieke afweerreactie verder activeert (zie paragraaf 7.1.3 punt 21), en de factor L, die de lymfocyten aantrekt.

16. De fagocytose wordt geleidt door de oposinen, zoals acute-fase-eiwitten, complement-factoren of antilichamen (zie paragraaf 6.1.2).
Door de fagocytose en lysosomale activiteiten kunnen:
* extra-cellulaire componenten (matrix, collageen) afgebroken worden.
* beschadigingen ontstaan door vrije radicalen.
* toxische producten vrijkomen in de extra-cellulaire matrix.

17. Behalve lokale effecten ontstaan bij een prikkel ook systeemeffecten, onder andere door het vrijkomen van cytokinen en acute-fase-eiwitten. De mate waarin deze systeemeffecten optreden is afhankelijk van de mediatoren (cytokinen) en de productie van de factor M, die een kettingreactie van mediatoren in gang zet.

18. Onder normale omstandigheden volgt op de fagocytose en lysosomale activiteiten een lokale lymfocytenreactie in de vorm van een lymfoplasma-cellulair-infiltraat (immunoglobulinen).
Is de inhoud meer organisch dan komt naast het infiltraat de werking van het immuunsysteem. Is de inhoud meer anorganisch dan hebben we daarnaast ook nog reuscellen om nog vollediger af te kapselen, aangezien er op deze materie geen immuniteitsbarriere bestaat.

19. Vervolgens volgt de reparatiefase met monocyten, macrofagen en fibroblasten die door vorming van glycosaminoglycanen en collageen de matrix herstellen.
* granulatieweefsel van de 6e - 12e dag.
* fibrosering van de 12e - 42e dag.



Schematisch overzicht van de reactie 11 t/m 19 van de a-specifieke afweerreactie.

7.1.2 Rol van de fibroblasten

Bij bovengenoemde reacties speelt de fibroblast in het basisbioregulatiesysteem de centrale rol. De fibroblast is in staat de zuurgraad te regelen met daarbij de weefselpotentiaal en mineralen (zie paragraaf 5.5.3).
Verder produceren zij de drievoudige geconjugeerde onverzadigde vetzuren (factor M), welke nodig zijn voor de ompoling van de shockfase naar de tegenshockfase, en belangrijk zijn voor de zuurstofopname in de periferie. Uit onderzoek is gebleken dat na inspuiting met factor M meer zuurstof naar het weefsel gaat. (Pischinger, 1975)

De shockfase is een depolarisatie van de celmembraan en de gehele extracellulaire matrix van het getroffen gebied. Prof. Pischinger en zijn team hebben dit met behulp van potentiaalmeting met micro-electroden vastgesteld. De normale rustpotentiaal (voor bijvoorbeeld zenuw- of spiercellen 70/60 mVolt) daalt aan de buitenzijde naar 0 mVolt. Natrium stroomt van de extra-cellulaire ruimte in de cel en kalium stroomt uit de cel naar buiten. Deze depolarisatie vindt niet alleen plaats in de zenuwcellen, die met hun

vegetatieve eindtraject een onderdeel van het basisbioregulatiesysteem vormen, maar ook andere cellen in het getroffen gebied. Die andere cellen zijn niet alleen de specifieke parenchymcellen, maar ook alle andere cellen van het basisbioregulatiesysteem (zie paragraaf 5.2.4 en 5.6.4).

Hierbij moet worden opgemerkt dat de shockfase niet een passief gebeuren is. Depolarisatie, veranderingen in de pH en electrolyten zijn een actief proces om de noxen die binnendringen in hun activiteit te remmen en te vertragen. Na het opvangen van de eerste schok volgt de definitieve tegenreactie. Als dit niet door het bindweefselsysteem alleen gedaan kan worden wordt het totale organisme ingeschakeld. De shockfase is dus een actief proces, een depolarisatie om de noxe af te remmen en zodoende tijd te winnen. De tegenshockfase is een hyperpolarisatie. (Pischinger, 1969)

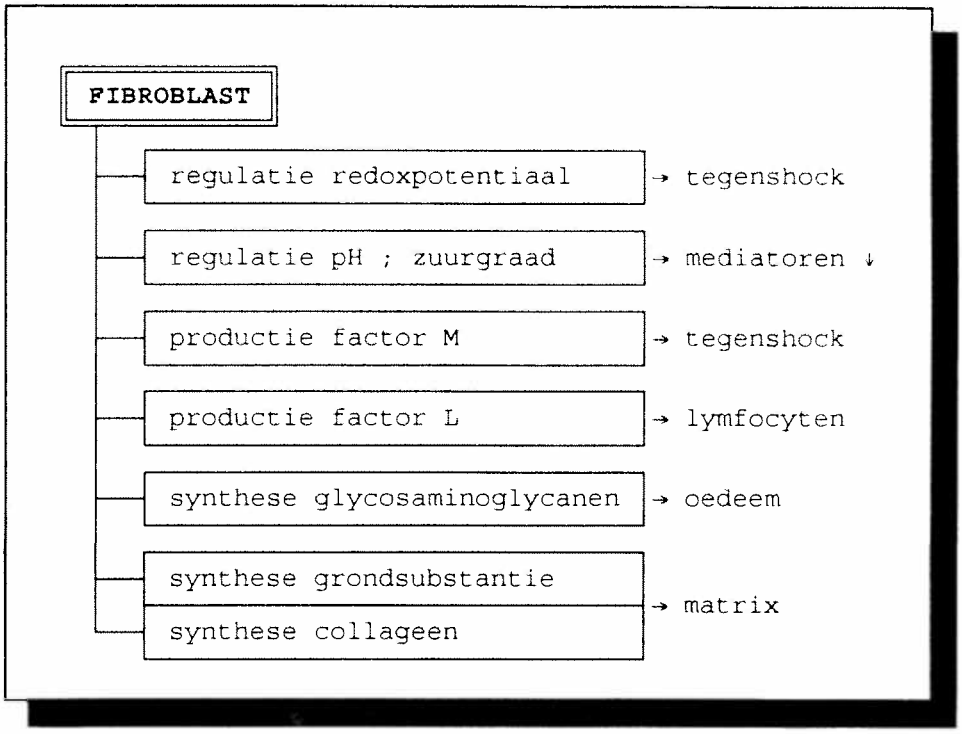
De hierboven beschreven reacties 1 t/m 19 zijn de lokale afweerprocessen welke vanuit het basisbioregulatiesysteem gestuurd worden. Het is dus een perifeer proces, welke alleen totaalreacties opwekt bij overschrijding van de individuele prikkeldrempel. Alle daaronder liggende prikkels worden autonoom perifeer uitgewist. Men vindt alleen in de gelijknamige lichaamshelft geringe cellulaire veranderingen in het bloedbeeld, vooral bij de eosinofiele granulocyten en van het τ-globulinegehalte (zie paragraaf 5.6.1).

De fibroblast speelt in de eerste a-specifieke afweerreactie een rol bij de volgende processen:

1. regulatie van de pH en weefselpotentiaal (paragraaf 5.5.3)
2. productie van de factor M (paragraaf 5.6.1)
3. productie van de factor L (initiatie lymfocyten)
4. productie glycosaminoglycanen (paragraaf 4.5.1)
5. regulatie van de extra-cellulaire matrix en weefselvloeistof.

Daarnaast is de fibroblast als pluri-potente bindweefselcel in staat zich om te vormen tot andere cellen. Vroeger dacht men dat monocyten alleen uit het beenmerg komen en vervolgens slechts in weefsels voorkomen als zij nodig zijn. De monocyt komt echter ook voor bij levende wezens die (nog) geen beenmerg hebben (Drews, 1993). De vorming van monocyten uit fibroblasten werd door Pischinger bewezen, evenals de terugvorming van monocyten naar reticulumcellen. (Pischinger 1969; Eppinger, 1949; Kellner et al, 1984)

De fibroblast heeft, naast bovengenoemde functies ten aanzien van de a-specifieke afweer, nog andere taken in het basisbioregulatiesysteem. In hoofdstuk 4 is reeds gesproken over de rol van de fibroblast in de synthese van glycosaminoglycanen en collageen. Deze functie is van groot belang in verband met de werking van osteopathische technieken aangaande het basisbioregulatiesysteem (zie hoofdstuk 8).



De rol van de fibroblast in de a-specifieke afweerreactie.

Veranderingen in de samenstelling van de matrix zullen ongetwijfeld gevolgen hebben voor het gedrag van collageen in het bindweefsel onder belasting. Veel hierover is men te weten gekomen door onderzoek op het gebied van immobilisatie. Ledematen van dieren worden ingegipst en er wordt na verloop van tijd gekeken naar de kwaliteit van bijvoorbeeld kraakbeen of ligamenten. Dit onderzoek heeft aangetoond dat langdurig onbelast bindweefsel zwakker en fysisch slapper wordt. Het vervormt bij dezelfde belasting sterker en raakt eerder beschadigd. Het blijkt dat de fractie van de proteoglycanen als enige aanzienlijk is afgenomen. Men schrijft de effecten van verzwakking toe aan verminderde stabilisatie en sturing van collageen en aan een verminderde waterbinding door de proteoglycanen. (Morree, 1993)

Door middel van experimenten in vitro is komen vast te staan dat de vorming van collagene fibrillen afhankelijk is van de samenstelling van de proteoglycanen in de matrix en dus van de functie van de fibroblast. De wijze van condensatie en de snelheid van het neerleggen van collagene vezels is afhankelijk van de aanwezigheid van diverse proteoglycanen in het medium. Zo zou een hoge concentratie chondroïtinesulfaat een condensatie van dunne collagene vezels bewerkstelligen en een hoge concentratie dermatansulfaat de condensatie van dikke vezels. Keratansulfaat dat

in de cornea van het oog in hoge concentratie aanwezig is, geeft aanleiding tot het neerleggen van zeer dunne collagene fibrillen.

De afgifte van hyaluronzuur aan de matrix zou de afbraak van collageen door collageensplitsende enzymen reguleren. De fibroblast heeft in bindweefsel daarmee de mogelijkheid, via een aangepaste produktie van verschillende proteoglycanen de collageendepositie te regelen al naar gelang de eisen die aan het weefsel worden gesteld. De grootte van de proteoglycaanmoleculen verschilt per weefsel. Zoals vermeld vormen ze in kraakbeen uitgebreide complexen. In bot echter waar de bindweefselstructuur voornamelijk bepaald wordt door collageen en botkalk (hydroxyapatiet) zorgt de botkalk voor de stabilisatie van het collageen en zijn de proteoglycanen maar klein. (Junqueira et al, 1993)

7.1.3 Vervolg afweerreactie BBRS

We hebben gezien dat in de eerste fase van de a-specifieke afweerreactie de volgende processen in gang worden gezet:

* daling van de redoxpotentiaal en daling van de pH
* verlies van structuur van de extra-cellulaire matrix: Sol-toestand
* aanvang verdedigingsmechanismen:
    - complementfactoren
    - lysosomale enzymen
    - infiltratie granulocyten en monocyten
* demarkatiezone in de vorm van granulocytenwal
* oedeemvorming onder invloed van GAG's
* inzet fagocytose.

Op hetzelfde moment en in het vervolg treden een aantal andere processen in werking, welke we puntgewijs zullen behandelen.

20. Tegelijkertijd met de migratie van granulocyten en monocyten komen de ontstekingsmediatoren vrij, die de infiltratie en fagocytose begeleiden. Hiertoe behoren de vaso-actieve aminen, plasmaproteasen, eicosanoïden en cytokinen (zie paragraaf 6.2.1).

21. De fibroblasten en granulocyten produceren de factor M wanneer er teveel ziektekiemen voor een lokale fagocytose aanwezig zijn (zie paragraaf 5.6.2). De factor M bestaat uit drievoudig geconjugeerde onverzadigde vetzuren, welke nodig zijn voor de ompoling van de shock-fase naar de tegenshock-fase. De factor wordt overigens ook geproduceert door de monocyten en andere leucocyten en de darmbacterie escherichia coli humana. (Pischinger, 1969)

22. De factor M verhoogd de zuurstofutilisatie in de periferie (zie paragraaf 5.6.2), initiëert de macrofraag in samenwerking met de complementfactoren (C_{5a}), zet aan tot productie van interferon en cytokinen (zie paragraaf 6.2.1) en zorgt voor de ompoling van de shock-fase naar de tegenshock-fase door midel van het repolariseren van de redoxpotentiaal (zie paragraaf 5.5.3).

23. Wanneer de factor M voldoende aanwezig is, wordt de factor L geproduceerd door de fibroblast. Deze factor zet aan tot de lymfocytenfase van de ontsteking. (Kellner, 1984; Pischinger, 1975)

24. Ondertussen hebben de in het basisbioregulatiesysteem aanwezige plasmacellen antilichamen (immuunglobulinen) afgegeven, voor zover het een prikkel betreft die reeds eerder het organisme heeft aangezet tot een afweerreactie.

25. De macrofagen die de antigenen hebben gefagocyteerd produceren interleukine, die de proliferatie en activatie van T- en B-lymfocyten bevordert (zie paragraaf 4.5.5). Dit gaat samen met de productie van cytokinen die de systeemeffecten als vervolg op de a-specifieke afweerreactie in gang zetten.

26. Vanaf dit stadium spreken we van de specifieke afweerreactie, waarbij het immuunsysteem (B- en T-lymfocyten) de belangrijkste rol gaat spelen. We spreken dan van de cellulaire immuunreactie (T-lymfocyt) en de humorale immuunreactie (B-lymfocyt).

Van groot belang is hierbij op te merken dat de factor M geproduceerd wordt wanneer er teveel ziektekiemen aanwezig zijn, de grens is gelegen bij 500.000 ziektekiemen van een vaccin (zie paragraaf 5.4.2). Onder deze grens kan een intact basisbioregulatiesysteem het agens lokaal onschadelijk maken en zullen er weinig of geen verschijnselen optreden. Pas bij een belasting die overeenkomt met een equivalent van een half miljoen vaccine kiemen (subcutaan) komt het tot een totale reactie.

Prikkels onder de grenswaarde worden in ongeveer vier uur geneutraliseerd, boven de grens ontstaan systeemreacties en wordt de specifieke afweer ingeschakeld. Bij een gewone met koorts gepaard gaande infectie is er een zekere bioritmiek te zien. De duur van de shock-fase (prodromaal stadium) bedraagt 24 - 48 uur, de tegenshock-fase (eigenlijke ziektebeeld) duurt 4 - 5 dagen en de aanpassingsfase (reconvaliscentie) duurt weer 4 - 5 dagen. Meer specifieke afweerreacties vergen meer tijd, waarbij 7 - 14 dagen nodig zijn om het specifieke agens te herkennen en de lymfocyten te scholen.

Een tweede belangrijk punt in bovenbeschreven nevenprocessen is dat de factor L slechts geproduceerd wordt indien de factor M voldoende aanwezig is. Met andere woorden, de inzet tot een specifieke respons is in hoge mate afhankelijk van het verloop van de a-specifieke reactie en de rol van de fibroblast in deze.

Afgezien van de opname en vertering spelen macrofagen ook een rol bij de presentatie van antigeen aan de cellen van het immuunsysteem van het lichaam, die hierdoor worden geactiveerd; de macrofaag als 'antigeen-presenterende cel' (APC). Macrofagen nemen ook deel aan de verdediging van het lichaam tegen infectie door bacteriën, virussen, protozoa, schimmels en meercellige organismen (zoals ascariden) en in de cellulaire afweer tegen tumorcellen.

De verscheidenheid van macrofagen komt ook tot uiting in de gevarieerde reeks van secretieprodukten (mediatoren) die een rol vervullen bij verdedigings en reparatie-mechanismen van het lichaam. Het gaat hier om stoffen als interieukine I, interferon, prostaglandinen, leukotriënen, TNF, H_2O_2, en elementen van het complementsysteem. Wanneer macrofagen (bijvoorbeeld door vreemde stoffen, endotoxinen, of bij infectie) worden geprikkeld, treden veranderingen op in hun morfologie en metabolisme. Deze zogenaamde geactiveerde macrofagen tonen vergrote capaciteit van opname en vertering en kunnen bepaalde enzymen (o.a. collagenase) naar de extracellulaire ruimte secerneren. Zij verkrijgen ook tumorcellen-dodende activiteit. Aan hun celoppervlak bevinden zich Fc-receptoren waaraan zich immunoglobulinen kunnen hechten, en voorts polypeptidemoleculen die gecodeerd worden door het 'major histocompatibility complex' (MHC-klasse-II-moleculcn) en samen met het antigeen van belang zijn bij het aanzetten van lymfocyten tot een immuunreactie.

Hoewel buiten het doelgebied van deze thesis zullen we in de volgende paragraaf de stappen in de specifieke afweerreactie kort bespreken. Vervolgens gaan we over op de analyse waar de a-specifieke reactie in gebreke kan blijven en stoornissen in het basisbioregulatiesysteem kan veroorzaken.

7.1.4 De specifieke afweerreactie

De functie van het specifieke afweersysteem bestaat uit het herkennen van antigenen op ziekteverwekkende micro-organismen en vervolgens een doeltreffende immuunrespons op te wekken, zodat de bron van dit antigen vernietigd wordt.

Het immuunsysteem kan de antigenen op twee manieren herkennen:

* antilichamen van B-lymfocyten herkennen de antigenen buiten de cellen, de antilichamen herkennen intacte antigenen.
* de T-lymfocyten herkennen antigenen in de cellen, doordat deze aan de oppervlakte van de geïnfecteerde cel gepresenteerd worden door het zogenaamde MHC-complex.

1. Het antilichaam

Het antilichaam bestaat uit twee gedeelten:

- een Fab-deel verantwoordelijk voor de koppeling aan het antigeen,
- een Fc-deel kan een interactie met verschillende cellen van het immuunsysteem of met het complementsysteem aan gaan (zie ook paragraaf 6.1.3).

Antilichamen herkennen intacte antigenen, die vrij in oplossing (bijvoorbeeld toxinen), vast aan micro-organismen of aan het oppervlak van geïnfecteerde cellen kunnen voorkomen.
Antilichamen spelen ook een belangrijke rol in de regeling van de ontstekingsreactie. IgE-antilichamen koppelen via hun Fc-receptor aan mastocyten en granulocyten, waardoor ontstekingsmediatoren vrijkomen.

2. T-lymfocyten

T-lymfocyten zijn bij uitstek geschikt om celgebonden antigenen te herkennen. De antigeen-receptor op de T-lymfocyt moet daarom in staat zijn om tegelijkertijd twee epitopen te herkennen:

a. één epitoop afkomstig van het antigeen;
b. één epitoop afkomstig van de cel welke het antigeen bevat.

De T-lymfocyt moet als het ware in de cel kunnen kijken. Een gefagocyteerd partikel (bijvoorbeeld een virus) wordt in de fagocyterende cel (macrofaag) geprocessed (afgebroken tot peptiden). Deze peptiden binden zich met door de macrofaag gesynthetiseerde moleculen en zo ontstaat het 'major-histocompatibility complex' (MHC) dat aan de buitenkant van de macrofaag gepresenteerd kan worden.
In de MHC-moleculen ligt het peptide van het partikel besloten. De T-celreceptor (TCR) kan met het MHC-peptide complex een interactie aangaan, waarna de cellulaire immuniteit tegen deze celgebonden antigenen wordt aangevangen.

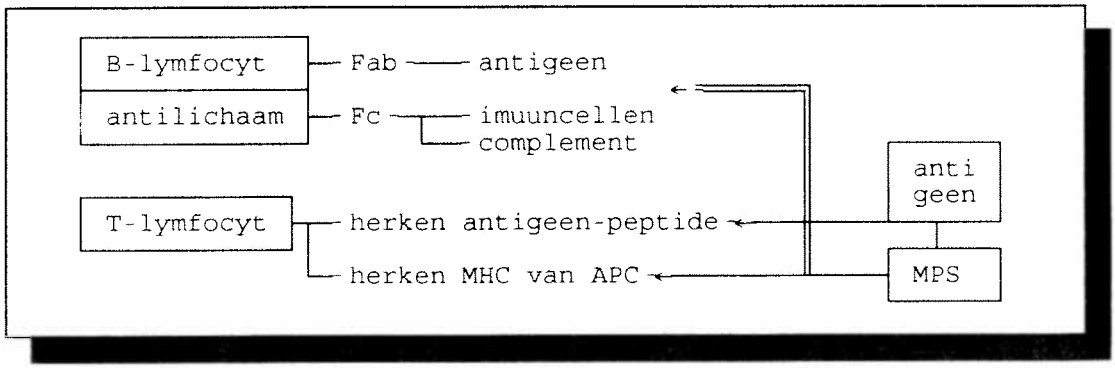
Een logische vraag is dan: hoe leert de T-cel tijdens zijn ontwikkeling om wel te reageren tegen door virus geïnfecteerde cellen en niet tegen gezonde, niet-geïnfecteerde cellen?

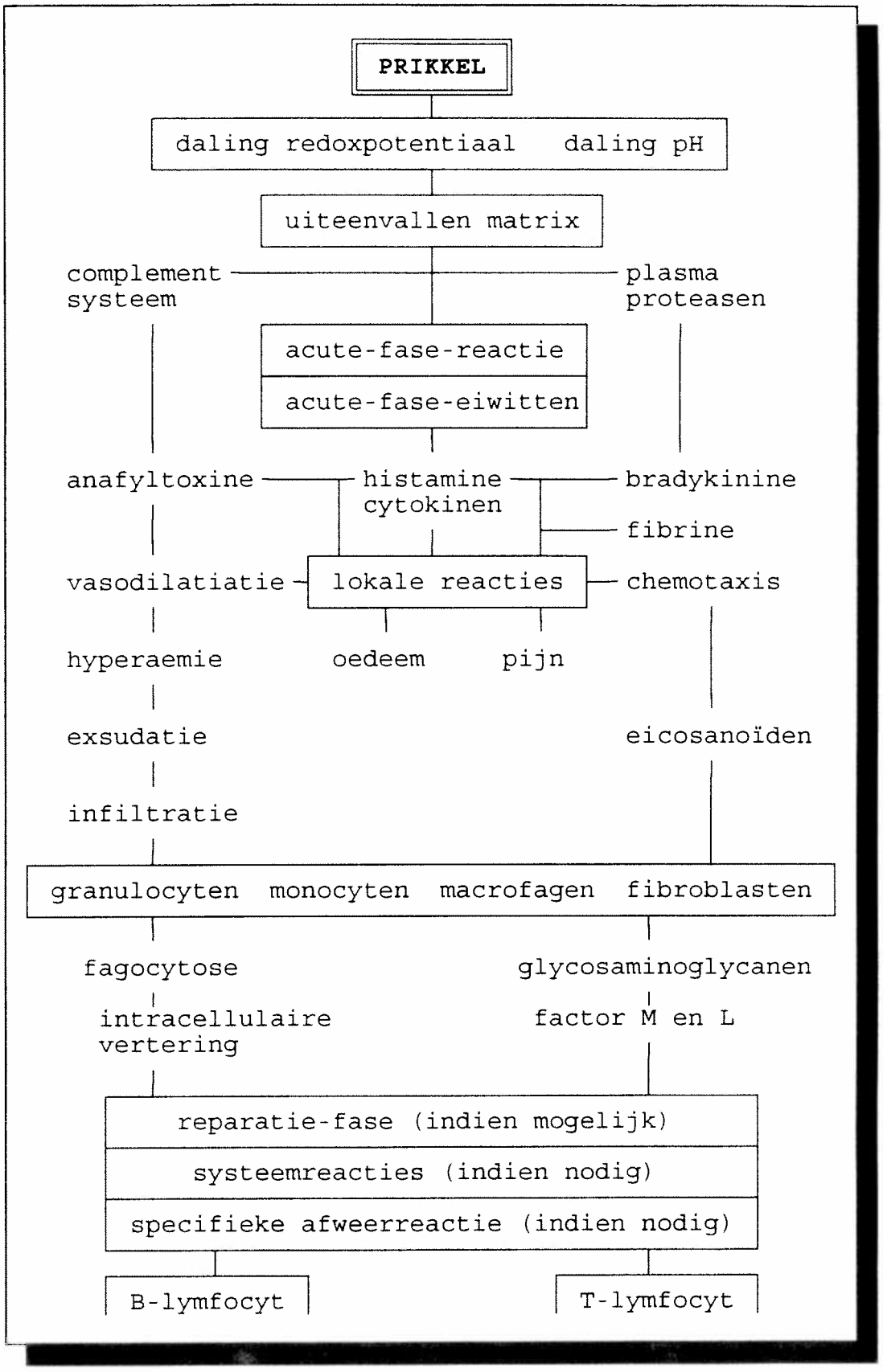
Het blijkt dat T-lymfocyten dit onderscheid leren maken tijdens hun differentiatieproces in de thymus. Eigenlijk is dit geen leerproces maar een selectieprocedure, waarbij alleen die T-lymfocyten de thymus mogen verlaten die in staat zijn antigene peptiden + MHC te herkennen. T-cellen die MHC + 'self'peptiden herkennen, of alleen MHC-moleculen herkennen mogen de thymus niet verlaten; dan zou er gevaar voor een auto-immuunreactie ontstaan, omdat vrijwel alle lichaamscellen MHC-moleculen in het celoppervlak dragen.

3. De specifieke immuunrespons

Na differentiatie in de thymus betreden de nieuw gevormde T-lymfocyten het perifere immuunsysteem. Zij huizen in de lymfoïde organen (zoals lymfeklieren, milt en lever) in specifieke domeinen. Daarnaast recirculeren lymfocyten tussen de verschillende lymfoïde organen, de lymfebaan en de bloedbaan.
Na entree van de lymfocyten in de lymfeklier (B-lymfocyten in de buitenste schors en T-lymfocyten in de binnenste schors) volgt interactie met antigeen. De cellen die bij deze interactie een rol spelen behoren tot het mononucleaire fagocytensysteem (MPS, zie paragraaf 5.2.4). Macrofagen nemen antigeen op, breken dit af tot peptiden en presenteren antigene peptiden via MHC-moleculen aan de cellen van het immuunsysteem.

T-cellen met een passende TCR voor deze MHC-peptide-complexen worden geactiveerd, waarbij allerlei cytokinen worden geproduceerd. Langsreizende B-cellen met een passende receptor voor het antigeen raken op hun beurt gestimuleerd en differentiëren vervolgens tot plasmacellen. Hiermee is zowel de humorale als de cellulaire immuunrespons een feit. Directe bescherming via antistoffen is op korte termijn verzekerd. Lange termijn bescherming geschiedt via de zogenaamde follikelcentrum reactie, waarbij antigeen geselecteerde B-lymfocyten ontstaan, die lang in het lichaam aanwezig kunnen blijven (memorycellen).
(Roitt et al, 1993; The et al, 1990; Alberts et al, 1989)




PRIKKEL
daling redoxpotentiaal
daling pH
uiteenvallen matrix
complement systeem
plasma proteasen
acute-fase-reactie
acute-fase-eiwitten
anafyltoxine
histamine
cytokinen
bradykinine
fibrine
vasodilatatie
lokale reacties
chemotaxis
hyperaemie
oedeem
pijn
exsudatie
eicosanoïden
infiltratie
granulocyten
monocyten
macrofagen
fibroblasten
fagocytose
glycosaminoglycanen
intracellulaire vertering
factor M en L
reparatie-fase (indien mogelijk)
systeemreacties (indien nodig)
specifieke afweerreactie (indien nodig)
B-lymfocyt
T-lymfocyt

7.2 Stoornissen in het BBRS

Zoals we hebben gezien zijn er vele factoren betrokken bij de eerste a-specifieke afweerreactie. Een reactie die ongeacht de prikkel altijd op dezelfde wijze verloopt en vervolgens, zo nodig de specifieke afweerreactie in gang zet.

Bij een gezonde reactie zien we verschuivingen en veranderingen in het basisbioregulatiesysteem optreden die in een korte tijd weer leiden naar de oorspronkelijke uitgangspositie. Het BBRS volgt hierin het G.A.S. (Selye) in de alarmfase, shock-fase, tegenshock-fase en aanpassingsfase. In deze reactie kunnen verstoringen optreden in de grootte van de verschuivingen, de tijdsduur, foutieve initiaties en onvolkomen herstel.

Met uitzondering van de anafylactische reactie, die snel verloopt, verlopen de reacties van de parameters in het BBRS langzaam, met geringe afwijkingen van de normaal.

Bij een acute ontsteking ziet men de electrolyten dalen met 15% (shock-fase) en vervolgens stijgen met 10-15% (tegenshock) boven de uitgangswaarden. Chronische recidiverende processen laten een vermindering van de electrolyten met 10% zien, terwijl de tegenshock-fase slechts rudimentair optreedt. De chronisch progressieve ontstekingen zonder interval laten een electrolyten-schommeling van ongeveer 3% zien. Dit duidt op een verlamming van de reacties, of zoals Pischinger zegt een blokkering van de a-specifieke afweerreactie.

In het verloop van de cellulaire reactie wil dit zeggen dat zij blijven steken in de macrofagen- of lymfocytenfase, waardoor er een gebrekkige specifieke immuunreactie optreedt of helemaal geen. Hetzelfde beeld treffen wij aan bij tumoren. Ook hier treedt een blokkering van de a-specifieke afweer op, bijvoorbeeld in de vorm van een persisterende α_2-globuline-verhoging met lymfocytose; een combinatie die tot dusver vergeefs bij acute ontstekingen werd gezocht. (Pischinger, 1969; Hoedemaker, 1991; Best & Taylor, 1985)

Het valt hierbij op dat er, binnen het bereik van de a-specifieke afweer, geen verschil is tussen chronische progressieve ontstekingen en tumoren. Zij hebben niet alleen het gebrek aan reacties gemeen, maar ook het gebrek aan proteïnen, electrolyten, ijzer, erythrocyten en onverzadigde verbindingen in het bloedserum. Het enige verschil is, dat een ontsteking zelf tot een blokkering van het basisbioregulatiesysteem kan leiden, terwijl een maligne tumor pas in een blokkering kan ontstaan (Pischinger, 1975; Austin & Wood, 1993).

Thesis Basisbioregulatiesysteem. R.K. Muts © 1994

Bij stoornissen in de reactie van het BBRS is niet alleen de reactie zelf verstoord, maar ook de prikkeldrempel is drastisch verlaagd (zie paragraaf 6.4). Dat wil zeggen dat men met minimale prikkels, die qua intensiteit met een honderste of een duizendste van de liminale prikkelsterkte in gezond weefsel, al een totale reactie uit kan lokken (zie verder paragraaf 7.3).

Al eerder is gemeld dat de a-specifieke reactie in het BBRS altijd dezelfde is, ongeacht de aard van de prikkel of belasting. Alleen de intensiteit, de duur van de prikkel en de reactietoestand van het systeem is beslissend voor de manier van reageren. Verschillende zaken vormen een chronische belasting voor het basisbioregulatiesysteem, waardoor op een nieuwe prikkel een gestoorde reactie kan optreden.

7.2.1 Vreemd materiaal

Indien er materiaal achterblijft in het basisbioregulatiesysteem dat niet volledig gelyseerd en afgevoerd kan worden, wordt de granulocytenfase en de fagocytering verlengd en geïntensiveerd. Met als voornaamste kenmerk het aanwezig blijven van grote hoeveelheden glycosaminoglycanen (zie paragraaf 7.1.1 punt 14). In dit geval probeert het organisme het gebied af te kapselen.

Deze afkapseling verandert echter volledig het normale verloop van de ontsteking. De opslag van het vreemd materiaal gebeurt in de half liquide grondsubstantie (Sol-toestand) met de glycosaminoglycanen. Deze verdwijnen dus niet na 72 uur, maar blijven in de grondsubstantie aanwezig met als gevolg een beperkt oedeem en uitblijven van de collagenisering; alleen op verdere afstand ontstaat er een lamellair bindweefselkapsel.

Direct aangrenzend aan het vreemde materiaal verdwijnt de granulocytenwal en wordt progressief vervangen door een lymfoplasma-cellulair infiltraat in functie van de inhoud. Dit infiltraat bestaat uit immuunglobulinen en macrofagen/monocyten. Bij organisch vreemd materiaal wordt het immuunsysteem aangezet tot een specifieke respons, bij anorganisch vreemd materiaal verschijnen onder andere reuscellen om het gebied verder af te kapselen.

De oorzaken die deze gestoorde reactie uitlokken zijn altijd terug te vinden in het anatomopathologisch onderzoek van de littekens. De plaats is van geen belang (huid, subcutis, parenchym, spier); de aard van de agressie evenmin (mechanisch, bacterieel of iatrogeen); ook de grootte van het getroffen gebied speelt geen rol. Alleen de onvolledige reiniging van het gebied.

In de eerste tijd van de afkapseling is de toestand nog labiel en bij verandering van de lokale of algemene weerstand kan weer een poging ondernomen worden tot lyse en opruiming (recidief). Bij vermindering van de lokale of algemene weerstand, begint dit, eerst ongemerkt anatomopathologisch substraat storend te werken op de omgeving (het neurovasculaire segment toont registreerbare veranderingen bij onderzoek). Een totaal lichaamssegment begint anders te reageren.
(Pischinger, 1975; Dosch, 1981)

Bindweefselmacrofagen zijn langlevende cellen die gedurende maanden en jaren op hun plaats kunnen blijven liggen. Deze geringe mobiliteit komt onder andere tot uiting bij tatoeages, waarbij macrofagen van het huidbindweefsel ingebrachte kleurstofdeeltjes, die zij niet kunnen verteren, gedurende lange tijd vasthouden. Wanneer een macrofaag afsterft, worden de resten door andere macrofagen opgenomen, die echter niet op precies dezelfde plaats komen te liggen: hierdoor vervagen tatoeagepatronen op de lange duur.

Onder sommige omstandigheden kunnen macrofagen fuseren tot veelkernige reuscellen, terwijl zij om bepaalde ontstekingshaarden een cordon kunnen gaan vormen van dicht aaneengesloten cellen: epitheloïde cellen (macrofagenwal, zie paragraaf 7.1.1 punt 13).
Het voornaamste aspect van de functie van macrofagen is de opname van deeltjes en vloeistofdruppeltjes van de meest uiteenlopende aard en de vertering hiervan door lysosomen. Soms wordt het te fagocyteren element door bepaalde stoffen als bijvoorbeeld immunoglobuline gecoat, zodat zij op de receptoren passen. (Junqueira, 1993)

Hier zien we de hamsterfunctie van de cellen van het basisbioregulatiesysteem terug (zie paragraaf 5.4.3). De hamsterfunctie kan bij vreemd materiaal leiden tot het ontstaan van een cellulair stoorveld (zie paragraaf 7.3).

7.2.2 Haarden

Slechts bij een fractie van de zogenaamde haardziekten bestaat een direct causaal verband tussen haard en secundaire ziekte. In deze gevallen gaat het nooit om systeemziekten, maar om bijvoorbeeld recidiverende urineweginfecties of thrombophlebitis migrans.

Pischinger zegt over het ontstaan van haarden het volgende:
Een focaalinfect veroorzaakt een verandering van de weefsel pH en initieert daarmee belangrijke reacties van a-specifieke aard, die het begin voor

immunologische, humorale en vegetatieve activiteiten zijn. Deze subklinische ontstekingen huizen in het basisbioregulatiesysteem, zijn niet af te breken en vereisen daarom een continue immunologische afscherming om sepsis te voorkomen (zie ook paragraaf 6.2.3). Daartoe wordt een granulocytaire en later een lymfocytaire afweerzone opgebouwd die decennia lang kunnen blijven bestaan. Slechts zelden wordt deze afweerzone doorbroken. (Pischinger, 1975)

De verandering van de pH leidt tot depolarisering van de celmembraam, die bij een aanhoudende prikkel blijft bestaan. Dit leidt tot een reeks reacties, eerst op het a-specifieke vlak. De vegetatieve humorale shockfase handhaaft zich als de noxe niet overwonnen wordt en veroorzaakt de afbouw van de afweerzone. Tegelijkertijd wordt de doorbloeding via de arterio-veneuze-anastosmosen afgesloten, waardoor hypoxaemie ontstaat in het zieke weefsel.

Deze reactiefase blijft niet beperkt tot zijn naaste omgeving, maar breidt zich uit overeenkomstig het schema van de arteriële vascularisatie. Doordat het organisme voortdurend regelsystemen van de weerstand moet inschakelen ontstaat op den duur een verzwakking van het totale weerstandsvermogen, zodat nu foutieve reacties van de afweer in allergische vorm verschijnen. Maar ook zwak pathogene bacteriën krijgen nu een kans om actief te worden. Op deze manier is een subklinische chronische ontsteking tot een predisponerende factor voor een secundaire ziekte geworden, zonder direct causaal verband. Meestal kunnen 5 of 6 van deze processen in het bindweefsel van patiënten gevonden worden. (Kellner, 1984)

De veranderingen in de pH, polariteit en vascularisatie van het weefsel zullen ook leiden tot een verandering in de extra-cellulaire matrix. De structurele rangschikking van proteoglycanen, glycoproteïnen en collagene vezels zal veranderen, hetgeen gepaard gaat met een verlies aan mobiliteit en motiliteit van het omliggende weefsel.

7.2.3 A-bacteriële stoorvelden

Als de essentie van een haard de wisselwerking is van een desintegratie van het weefsel en het totale organisme, dan is het logisch dat elke toestand welke desintegratie van het weefsel veroorzaakt ook werking op afstand kan veroorzaken.
Kellner vond o.a. talkkristallen, ingekapseld in operatielittekens, die in staat waren dezelfde werking op afstand te veroorzaken, zoals bij de subklinische bacteriële processen. Bacteriën en talkkristallen hebben niets met elkaar gemeen maar leiden wel tot dezelfde desintegratie van het omlig-

gende weefsel. Men stuit daarbij steeds weer op bio-electrische processen. (Kellner, 1975)

Stacher en Kellner hebben onderzoek gedaan naar de gelijkstroomweerstanden van de huid en de huid van stoorveldgebieden. Normaal ligt de weerstand op 100 tot 150 kΩ. Bij gestoorde wondheling, zoals bij een storend appendixlitteken, stegen de weerstandswaarden echter tot 1400 - 1500 kΩ. Stacher vond dit ook bij kleine delen van een litteken die een stoorveld karakter hebben, bijvoorbeeld op de plaats van de wonddrainage. Kellner weet deze potentiaalverschillen aan, in het litteken aanwezige hoge gehalten aan ijzer, glycosaminoglycanen, eiwitten en een veranderde weefselsamenstelling met een veranderde stofwisseling. (Kellner, 1975; Dosch, 1981)

7.2.4 Zware metalen

Bepaalde stoffen zijn in staat de bindweefselfunctie negatief te beïnvloeden. Een verstoring van de complexe interactie van de moleculen in bindweefsel kan plaatsvinden door driewaardige positieve ionen zoals driewaardig ijzer, aluminium en kobalt. Als deze in verhoogde concentraties in de lichaamsvloeistof komen, binden zij zich aan de proteoglycanen. Deze verliezen daardoor hun ruimtelijke structuur, denatureren en slaan neer.
Dit is een directe bedreiging voor bindweefsel. Bij hemofiliepatiënten bijvoorbeeld met bloedingen in de gewrichten (haemarthros) kan het Fe^{3+} uit de kapotte bloedcellen het gewrichtskraakbeen zodanig veranderen dat het bij belasting beschadigd raakt. (Morree, 1993)

Ook andere toxinen beïnvloeden de functie van het basisbioregulatiesysteem en vormen daarmee een predisponerende factor op de functie van de matrix en a-specifieke afweer van het losmazige bindweefsel.
Van de zware metalen zijn te noemen lood, cadmium, kwik, goud, zilver, nikkel en koper, die niet alleen toxisch werken, maar ook vele enzymatische processen antagonistisch blokkeren. Bij vrachtwagenchauffeurs zien we bijvoorbeeld een loodafzetting, afkomstig van lood-tetraethyl-vervuiling, in de matrix van het botweefsel. Via het MPS leidt deze belasting tot botnecrose, ontstekingen en tumoren. (Stryer, 1981; Pochop, 1992)

7.2.5 Dysbiosen

Niet alleen haarden en toxicosen kunnen de regulatie van de a-specifieke afweerreactie verstoren en tot pathologische reacties leiden, maar ook veranderingen van de darmflora zijn daartoe in staat. De oorzaken voor de

dysbiosen zijn talrijk. Immuundeficiënties, stoornissen in de maagzuurproduktie, ziekten van lever en pancreas, chemotherapie en bestralingsbelasting kunnen hierbij betrokken zijn.

Een normale darmflora bestaat uit aerobe en anaerobe flora. Tot de aerobe flora behoren: Eschericia coli humana (colibacil) en enterococcen (grampositief). Tot de anaerobe flora behoren: bacteroïdes (gramnegatief), lactobacillus acidophilus (grampositief), bifidobacterium (grampositief), eubacterium, peptococcus en clostridium. Dysbiose factoren mogen getolereerd worden mits dit niet meer dan 1% bedraagt van de totale darmflora. (Mouton et al, 1980)

De dysbiosen kunnen dan op hun beurt weer belangrijk bijdragen aan de deraillering van het weerstandsvermogen. Dit geschiedt op basis van toxines uit de darm en kan leiden tot meerdere stoornissen:

1. resorptiestoornissen voor vitaminen, mineralen en sporenelementen.
2. auto-intoxificatie door toxinen van schimmels, pathogene bacteriën en protozoën.
3. problemen van de grondregulatie dicht in de buurt van het darmgebied. De submucosa behoort tot het basisbioregulatiesysteem (zie paragraaf 4.3.5 en 5.5.3).

Schimmels veroorzaken sterke tekorten aan vitaminen en sporenelementen. Patienten met bijvoorbeeld een candida albicans worden al dronken van één glas jonge wijn. Schimmels zijn namelijk in staat uit suiker zeer toxische alcohol te maken. Patiënten worden op deze manier toxisch belast. Een ander gevolg is dat de lymfe zwaar belast wordt door toxische stofwisselingsprodukten van de schimmels. Meer dan 50 % van de lymfe-knopen staat in verbinding met het spijsverteringssysteem. Alle gifstoffen kunnen op den duur niet meer verwerkt worden door de lymfe.

Lamblia intestinalis (parasiet) komt zeer vaak voor tegenwoordig in Midden-Europa. Deze parasieten met een zuignap vestigen zich in het duodenum en bovenste gedeelte van het jejunum en veroorzaken daar zware resorptiestoornissen. We moeten vooral denken aan deze parasiet als patiënten uit de tropen zijn teruggekeerd.

Eén derde van alle faecesonderzoekingen bevatten Lamblia Intestinalis. De gevolgen van een Lambliabelasting kunnen indrukwekkend zijn. Patiënten kunnen al jarenlang leven met de diagnose levensmiddelenallergie.

7.2.6 Iatrogene belasting

Bijwerkingen van antibiotica op korte termijn zijn bekend, wij hebben dit reeds aangeroerd in paragraaf 6.1.1. Het gaat hier om allergische reacties, beenmergbeschadigingen, nephrotoxiciteit, schimmelgroei en gehoorschade.

De late gevolgen zijn echter van geheel andere aard. Dit zijn de storingen van de darmflora, die ook wel bekend zijn, maar de daarop volgende inhibitie van het humorale weerstandsvermogen van het grondsysteem wordt in het algemeen niet onderkend. Vaak vindt men een totale eliminering van de acidophilus en bifidum, zelden ook een totaal gebrek aan de Eschericia coli. Er is sprake van een toename van schimmels van verschillende soort.

Iedere prikkel en iedere lichaamsvreemde stof, die via de longen, spijsverteringssysteem of de huid in het lichaam komt wekt in de interstitiële ruimte een a-specifieke reactie op. De a-specifieke afweerreactie is immers, ongeacht de prikkel, steeds dezelfde (zie paragraaf 7.1.1.)

De intensiteit van de stressreactie hangt af van:

1. chemische en fysische eigenschappen van de stof.
2. dosering.
3. duur van toediening.
4. toestand van de afweer.

De a-specifieke stressreactie treedt op bij meerdere farmaca. Bekend zijn de immuundepressieve werkingen van corticosteroïden, immuunsupressiva, NSAID's en psychofarmaca.

Corticosteroïden worden gebruikt bij systemische ontstekingsreacties, zoals reumatoïde arthritis, maar ook bij lokale ontstekingen van pezen en ligamenten, bijvoorbeeld bij sporters. Cortisol stimuleert de nieuwvorming van suikers en zet daartoe de lever aan tot glyconeogenese uit aminozuren en vetten. De aminozuren worden verkregen door de cellen te verhinderen aminozuren op te nemen en de eiwitsynthese te remmen. In de bindweefsels worden eiwitten afgebroken om aminozuren aan het bloed af te geven.
De fibroblasten worden door een rem op de DNA-transcriptie (zie paragraaf 2.6.4) geremd in hun synthese van glycosaminoglycanen en collageen. Dit geldt ook voor de chrondroblasten, osteoblasten en odontoblasten. (Morree, 1993)

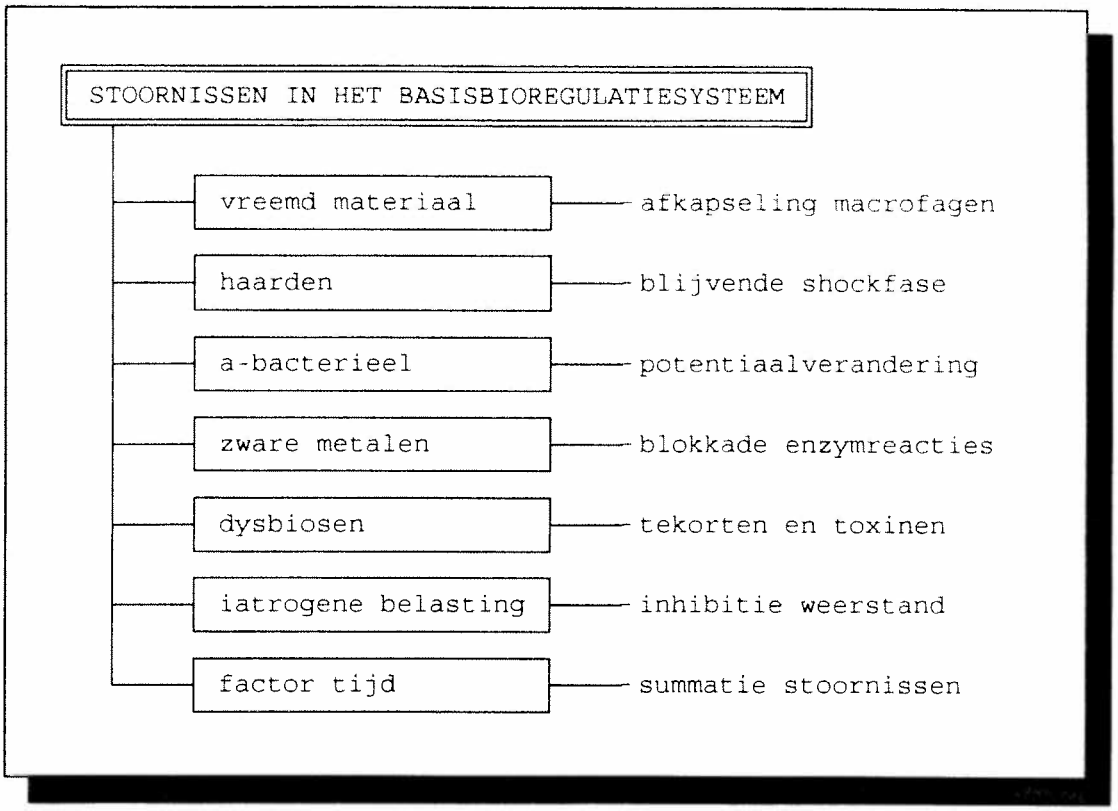
7.2.7 De factor tijd

Weerstandsstoornissen ontwikkelen zich meestal niet van vandaag op morgen. Uitzonderingen zijn zware schedeltrauma's, die de totale vegetatieve reacties en daarmee ook de weerstand abrupt kunnen veranderen. In het algemeen moet men een lange tijd wachten voordat het tot een blokkade van het basisbioregulatiesysteem komt en daarna tot een dissociatie van grond- en immuunsysteem. Deze blokkade verloopt via de verlaging van de prikkeldrempel voor totaalreacties (depolarisatie). Genetische factoren spelen hierbij een rol. Wordt een zwakte in het basisbioregulatiesysteem genetisch doorgegeven of is de aanleg van het grondsysteem al zwaar belast tijdens de zwangerschap (zie paragraaf 3.4.2) dan zal de dissociatie eerder naar buiten treden.
Zo zien we dat belastingen van allerlei aard (summatie) het tijdstip van uitbreken van de ziekte (tijd) verkort.

De tijdsfactor speelt bij alle chronische belastingen een grote rol. Hoe geringer de afweerstoornis zich heeft vastgezet, des te beter zijn de vooruitzichten om de afweerreacties weer op de normaal terug te brengen.
Zo is de periode van de overwegend vegetatieve functiestoornissen, met geringe symptomen, qua prognose zeer gunstig; in dit systeem kan zich de afweer (grondsysteem, (a)specifieke afweer, hormonale stelsel, zenuwstelsel, bloedvaten) na ontlasting van alle belastingen spontaan herstellen zonder verdere therapie.
Bij een ziekte met ontstekingen met een overwegend exsudatief karakter is na eliminering van alle belastingen een verdere sanering en revitalisatie nodig van de afweerfuncties. Een systeemziekte met een chronisch progressief karakter is niet of nauwelijks meer reversibel.

Stoornissen in het BBRS verlagen zoals gezegd ook de prikkeldrempel (plus-variant). Wanneer de grenswaarde normaal op 500.000 vaccine kiemen kan worden gesteld, is deze bij systeemzieken reeds gedaald naar 20.000 - 25.000 kiemen van een vaccin. Dat wil zeggen dat patiënten met en systeemziekte bij 1/30e van de prikkeldrempel van een gezond persoon al reageren met een totale reactie.

Bij degeneratieve processen is de prikkeldrempel verlaagd tot 10.000 vaccine kiemen (1/50e) en wanneer bij 5.000 kiemen als totaalreacties optreden, dan hebben we te maken met maligniteiten.
Deze verlaging van de prikkeldrempel vergt veel van de reservekrachten van het organisme om steeds geringere prikkels te neutraliseren. De verlaging van de grenswaarde (en dus de verstoring in het BBRS) staat aan het begin van alle chronische ziekten.



Beknopt overzicht van de stoornissen in het basisbioregulatiesysteem.

7.3 Stoorvelden

We hebben reeds enige malen gesproken over het begrip stoorveld. De ontdekking van stoorvelden is voor het eerst gedaan door de gebroeders Hunneke tijdens hun experimenten met procaïne. Stoorvelden zijn haardinfecties(ontstoken tanden, tonsillen), littekens of andere verstoringen, die op heel andere plaatsen in het lichaam problemen kunnen veroorzaken. Alvorens de oorzaken en effecten van een stoorveld met betrekking tot het basisbioregulatiesysteem te bespreken, zullen we het bergip stoorveld definiëren.

7.3.1 Definities stoorvelden

Prof. Kellner heeft een drietal stoorvelden gedefinieerd:

1. Histologisch Stoorveld
Microscopisch: chronische ontsteking van niet afbreekbare substanties die in het weefsel gelegen zijn. Lichaamsvreemd of lichaamseigen, bestaande uit lymfocytaire en plasmocytaire infiltraten en desaggregatie van de grondsubstantie.

2. Klinisch Stoorveld
Sub-klinische ontsteking van het bindweefsel, d.w.z. een ontsteking die niet via een acuut ontstekingsproces genezen kon worden en die daarom aanwezig blijft zonder of met weinig lokale symptomen. Deze niet uitgewerkte ontsteking kan echter, afhankelijk van nog andere belastingen, een wisselende activiteit gaan uitoefenen, aanvankelijk alleen op de naaste omgeving, maar later ook op ver van deze plaats verwijderde lichaamsdelen. Langs deze weg kunnen pathogene stoornissen in stand gehouden worden. Secundaire belastingen als b.v. weers-verandering, menstruatie of psychische spanningen kunnen hier hun invloed op hebben.

3. Cybernetisch Stoorveld
Stoorveld als bron van chronisch irritatieve impulsen, die neurale regulatiecircuits met wisselende intensiteit, maar vooral ook met vreemde energie en informatie belasten.
De betrekkingen in ziekteprocessen zijn niet lineair causaal, maar meer een systeem van complexe terugkoppelingsregulaties. (Kellner, 1975; Bok, 1964)

7.3.2 Ontstaan van een stoorveld

Een stoorveld in het basisbioregulatiesysteem ontstaat ten gevolge van een agressie met weefseldeffect in het BBRS, acuut of chronisch. De oorzaken zijn als volgt samen te vatten:

1. Fysisch:
   - mechanisch trauma
   - electrisch trauma
   - verbranding
   - bevriezing
   - straling

2. Chemisch:
   - anorganisch (implantaten, hechtingen)
   - organisch (bacterie, virus, allergie, antibiotica)

De reactie op zo'n agressie met weefseldefect is altijd een ontstekingsreactie:
- acuut met integrale genezing
- acuut met littekenvorming
- acuut die overgaat in chronisch
- chronisch vanaf het begin

Het ontstekingsverloop kent ook een aantal modaliteiten, waardoor de reactie in het basisbioregulatiesysteem in een plus- of minus-variant kan verlopen (zie paragraaf 6.4.4).

A. Afhankelijk van het agens
1. Intensiteit: hoeveelheid en duur van de inwerking.
2. Aard agens: sommige bacteriën geven suppuratie (ettering), anderen geven proliferatie (woekering).
3. Penetrerend vermogen: oppervlakkig of diep.

B. Afhankelijk van de gastheer
1. Algemene factoren: leeftijd, voedingstoestand, weerstand, metabole factoren (bv. diabetes).
2. Lokale factoren: circulatie (vasculair, lymfatisch).

De verschillende factoren maken feitelijk de afweerstatus uit van het grondsysteem. Is het grondsysteem zwaar belast of star, dan ontstaat er veel gemakkelijker een chronische ontsteking. Het organisme is dan niet meer in staat een acute ontsteking te produceren.
Het principe van het ontstekingsmechanisme is een reactie van het grondsysteem om zichzelf zuiver en gezond te houden, om de homeostase zo snel en zo economisch mogelijk te herstellen.

7.3.3 Effecten van een stoorveld

Microscopisch zien we dat een stoorveld bestaat uit een centraal stoorpunt en een omgevende zone. Het stoorpunt is het areaal met de maximaal storende energie, de omliggende zone is het eigenlijke stoorveld. Morfologisch is het stoorpunt een areaal met niet-afbreekbare vreemde substanties van waaruit het potentiaalverschil uitgaat. Er omheen ligt een zone met plasma-infiltraten en lymfocyten, alsmede afbraak van glycosaminoglycanen (desaggregatie). Deze GAG's zijn mede verantwoordelijk voor de redoxpotentiaal in dit gebied.

De redoxpotentiaal van het weefsel is nu juist de belangrijkste factor voor de energieleverende zuurstofprocessen en andere belangrijke basisprocessen in het grondsysteem.
Door de gestoorde redoxpotentiaal ontstaat er een continue depolarisatie van de betreffende cellen. Deze missen nu de mogelijkheid om spontaan te repolariseren.

De depolarisatie van het weefsel in het BBRS veroorzaakt een reactie in het gehele BBRS. De voortdurende stroom van irritatieve impulsen zal in het gehele BBRS de prikkeldrempel verlagen en zo met cybernetische regelkringen gaan interfereren (zie paragraaf 6.4.4).

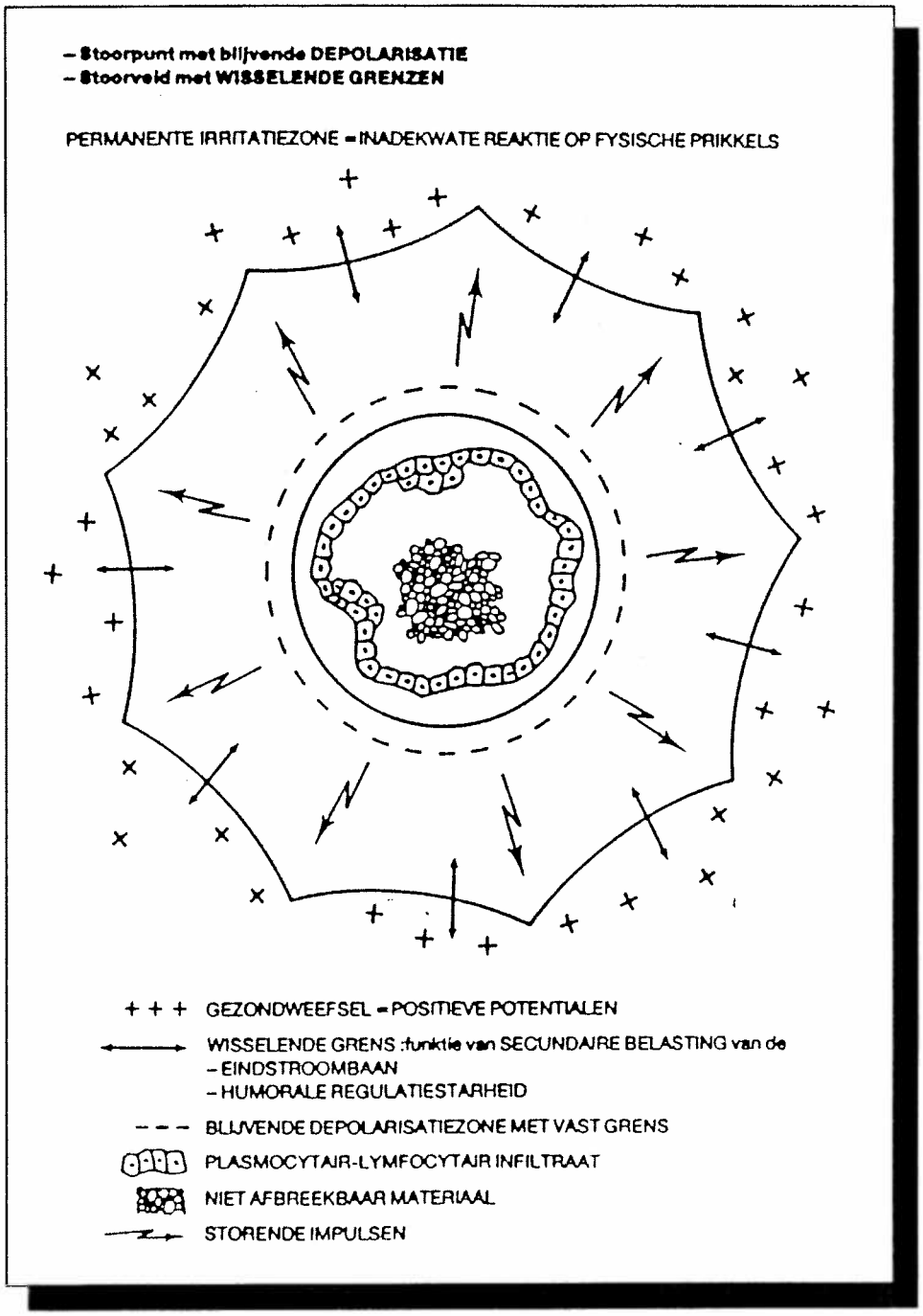
Het vegetatieve terminale reticulum geeft uiteindelijk alle toxisch-allergische informatie door aan de hypothalamus. Dit geschiedt via de spinothalamische banen en het circuit van Pappez, waar een omschakeling in de synapsen kan plaatsvinden. Dit brengt weer een stroom van stoorinformatie naar het lichaam teweeg, daar waar de synapsen niet meer in staat zijn de te verwerken impulsen te filteren.

Verder kan er een bacteriële vasogene en lymfogene verspreiding plaats vinden. Ook in de betrokken segmenten gesitueerde vertebrale gewrichten kunnen een sterke functiebeperking ondergaan, evenals reacties in het betrokken dermatoom, myotoom en sclerotoom (zie paragraaf 5.3).

Het eigenlijke stoorveld is de zone om het morfologisch gestoorde weefsel dat door deze storing permanent geïrriteerd is. Het stoorpunt grenst dus aan nog niet gestoord weefsel, waarin allerlei uitlopers van het vegetatief netwerk liggen.

Door secundaire belasting van allerlei aard die tijdelijk of blijvend kunnen zijn, kan op een gegeven moment de weerstand van het gezonde weefsel ter plaatse zodanig gaan verminderen dat de zone zich verder uit kan gaan breiden; verder gaande storingen in de fysiologie worden pathologische storingen.

Een stoorveld is dus steeds variabel in zijn begrenzingen en is afhankelijk van meerdere factoren (klimaat, inwendig milieu). In de beginfase is een stoorveld reversibel. Indien een situatie jaren aanwezig blijft kan mede o.i.v. andere belastingen een gefixeerde toestand ontstaan met irreversibele veranderingen.



Anatomopathologie van het stoorveld volgens Kellner.

Een stoorveld kan dus, zoals gezegd, via divergentie van het vegetativum en BBRS een algehele prikkeldrempelverlaging (plus-variant) teweeg brengen. Daardoor is het ook mogelijk dat een stoorveld met weinig of geen lokale symptomen grotere lichaamsdelen of zelfs het gehele lichaam in permanente irritatie kan houden.

Deze chronische toestand van voor-irritatie brengt de homeostase in een labiel evenwicht. Op een eventueel onbeduidende prikkel zal het systeem dan overdreven gaan reageren.

Hoofdstuk 8.
Betekenis voor de osteopathie

Het basisbioregulatiesysteem neemt een zeer belangrijke plaats in binnen het osteopathische handelen. Immers het primaire aangrijpingspunt van de osteopathie wordt gevormd door mesodermaal weefsel. Uitgaande van het gegeven dat de bovenste huidlagen, als eerste contact tussen handen van de osteopaat en het lichaam van de patiënt, in therapeutisch opzicht slechts dient als tactiel orgaan.

De functies van de ectodermale delen van de huid zijn in eerste instantie passieve verdediging (bescherming), regeling van de lichaamstemperatuur (warmteregulatie) en tenslotte excretie (transpiratie). (van Wijk et al, 1990; Teirich-Leube, 1976; Junqueira et al, 1993) Het onderhuidse bindweefsel is losser van structuur en rijkelijk voorzien van vegetatieve zenuwen en capillairen.

De osteopatische behandeling is gericht op het herstel van weefselspanning en beweeglijkheid. Gekoppeld hieraan zijn de osteopathische principes met betrekking tot het zelfregulerende vermogen van het organisme en de samenhang, in mechanisch, circulatoir, membraneus, neurologisch en fysiologisch opzicht, tussen weefsels en hun functies (zie paragraaf 1.2.2).
De vraag rijst hoe het herstel van beweeglijkheid in de weefsels kan leiden tot een zelfregulerende impuls.

Het osteopatisch concept is gebaseerd op drie vormen van beweeglijkheid in het menselijk lichaam.

* Enerzijds is er de mobiliteit, de beweeglijkheid onder invloed van het musculaire aparaat, zoals gewrichtsbewegingen, houdingsveranderingen, bewegingen onder invloed van de ademhaling en drukveranderingen, etc.
* Anderzijds bestaat er een motiliteit in het lichaam. Deze ritmische bewegingen worden geïnduceerd door electrofysiologische en neurovegetatieve fenomenen, gekoppeld aan externe invloeden als de dag-nachtritmen, seizoensritmen, leeftijd (hormonale perioden) en voeding.
* Ten derde kennen we het begrip motriciteit, geïnduceerd door het autonome zenuwstelsel. Het zijn automatische bewegingen, zoals het cardio-vasculaire ritme, de ademhaling en de peristaltiek.

8.1 De mobiliteit

Mobiliteit kan worden gedefinieerd als verandering van plaats van een structuur in de ruimte. Mobiliteit is gerelateerd aan inserties, bewegingsassen, positie, vorm en functie. Ten aanzien van de mobiliteit zegt Still: 'Daar waar de structuur normaal en harmonieus is kan ziekte zich niet ontwikkelen, en als per ongeluk de defensiegrenzen toch doorbroken worden, wordt deze aggressie snel opgelost; mobiliteit voorkomt ziekte' (Still, 1910).
De dysfunctie ontstaat wanneer de structuur zijn mobiliteit verliest, gerelateerd aan een wijziging in de structuur (volume, dichtheid, vorm, positie). Hierdoor verandert ook de functie van de structuur.

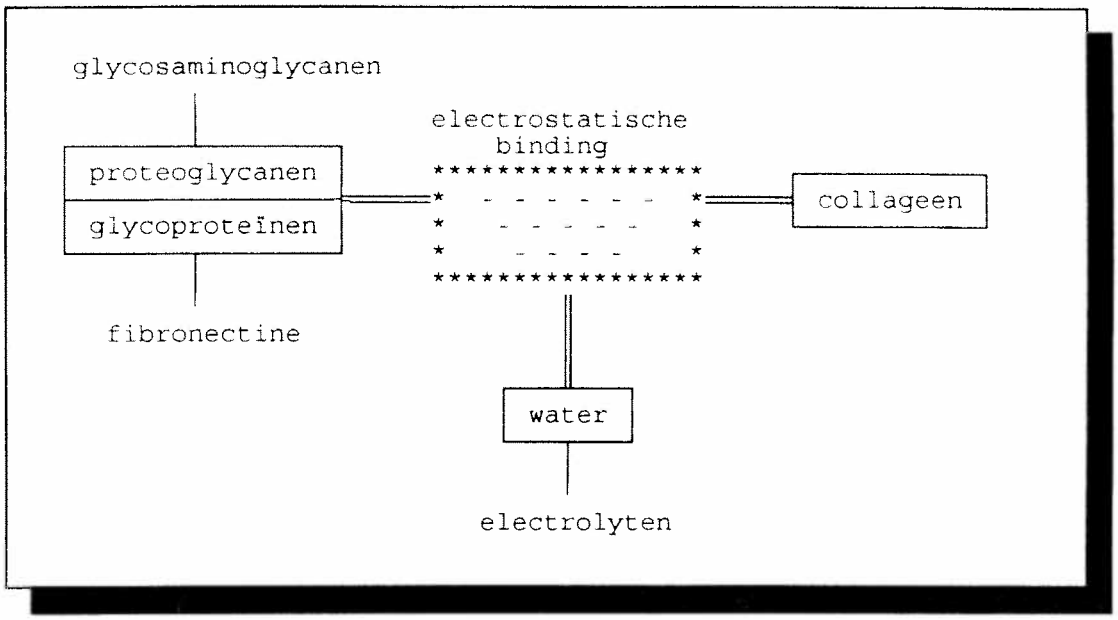
8.1.1 De fibroblast en de mobiliteit

We hebben reeds gezien dat de fibroblast een belangrijke rol speelt in de regulatie van de pH en de redoxpotentiaal in het bindweefsel (zie paragraaf 5.5.3, 5.6.2 en 7.1.2).

* In een zuur milieu vallen de fibroblasten uit elkaar en in een alkalisch milieu neemt het aantal cellen toe.
* Een depolarisatie van de redoxpotentiaal wordt, via een proliferatie van fibroblasten, genormaliseerd.

Daarnaast draagt de fibroblast zorg voor de synthese van proteoglycanen, glycoproteïnen en collageen en vormt zo de inductor voor de samenstelling van de extracellulaire matrix (zie paragraaf 4.2.1, 4.4.1 en 4.5.1). De mechanische eigenschappen die bij de herstelfase van een a-specifieke afweerreactie een rol spelen, zijn in hoofdzaak te danken aan collageen.
In de loop van de aggregatie en de bindingen die plaats vinden, verandert de oplosbaarheid van het collageen geleidelijk. Tropocollageen is oplosbaar in water, maar in-vivo bestaat tropocollageen slechts kort en het meeste wordt snel geaggregeerd in fibrillen. In eerste instantie is het de aantrekking van de ladingen die de verbinding maakt. Op deze wijze door electrostatische krachten gebonden, is collageen niet langer oplosbaar in water, maar nog wel in neutrale zoutoplosingen.

Naast collageen vormen proteoglycanen en proteïnen belangrijke bestanddelen van de grondsubstantie, die bovendien ionen en grote hoeveelheden water bevat. Het hydrofiele karakter en de hoge dichtheid van negatieve ladingen van de glycosaminoglycanen (zie paragraaf 4.2.1), zorgen voor een zwellingsdruk of turgor in de extracellulaire matrix, die op deze wijze samendrukkende krachten tegenwerkt. Dankzij de poreuze en waterrijke organisatie staan de GAG's toe dat er een snelle diffusie van wateroplosbare moleculen en migratie van cellen en celuitlopers plaatsvindt.



Schematisch overzicht van de relatie tussen de matrix, het collageen en de weefselvloeistof.

Van speciaal belang is het hyaluronzuur dat een specifieke functie heeft in weefsels waarbij celmigratie optreedt en bijvoorbeeld in de lichaamsfasciën voorkomt. Hyaluronzuur verhoogd de viscositeit van de weefselvloeistof in de extra-cellulaire matrix en verlaagd de permeabiliteit. Niet alleen wordt hyaluronzuur in zieke weefsels in grote hoeveelheden geproduceerd, maar ook is de afbraak ervan door het enzym hyaluronidase geassocieerd met het ophouden van de celmigratie (zie ook paragraaf 8.2.1).

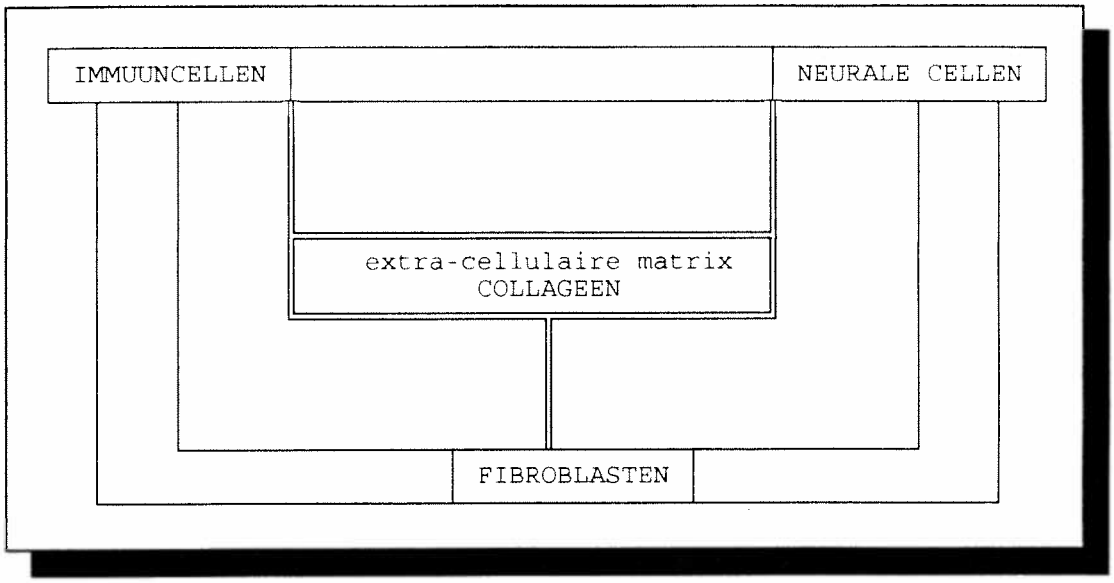
Hyaluronidase heeft naast zijn inwerking op hyaluronzuur ook effect op de glycosaminoglycanen zoals chondroïtine-4-sulfaat en chondroïtine-6-sulfaat. (Gabarel & Roques, 1985; van Wijk et al, 1990). Hyaluronidase kan echter ook het hylaluronzuur in de filamenten van de beginnende lymfevat-endotheelcellen afbreken en op deze wijze een stase in de afvoer bewerkstelligen. (Wittlinger, 1984)

Fibroblasten zijn de belangrijkste cellen voor de opbouw en het handhaven van de collageen-netwerkstructuur. Niet alleen is hun productievermogen van collageen van belang, maar ook hun vermogen om collageen samen te laten trekken. Collageencontractie wordt geactiveerd in de laatste fase van het herstelproces.

Door verschillende onderzoekers is een correlatie aangetoond tussen de snelheid van collageencontractie en de fibroblastendichtheid in de matrix

(van Wijk et al, 1990; Trelstad, 1981; Junker, 1985). In de vroege fase van de afweerreactie is de collageencontractie waarschijnlijk geblokkeerd door granulocyten, macrofagen en mastocyten.

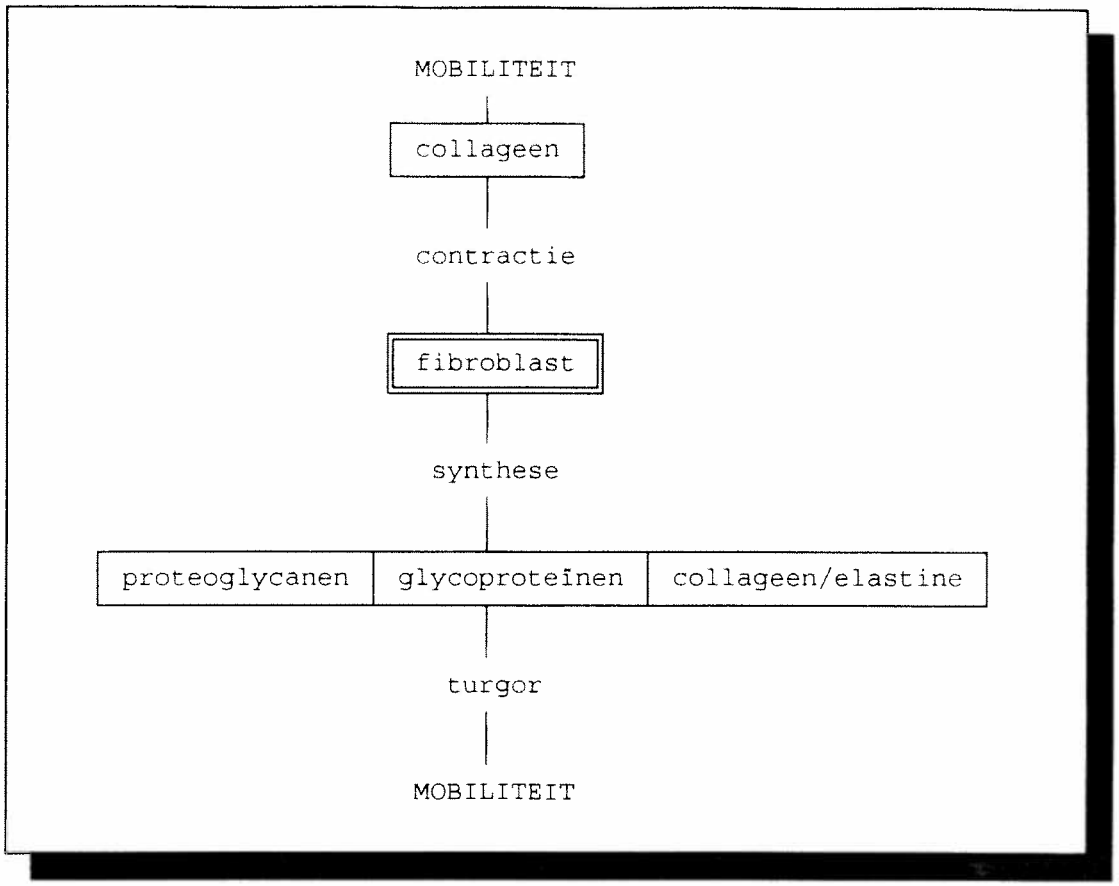
Een algemeen schema voor de interacties tussen de verschillende celtypen in de extra-cellulaire matrix is hieronder weergegeven. Het schema betreft slechts interacties tussen hoofdgroepen cellen.



Interacties in het BBRS tussen de verschillende hoofdgroepen van cellen.
Dubbele lijn: - Productie en afbraak van collageen
- Structuurverandering van collageennetwerk
Enkele lijn: - Diffundeerbare regulatormoleculen van producent cel naar target cel en vice versa.

De contractie van de extra-cellulaire matrix speelt een belangrijke rol in het ontstekingsproces en de herstelfase. De mate van samentrekking varieert met de celconcentratie; meer celllen leiden tot meer samentrekking. De mate van samentrekking varieert eveneens met de collageenconcentratie, maar dit verband is omgekeerd evenredig; de samentrekking is minder bij hoge collageenconcentraties.

Een collageenoplossing die geen fibroblasten bevat en in een plastic schaaltje tot gelvorming komt, vertoont geen contractie van de gel. Wanneer fibroblasten in de gel aanwezig zijn, kunnen deze een contractie van de gel teweegbrengen. (van Wijk et al, 1990; Junker, 1985; Bosman, 1993).



Overzicht van de rol van de fibroblast in de mobiliteit.

8.1.2 Het BBRS en de mobiliteit

In de osteopathie worden ten aanzien van de mobiliteit in het algemeen twee begrippen gehanteerd: congestie en fibrose. In het pariëtaal systeem zijn deze begrippen geassocieerd met lokale zwelling en retractie van de fasciën, kapsels en ligamenten. Visceraal gezien spreken we van een hypertensie en een hypotensie, gevolgd door een ptose. Het craniale systeem is verweven met het primair respiratoir mechanisme (PRM) en daarom meer betrokken bij de motiliteit (zie paragraaf 7.4.3).

Het congestie-fenomeen is op elk niveau terug te vinden en heeft een fluïdieke oorzaak. Het is te definiëren als een haemodynamische verstoring, waardoor een stase van de afvoer en een vergrote spanning in de structuur ontstaat (hypertensie). Het uit zich onder de vorm van hypertrofie en hyperfunctie. (Weischenck, 1982)

Ten aanzien van het basisbioregulatiesysteem is de congestie terug te

vinden in de a-specifieke afweerreactie. Onder invloed van de daling van de redoxpotentiaal en de pH in het weefsel vindt er een desaggregatie van de matrixverbindingen plaats (zie paragraaf 7.1.1): de GEL-toestand verandert in een SOL-toestand. Vervolgens synthetiseren de fibroblasten grote hoeveelheden glycosaminoglycanen, die door hun hygroscopische activiteit vocht aantrekken en oedeem vormen. Dit oedeem zorgt voor een overdruk ter plaatse, waardoor tevens de lokale venen en lymfevaten dichtgedrukt worden (stase). Oedeemvorming is een fysiologisch proces en dient als:

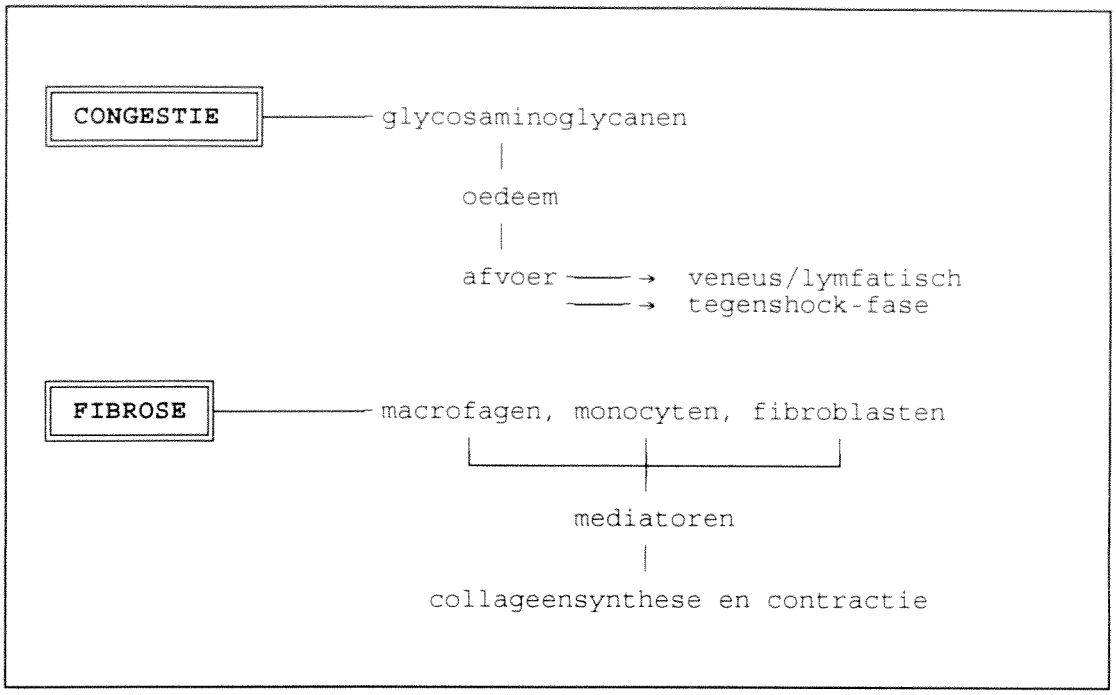
- remming van celproliferatie,
- blokkade van de afvoer voordat het agens onschadelijk is,
- verlaging van de concentratie van stoffen die de C-vezels prikkelen (zie paragraaf 8.4.1).

Bij een normaal functionerend basisbioregulatiesysteem wordt dit oedeem in de herstelfase door middel van een repolarisatie (tegenshock-fase) geneutraliseerd en via de in het bindweefsel aanwezige venen en lymfevaten afgevoerd.
Problemen in de afvoer kunnen ontstaan door:
- blokkaden elders in het veneuse of lymfatische systeem,
- uitblijven van de tegenshock-fase door stoornissen in het BBRS (zie paragraaf 7.2).

De fibrose volgt in aansluiting op de congestie, waarbij de toxinen achterblijven, de defensiemechanismen falen en retractie van de vezels ontstaat. Hierbij treedt verlies aan beweging en verlies aan functie op, de circulatie verminderd en het immuunsysteem inhibeert. De firbrose resulteert veelal in een verlies aan verbindingsmogelijkheid, waardoor een ptose ontstaat. (Barral, 1988)

De fibrose is in het basisbioregulatiesysteem terug te vinden als een overmatige activiteit van de macrofagen, monocyten en fibroblasten. In antwoord op een overvloed aan mediatoren (cytokinen) produceren de fibroblasten grote hoeveelheden glycosaminoglycanen, glycoproteïnen en collageen (zie paragraaf 7.1.1). De aangetrokken hoeveelheid water door de GAG's (congestie) wordt geabsorbeerd en de mobiliteit van de macrofagen verminderd, zij blijven echter mediatoren uitscheiden (zie paragraaf 6.2.3).

De interactie tussen de matrix, de cellen, de capillairen en het neurovegetatieve eindtraject is verbroken en onder invloed van groeifactoren (EGF, DGF, FGF) ontstaat een proliferatie van weefsel (zie paragraaf 6.2.4)
De door de macrofagen en monocyten afgescheiden mediatoren trekken meer fibroblasten aan, die op hun beurt de collageencontractie activeren, waardoor een retractie van het weefsel optreedt (zie paragraaf 7.4.1).



Overzicht van de reacties in het BBRS in relatie tot de mobiliteit.

In aansluiting op de uitspraken van Still kan geconcludeerd worden dat een goed functionerend basisbioregulatiesysteem, met een normaal verlopende a-specifieke afweerreactie en een goede interactie tussen cellen, matrix, capillairen en zenuwen, de samenstelling van de matrix en vezelcomponent van het bindweefsel constant houdt. Hierdoor blijft de mobiliteit van het weefsel behouden, de redoxpotentiaal en zuurgraad functioneren op normaal niveau en iedere prikkel, mits niet overdreven, kan door het basisbioregulatiesysteem verwerkt worden, zonder symptomen of gevolgen (zie paragraaf 7.1.2).

Het basisbioregulatiesysteem en de daarmee samenhangende mobiliteit van de matrix en vezels vormt dus geen passief verdedigingsmechanisme, waarbij pathogene prikkels buitengesloten worden. Het is een mechanisme dat prikkels op kan vangen en actief kan verwerken, zonder het hele organisme hierin te betrekken. In deze zin beantwoord het BBRS aan de vooronderstelling dat de mens adaptief tegenover de buitenwereld staat (zie paragraaf 1.3.1).

8.2 De motiliteit

Het begrip motiliteit kan het beste gedefinieerd worden als een trage beweging met een zwakke, onzichtbare amplitudo en een frequentie van 10 - 12 cycli per minuut. De motiliteitsbewegingen komen overal in het lichaam voor, ze is de kinetische expressie van weefsels in beweging. De oorsprong van de motiliteit wordt gezocht in het Primair Respiratoir Mechanisme (PRM) of in de embryonale ontwikkeling. (Barral, 1988)

Het PRM ontstaat door drukveranderingen tussen arteriëel bloed, de liquor cerebrospinalis (LCS) en het veneuze bloed en kan worden 'vertaald' als de aanmaak - verspreiding langs de ventrikels - en afbraak van LCS. Hierdoor ontstaat een cyclisch drukfenomeen in de schedel, dat zich via de durale expansies in de schedel en vervolgens in de medulla spinalis over het gehele lichaam verspreid. (Upledger, 1983)

De embryologische ontwikkeling vertoont een zeer geordende migratie van cellen, organen en weefsels. De motiliteit zou in het 'cellulaire geheugen' van deze embryologische bewegingen gelegen zijn.

8.2.1 De fibroblast en de motiliteit

Hyaluronzuur is terug te vinden in vele verschillende vormen van bindweefsel en vloeistoffen in het lichaam en is rijkelijk aanwezig in embryonaal weefsel. Hyaluronzuur heeft een speciale functie bij de celmigratie, zoals bij ontwikkeling en reparatie van weefsels. Na afloop van de celmigratie wordt het teveel aan hyaluronzuur geëlimineerd door het enzym hyaluronidase. Daarnaast is hyaluronzuur van belang in de synovia, waar het als smeermiddel fungeert vanwege zijn hygroscopische capaciteiten (zie paragraaf 4.2.1).

Hyaluronidase wordt geproduceerd in verschillende weefsels, door enkele bacteriën en door lysosomale enzymen van de macrofagen, mastocyten en granulocyten (zie paragraaf 7.1.1 punt 10 en 16). De mate van afgifte van hyaluronidase wordt bepaald door:

* de concentratie van lysosomale enzymen
* de daling van de pH
* de concentratie van de electrolyten (redoxpotentiaal)
* de aanwezigheid van anti-lichamen

In het bindweefsel is een balans tussen twee extreme fasen terug te vinden:

1. Fase van maximale permeabiliteit en minimale viscositeit, depolarisatie en aantrekking van anionen (Cl^-, HCO_3^-, PO_4^-, proteïnen).
2. Fase van minimale permeabiliteit en maximale viscositeit, repolarisatie en aantrekking kationen (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}).

Dit ritmische fenomeen is aan te duiden met een fluïdieke fase (SOL-fase) en een visceuse fase (GEL-fase). Gabarel & Roques hebben deze ritmiek gekoppeld aan de activiteit van het enzym hyaluronidase, vanwege de vrijmaking van dit enzym bij de concentratiestijging van de electrolyten (GEL-fase). Vervolgens hebben zij deze ritmiek gerelateerd aan de fasen van het Primair Respiratoir Mechanisme (PRM), waarbij de PRM-flexie overeenkomt met de SOL-fase en de PRM-extensie met de GEL-fase. (Gabarel & Roques, 1985)

Wanneer wij echter dit ritmische fenomeen beschouwen in het licht van de onderzoeken van Pischinger en Kellner (zie hoofstuk 5), zien we dat de fibroblast de regulator van de potentiaal, pH, extra-cellulaire matrix en weefselvloeistof is. Is de ritmiek dan te verklaren uit de werking van de fibroblast en wordt het PRM dan geïnduceerd door de fibroblast in samenhang met de functie van het basisbioregulatiesysteem?

De ritmiek wordt eveneens bepaald door de interactie met de interne fysiologie in het losmazige bindweefsel. Een duidelijke interactie is terug te vinden in de tractus gastro-intestinalis, waarbij de metabole activiteit de ritmiek in het losmazige bindweefsel beïnvloedt.

Het blijft de vraag of het PRM de inductor van de motiliteit is of dat het PRM door de motiliteit geïnduceerd wordt. Het PRM in de schedel wordt door de volgende factoren bepaald:

* de continue aanmaak van Liquor Cerebro Spinalis,
* de pulsaties in de ventrikels, gerelateerd aan de arteriële pulsaties,
* de activiteit van de ventriculaire ependymcellen,
* de drukgradiënt van absorptie ter hoogte van de villi arachnoïdalis.

Vanuit het oogpunt van de bespreking van het basisbioregulatiesysteem, trekt de activiteit van de ventriculaire ependymcellen de aandacht. Upledger beschouwd deze cellen als feedbackreceptoren voor de suturale propriocepsis (Upledger, 1984). Magoun stelt dat de activiteit van de cortex, gliacellen en LCS samenwerken tot de uiteindelijke expressie van het PRM. (Magoun, 1976).

De ependymcellen stammen af van de neuro-epitheelcellen (zie paragraaf 3.5.1) en bekleden tijdens de embryonale ontwikkeling de interne zijde van

de neurale buis. Ter hoogte van de plexus choroïdeus gaan ze over in epitheelachtige kubuscellen, die het bindweefsel van de plexus choroïdeus bedekken. De plexus choroïdeus werd door Pischinger reeds tot het basisbioregulatiesysteem gerekend (zie paragraaf 5.7).

8.2.2 Het BBRS en de motiliteit

In paragraaf 5.6.3 hebben we gezien dat de calciumcomponent in de weefselvloeistof nodig is voor de omzetting van een GEL-toestand naar een SOL-toestand. Calcium komt fylogenetisch gezien alleen voor bij gewervelde dieren en zijn intrede gaat samen met de ontwikkeling van de bijschildklieren, de skeletontwikkeling, de vorming van myotomen en de ontwikkeling van het lymfatisch systeem.

Ontogenetisch valt op te merken dat het mesoderm in het gastrulastadium niet gewoon uit ectoderm (animale pool) en entoderm (vegetatieve pool) ontstaat (zie paragraaf 3.6.1), maar via het invaginatieproces uit ectodermale cellen. Hierbij fungeert de primitieve knop als inductor. Wanneer men de primitieve knop op een andere plek transplanteert, ontwikkeld zich aldaar een chorda, neurale lijst en somieten. (Drews, 1993)

Zoals reeds opgemerkt blijft de vraag hoe de motiliteit geïnduceerd wordt. Vele studies omtrent dit fenomeen zijn op niets uitgelopen, konden geen duidelijke correlaties aantonen of bleken uit wetenschappelijk oogpunt onvoldoende beargumenteerd of onvolledig onderzocht. (de Cock, 1988)

In deze thesis zijn verschillende fenomenen besproken, die betrekking kunnen hebben op de motiliteit, zoals:

* de mesodermale inductie-factor (zie paragraaf 3.6.2),
* de migratie-sturende activiteiten van het fibrinogeen (zie paragraaf 4.2.2),
* de ritmische balans tussen de SOL-toestand en GEL-toestand als twee fasen in het bindweefsel (zie paragraaf 8.2.1),
* de voor de SOL-GEL-omzetting benodigde calcium-component in het bindweefsel en de fylogenetisch simultaan ontwikkelde bijschildklieren en lymfesysteem (zie paragraaf 5.6.1 en 8.2.2),
* het vermogen van de fibroblast om de redoxpotentiaal en de zuurgraad te reguleren in de zin van een bio-electrisch fenomeen, (zie paragraaf 5.5.3),
* het basisbioregulatiesysteem als eenheid van de cellulaire, vasculaire en neuro-humorale componenten (zie paragraaf 5.7).

Genoemde fenomenen behoeven nadere studie, met de huidige gegevens kan slechts geopperd worden dat de inducerende factor voor de motiliteit mogelijk in het basisbioregulatiesysteem gelegen is.
Inmiddels is wel duidelijk geworden dat de motiliteit ook in het losmazige bindweefsel is terug te vinden en dat verschillende componenten van het basisbioregulatiesysteem hierbij een (regulerende) invloed uitoefenen. Met betrekking tot de regulatie van de motiliteit kan het basisbioregulatiesysteem wel als aangrijpingspunt gebruikt worden.

8.3 De motriciteit

De motriciteit vormt een automatische beweging, geïnduceerd door het centrale zenuwstelsel en omvat de grote systemen zoals het cardio-vasculaire ritme, de ademhaling en de peristaltiek. De motriciteit is ook terug te vinden in kleinere fenomenen, zoals cystoïde contracie van de ureter en de ductuli cysticus en choledochus, de bioritmiek van de hepatogene cellen, enzovoorts.
Diagnostisch gezien is de morticiteit sterk gerelateerd aan de mobiliteit en motiliteit, zodat wij ons hier beperken tot het omschrijven van het ontstaan van de motriciteit in relatie tot het basisbioregulatiesysteem.

Motriciteit bestaat uit een basale ritmische activiteit, die zowel reflexmatig (paracrien) als onder invloed van het neurovegetatieve zenuwstelsel (neurocrien) ontstaat. De motriciteit heeft een verandering van de anatomische verhoudingen tot gevolg, vergelijk hiertoe de invloed van de ademhaling op de costae. De mobiliteit vormt hierin een bepalende factor, die door restricties de krachtenvectoren van de motriciteit kunnen verstoren.
De motiliteit bepaald veeleer de vitaliteit van de motriciteit.

8.4 Diagnostische consequenties

Met het oog op het basisbioregulatiesysteem kan diagnostisch naar verschillende punten gekeken worden. Uitgangspunt vormt dat de klacht van de patiënt effectief behandeld zal moeten worden, in eerbied voor en in functie van het totale individuele organisme. In relatie tot de besproken vooronderstellingen (zie paragraaf 9.3) zijn de volgende punten van belang:

1. niet elke afwijking van de norm is een pathologie,
2. de klacht heeft een verwijzend aspect,
3. de therapie is gericht op het zelfregulerend vermogen van de mens
4. de diagnose en therapie zijn gerelateerd aan het individu,
5. genezing betekend een herstel van het aanpassend vermogen.

8.4.1 De pijn

Het met een klacht gepaard gaande begrip pijn kan niet direct worden geassocieerd met een mechanische prikkeling van de pijn-geleidende C-vezels van het zenuwstelsel. Dit vezeltype is niet of nauwelijks gevoelig aan mechanische compressie of tractie. De C-vezels zijn daarentegen wel gevoelig aan biochemische irritatie.
De stoffen die deze irritatie (depolarisatie) veroorzaken komen vrij bij weefseldestructie, zoals bradykinine, serotonine, prostaglandine E_2, histamine, K^+-ionen, Ca^{2+}-ionen, vasoactieve aminen, lysosomale enzymen en endotoxinen. In de literatuur worden zij vaak samengevat onder de term Pain Producing Substance (PPS). De stoffen worden vervolgens via een axoplasmatische flow vervoert van de periferie naar het ruggemerg, waar vervolgens een fascilitatie plaats kan vinden, zodat veel grotere gebieden overgevoelig kunnen worden. (Cranenburg, 1989)

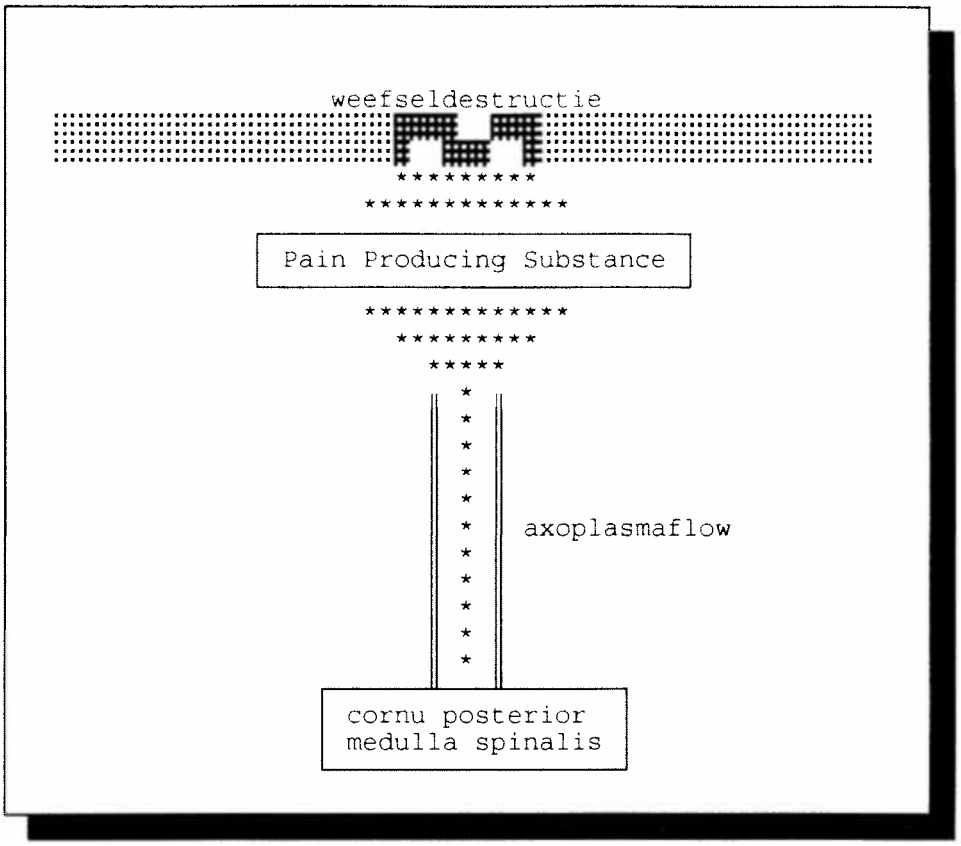
De concentratie van deze stoffen is afhankelijk van de depolarisatie van de redoxpotentiaal en de daling van de zuurgraad in het getroffen gebied.

De concentratie stijgt:

- bij een grotere of blijvende depolarisatie, door een plus-variant in het BBRS, door een persisterend agens, door vrije radicalen of door stoornissen in het BBRS.
- bij verminderde afvoer van stoffen of aanvoer van oplosmiddel, zoals te zien bij hypoxaemie, oedeem of veneuze stase.

De concentratie daalt:

- bij repolarisatie (tegenshock-fase) door de fibroblasten.
- bij goede veneuse en lymfatische drainage.



De stoffen die vrijkomen bij en weefseldestructie (PPS) worden via een axoplasmatische flow vervoerd naar het ruggemerg.
(Cranenburg, 1989, #3 pag 61)

De toestand van het basisbioregulatiesysteem, in al haar cellulaire, vasculaire en nervale componenten, is dus van groot belang bij het ontstaan van pijn, het chronische karakter van pijn en bij de bestrijding van pijn. Niet alleen bepaald het de aard en hoeveelheid van vrijgemaakte pijn-prikkelende stoffen, het zorgt eveneens voor de afvoer er van en het bepaald de mate waarin de prikkels naar hogere neurogene niveaus getransporteerd worden.

Fylogenetisch gezien verloopt de pijnsensatie via de C-vezels naar de substantia gelatinosa (archi-niveau), vervolgens via spinothalamische banen naar de thalamus om vervolgens via het circuit van Pappez (paleo-niveau) terecht te komen in de neocortex (neo-niveau). De bewustwording is hierbij afhankelijk van lokale reflexboog (BBRS), regionale besturing (spinale centra), emotionele beïnvloeding (limbisch systeem, Pappez) en mentale interpretatie (cognitieve centra).

De klassieke geneeskunde maakt gebruik van Non Steroïd Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's) om de prostaglandinesynthese te blokkeren en zo de belangrijkste prikkelende stof tegen te houden. De fysiotherapie gebruikt onder andere middenfrequente electro-stimulatie (interferentie en TENS) om de geleiding van de C-vezels te dempen; de pijnpoort-theorie van Mellzack en Wall vormt de theoretische onderbouwing van de therapie.

De osteopathie maakt gebruik van het zelfregulerende vermogen van het organisme en behoud hierbij de integriteit. De gehanteerde methoden bestaan uit ingrepen op de lokale spanningsfenomenen, herstel van de biomechanica, correctie van de predisponerende factoren (TGI, voeding) en drainagetechnieken om de veneuze en lymfatische afvoer van de prikkelende stoffen te bewerkstelligen (wash-out-fenomeen).

In relatie tot het basisbioregulatiesysteem zal bij het diagnostiseren van de oorzaak van de pijnklacht gekeken moeten worden naar de bron van irritatieve impulsen. Aangezien het BBRS op elke prikkel reageert met een a-specifieke afweerreactie (zie paragraaf 7.1.1), waardoor stoffen vrijgemaakt worden die de C-vezels prikkelen, zal de bron gezocht moeten worden in:

- de gestoorde reactie in het bindweefsel
- het veneuze en lymfatische afvoersysteem
- de lokale toestand van het basisbioregulatiesysteem
- de algemene stoornissen in het BBRS (zie paragraaf 7.2), die de prikkeldrempel kunnen verlagen (plus-variant) (zie paragraaf 6.4.4).

8.4.2 De pathologie

Zoals gezien maakt het basisbioregulatiesysteem bij uitstek gebruik van de potentiaal om de schommelingen in het milieu te normaliseren (zie paragraaf 5.4.2; 5.4.4; 5.5.3; 6.3 en 7.1.2). In feite zijn de meeste fysiologische fenomenen terug te voeren op electro-chemische verschuivingen (zie paragraaf 5.4.4 en 5.7) en zijn ook de transportsignalen gebaseerd op electro-chemische verschuivingen (zie paragraaf 2.5.1). Pathologie kan in deze dan ook worden gezien als een deffect of blokkade van de electro-chemische verschuivingen.

Langs deze weg is ook te verklaren waarom a-specifieke therapiën, zoals de osteopathie, toch een specifiek cellulair effect kunnen sorteren. Immers pathologie is klassiek gezien beschreven, gediagnostiseerd en aangetoond als een cellulaire verandering van organen of weefsels of verstoorde overdracht. Bij ziekte behoort een pathologisch-anatomisch beeld; in andere gevallen spreekt men van syndromen.

Teruggebracht tot het basisbioregulatiesysteem betekent dit dat de celfuncties geblokkeerd worden in de zin van:

* aanvoer van voedingsstoffen,
* afvoer van afvalstoffen,
* ontvangst van neurocriene, endocriene, paraciene of autocriene informatie (zie hoofstuk 5).

De osteopathie maakt in haar primaire aanpak vooral gebruik van het mesenchymale weefsel, waarbij een therapie via dit weefsel wel, empirisch gezien, in een effect op de cellulaire pathologie resulteert. Tevens zien we een verbetering van het algemene welbevinden, een prestatieverbetering en een vegetatieve normalisatie. (Still, 1910; Sutherland 1967)

Het effect van de osteopathische behandeling op het herstel van de cellulaire functies kan, gezien de communicatiemechanismen van de cel (zie paragraaf 2.5.1; 2.6.3; 5.4.1 en 5.4.2), niet anders uitgelegd worden dan een effect op de regulatievermogen van het basisbioregulatiesysteem.

8.4.3 De somatische dysfunctie

De somatische dysfunctie (osteopathische laesie) kan in de ruimste zin van het woord worden gedefinieerd als verlies aan mobiliteit, motriciteit of motiliteit, waarbij de functionaliteit van het weefsel (orgaan of structuur) verstoord wordt door een dysbalans (onevenwicht). De begrippen mobiliteit, motiliteit en motriciteit zijn reeds in paragraaf 8.1; 8.2 en 8.3 besproken.

'Het onevenwicht in de mobiliteit komt overeen met een evenwichtspunt (fulcrum) in de motiliteit. Zoals elk onevenwicht invloed heeft op het totale organisme, zo is ook een verstoring van het fulcrum is staat het gehele organisme te beïnvloeden' (Sutherland, 1967). Het menselijk lichaam vormt altijd één geheel en dient ook als zodanig benaderd te worden. De lokale dysbalans kan een storende invloed op het totale functioneren uitoefenen. We zien dit principe terug bij het begrip stoorveld in het basisbioregulatiesysteem (zie paragraaf 7.3.3).

De diagnostiek in deze zal ten alle tijde een palpatoire studie vormen, waarbij de spanningsfenomenen en de beweeglijkheid in de zin van mobiliteit en motiliteit geëvalueerd moeten worden.
Uitgaande van het gegeven dat de dieperliggende oorzaak van een dysfunctie gezocht moet worden in het falen van de regulatoire functies van het basisbioregulatiesysteem moeten de volgende zaken in ogenschouw genomen worden:

1. De verstoring in het basisbioregulatiesysteem kan een plus-variant of een minus-variant zijn. De anamnese en de medische historie kunnen hierover reeds een uitsluitsel geven.

2. Bij een plus-variant is er sprake van een depolarisatie van de redoxpotentiaal met als gevolg dat subliminale prikkels reeds een totaalreactie uitlokken.

3. Bij een minusvariant vindt er nauwelijks of reactie plaats. De pathogene prikkels worden opgenomen, maar niet verwerkt door een tegenshock-fase (eiegenlijke ziekte). In dit kader kan men zich afvragen of iemand die nooit ziek is, wel zo gezond is.

4. De oorzaak van de stoornis in het BBRS zal anamnestisch en diagnostisch achterhaald moeten worden, anders blijft elke vorm van therapie een symptoombestrijding.

5. Er zijn oorzaken van stoornissen in het BBRS die een specifieke ontgifting, aanvulling van tekorten of ander specialisme behoeven.

6. Iatrogene belastingen kunnen de huidige klacht in stand houden, maar kunnen ook, door een niet adequate therapie elders in het organisme een probleem veroorzaken.

8.4.4 De anamnese

De anamnese ten aanzien van stoornissen in het basisbioregulatiesysteem dient minitieus te zijn, want zelfs een patiënt kan een belangrijk litteken of belasting vergeten. In telegramstijl volgt onderstaand een opsomming van anamnestische aandachtspunten.

1. Keel, amandelen:
   - Van belang is of er vroeger veelvuldig keelklachten zijn geweest.
   - Abcessen, tonsilectomie, angina's.
   - Vaak en/of langdurig keelontstekingen.
   - Vergrote amandelen, snurken.

2. Gebit:
   - Elke tandkast is een orgaantje en ook daar kan elke ontsteking of beschadiging haar sporen in het zachte actieve bindweefsel achterlaten. De bio-electrische spanning is dan niet meer optimaal.
   - Abces, dode wortel, niet doorgekomen kies, wortelresectie, ontstoken tandvlees.

3. Sinussen:
- Alle bijholten die regelmatig ontstoken zijn kunnen aanleiding geven tot een stoorveld.
- Ook littekens door een operatie ter plekke.
- Langdurige verkoudheid, etterige slijmafscheiding, hoofdpijn boven/onder de ogen, operatie neusseptum.

4. Littekens:
- Zoeken naar littekens van ongeval of operatie.
- Littekens kan men ook krijgen diep in de weefsels ten gevolge van ernstige verstuikingen en andere trauma's (fractuur).
- Inwendige littekens van septische of a-septische ontstekingen.
- Ook steenpuisten, karbonkels, eksterogen en pokkenvaccinaties veroorzaken littekens die storend kunnen werken.

5. Tractus:
- Anamnese van het totale tracti-arsenaal in het lichaam.
- Speciaal:
  * longontsteking, pleuritis, t.b.c.
  * cholecystitis, ulcus, appendicitis.
  * curettage, perineumruptuur of incisie, etc.

6. Vreemd voorwerp:
- afgebroken naalden, glas, zandkorrels, beensplinters, tandartsmetaal, talkkristallen, granaatsplinters, etc.

7. Speciëel:
- Gebruik van marcomar, sintrom, etc. (bloedverdunnende eigenschappen).
- Gebruik cortison, prednison, immuunsuppressiva, psychofarmica.
- Radium of röntgendiepte bestraling.

Drie vragen

Om de blokkade in de shockfase en de stapelende belastingen vast te stellen, stellen we de volgende drie vragen:

1. Welke ziekte was de zwaarste in uw leven (langste).

2. Welke ziekte, ongeval, operatie, etc. was het laatste voor uw huidige klachten begonnen.

3. Treedt er bij sterke fysieke of psychische belasting (stress, klimaatverandering, föhn, koorts, menstruatie, etc) verergering van de klachten op. Jeukt er een litteken of pijnlijke tand bij deze omstandigheden.

De anamnese dient uiteraard ook gericht te zijn op het algehele functioneren, de huidige klacht of dysfunctie, de uitsluitingsdiagnostiek en de speciefiek osteopathische aandachtspunten.

8.4.5 De inspectie

We zoeken op de huid naar de gebieden met de volgende kenmerken:
- verminderde doorbloeding.
- dystrophie.
- erytheem.
- lokale haaruitval.
- overmatige transpiratie.
- kippevel.
- littekens.

8.4.6 De Palpatie

Met een lichte aanraking van de handrug op de huid, kan men, na enige oefening, temperatuurverschillen waarnemen. Dit geeft een indicatie naar de perifere doorbloeding.

Vervolgens gaan we, binnen het osteopatische concept, over op een pariëtale, viscerale en craniale palpatoire studie. Hierbij dient te worden gelet op de beweeglijkheid in de zin van mobiliteit en motiliteit.
Met het oog op de neurovegetatieve component van het basisbioregulatiesysteem zullen ook de segmentale relaties in het onderzoek betrokken moeten worden.

De segmentale relaties zijn gebaseerd op de voorstelling dat elke inwendige stoornis zich manifesteert aan de oppervlakte van het lichaam, d.m.v. een gemeenschappelijke zenuwvoorziening (vergelijk Mc. Burney-punt, dermatomen van Head en Mackenzie).
We zien of voelen aan de huid, het bindweefsel, de spieren of het periost, of er veranderingen zijn opgetreden; bijvoorbeeld in kleur, vochtigheid, elasticiteit, spierverdikkingen en verhardingen. Deze stoornissen komen tot uiting door huid- en spierpijnen, spasmen en verandering van de vascularisatie.
De in de periferie ontstane pijnen geven vervolgens weer een negatieve werking op het inwendige orgaanlijden (cuto-viscerale-reflex en viscero-cutane-reflex) en zo ontstaat een circulus vitiosus (duivelskringloop), die reflectorisch steeds in toenemende mate stoorimpulsen mogelijk maakt.

8.5 Therapeutische consequenties

De osteopathie is eem manuele behandelingsmethode, die gericht is op het herstel van de homeostase in het organisme, waarbij de fysiologische functie gerelateerd is aan de beweeglijkheid van de anatomische structuur.

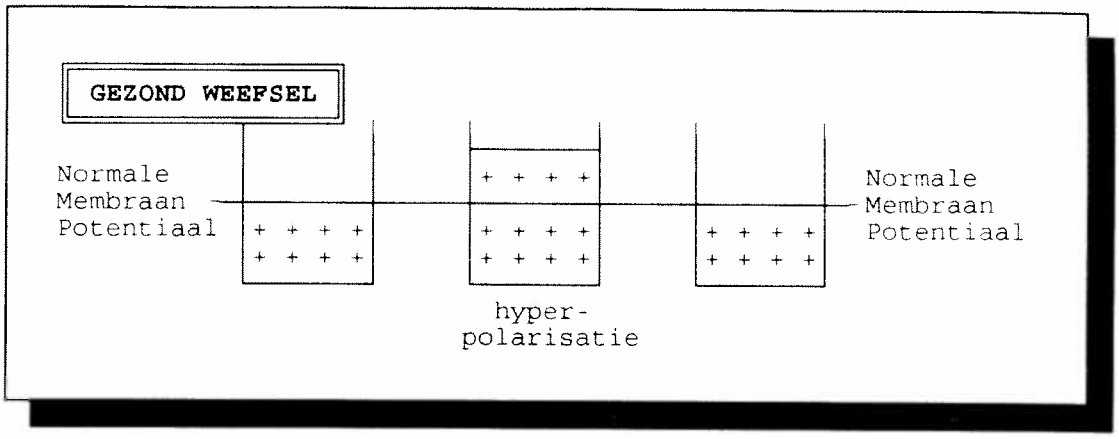
8.5.1 Hyperpolarisatie

De therapie die aangrijpt op het basisbioregulatiesysteem zal altijd gericht moeten zijn op de repolarisatie. Door de inzet van de tegenshock-fase kan het organisme de dreiging neutraliseren (zie paragraaf 7.1.2). Repolarisatie bestaat uit het toedienen van een electrofysiologisch gerichte spanning, waardoor de fibroblasten, macrofagen, mediatoren en eventueel immunologische responsen weer geactiveerd worden in hun afweerreactie.

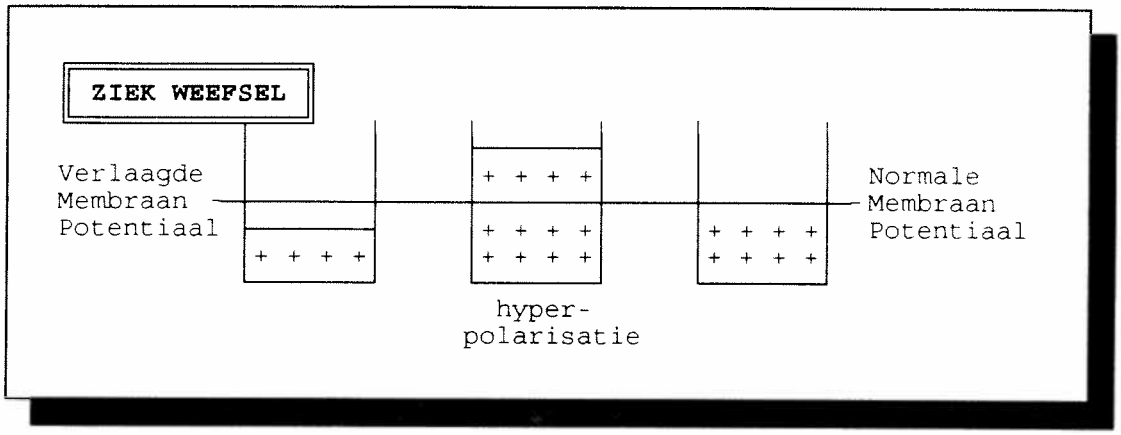
De tegenshock-fase bestaat uit een hyperpolarisatie met als uiteindelijk resultaat een herstel van de redoxpotentiaal en de zuurgraad.

Uit de beschrijvingen van de organisatie van het basisbioregulatiesysteem en in het bijzonder van de extracellulaire matrix met de electro-valente collageenverbindingen, mag het inmiddels duidelijk zijn dat deze hyperpolarisatie niet toegediend kan worden door een apparaat. Kennis, begrip en subtiele tactiliteit vormen de ingrediënten voor een lichaamsvriendelijke repolarisatie. Daarnaast is elke dysfunctie individueel bepaald en spelen bij het zelfregulerend vermogen meer zaken een rol dan de puur mechanische (zie paragraaf 1.3.1).

De osteopathie maakt gebruik van het mesoderm in het algemeen en het basisbioregulatiesysteem in het bijzonder. De aanpak is gericht op het zelfregulerende vermogen van de mens en zal derhalve via de a-specifieke afweerreactie verlopen. De repolarisatie, in de vorm van een hyperpolarisatie, zal het weefsel en het verloop van de afweerreacties herstellen en daarmee de potentiaal normaliseren.



Het gezonde weefsel kan door toegediende electrofysiologische spanning hyperpolariseren, wanneer het effect is uitgewerkt herstelt het weefsel zijn oorspronkelijke normale potentiaal.



Het zieke weefsel bezit een verlaagde potentiaal (shock-fase) en reageert daarmee reeds op zwakke prikkels. Toediening van electrofysiologische spanning kan het weefsel hyperpolariseren en daarmee tevens desensibiliseren.
De toegevoegde waarde bestaat uit de intensivering van het metabolisme van het weefsel; de afvalproducten en toxinen worden geëlimineerd. Indien het weefsel hierin slaagt zal de potentiaal niet terugkeren naar de verlaagde waarde, maar worden gestabiliseerd op een normale potentiaal.

Bij de bespreking van de osteocyten (zie paragraaf 4.5.9) en het botweefsel (zie paragraaf 4.6.9) werd reeds gesproken over de piëzo-electrische verschijnselen die optreden bij mechanische vervorming van collageen vezels. Er vormt zich een negatieve potentiaal aan de buigzijde en een positieve potentiaal aan de zijde waar wordt gerekt. De electrische potentialen beïnvloeden de concentratie van cAMP en cGMP. (Morree, 1993)

De ontdekking van Yasuda (1957) dat er electrische potentialen in bot bestaan in de vorm van piëzo-electrische verschijnselen, heeft geresulteerd in talloze studies naar beïnvloeding van dit fenomeen. Geïmplanteerde electroden gaven onder bepaalde omstandigheden aan de kathode een aangroei van botcellen te zien. Evenzeer zijn dergelijke resultaten in beperkte mate bereikt bij gebruik van Pulsed Electro-Magnetic Fields (PEMF). De resultaten bleven echter uit wanneer ze toegepast werden op collageen vezels. (Yamada et al, 1985; Barker et al, 1984) Wel is een significante verbetering geconstateerd in een dubbelblind onderzoek naar de toepassing van PEMF op rotator-cuf-tendinitis, waarbij echter niet is nagaan waar deze verbetering aan te danken is. (Binder et al, 1984)

De manier waarop de osteopathie ingrijpt op de potentiaal van het weefsel kan misschien verklaart worden uit de piëzo-electrische verschijnselen.
Op deze wijze zou de osteopathische behandeling voornamelijk bestaan uit het opbouwen van spanning, waardoor een ontspanning optreedt. Er zijn reeds vele theoretische modellen voor deze spanningsfenomenen opgesteld, onder andere door Jones, Upledger, Chila, Little, Sutherland, die samengevat spreken over een elasto-collageen complex dat via de proprioceptie (α-motoneuronen en τ-lussysteem) en het spierspoelsysteem een fixatie van de myo-fasciale weefsels bewerkstelligd. (Jones, 1981; Gabarel & Roques, 1985; Girardin, 1990).

Deze theoriën handelen voornamelijk over het musculair-fasciaal systeem en de fysiologische basis van de somatische dysfunctie (osteopathische laesie) is op dit terrein uitvoerig beschreven door Korr. Hierin wordt gesproken over de neurologische basis van een somatische dysfunctie, via de afferente input uit de periferie (musculaire fibrose en chemische veranderingen, viscerale anoxie en inflammatie) op de Final Comman Pathway van Sherrington in de medulla spinalis. Het betreffende medullaire segment wordt gebombardeert door perifere (dermatoom, viscerotoom, sclerotoom, etc) en centrale-feedback (medulla oblongata, cortex) informatie.

Elke verandering in de mechanica van een intervertebraal gewricht kan alle structuren, die door de efferentie van de betrokken metameer verzorgt worden, door overdreven excitatie of inhibitie verstoren. Het bombardement wordt voornamelijk door de proprioceptoren veroorzaakt.
De efferente zenuwen worden vervolgens door elke additionele impuls ontladen. Het verzorgde gebied zendt vervolgens een afferent bombardement naar het metameer, waardoor een circulus vitiosus (duivelskring) optreedt. Het metameer vormt hierbij niet het irritatiecentrum, maar een brandprunt waar irritaties samenkomen. De vertebrale laesie (fixatie) wordt op deze manier versterkt en in stand gehouden.

Hierbij zoekt Korr de oorzaak ook in het spierspoelsysteem, vanwege de omvang en rijke innervatie van het musculoskeletale systeem. Hij concludeert dat de symptomatologie niet afhangt van de soort prikkels of geprikkeld weefsel, maar wel van welk metameer gebombardeerd wordt. (Korr, 1978; 1985; Barral, 1993)

8.5.2 Technieken

Uitgaande van het gegeven dat spanningsfenomenen via piëzo-electrische effecten invloed hebben op de redoxpotentiaal in het bindweefsel en daarmee op het functioneren van het gehele basisbioregulatiesysteem, dient de normalisatie van deze spanning rekening te houden met:

1. De mate van spanning in de weefsels; een congestie vergt een andere therapie dan een retractie (zie paragraaf 8.1.2). Er dient een duidelijk onderscheid gemaakt te worden tussen fluïdieke, haemodynamische technieken en structurele, fasciale technieken.

2. De anatomie van de structuren toont in de fijnere bouw (micro-anatomie) de krachtlijnen en daarmee samenhangende spanningsfenomenen. Immers de matrix en de vezels rangschikken zich naar de krachten die op het weefsel inwerken (zie paragraaf 4.2.1 en 4.6.1).

3. De anatomie van de vasculaire, lymfogene en neurovegetatieve componenten van het betreffende gebied.

4. De embryologische ontwikkeling van het weefsel, rekening houdend met de migratiecomponenten, resulterend in de motiliteit.

5. De fysiologie van de spijsvertering, het neurocriene, endocriene, paracriene en autocriene systeem.

6. De onderlinge relaties van weefsels, organen en informatieve structuren.

7. De mobiliteit, motiliteit en motriciteit van het weefsel.

8. De actuele organisatie van het individu, in de zin van:
   - anatomo-topografie,
   - voedingstoestand,
   - sympaticotonus,
   - aanpassing aan traumata,
   - intoxificaties,
   - psychisch functioneren.

De ostheopathische technieken gericht op de fasciële structuren, vormen de belangrijkste instrumenten om in te grijpen op de functies van het basisbioregulatiesysteem. Deze technieken zijn onder te verdelen in:

1. De directe technieken
De directe technieken hebben betrekking op de mobiliteit en zijn gericht op de structuur van het weefsel. Van belang hierbij is dat een te grote druk direct resulteert in een afweerspanning (alarmfase).
De directe technieken zijn weer onder te verdelen in:
- globale technieken (gebruik makend van een hefboom) en
- punctuele technieken (direct op het weefsel).

2. De indirecte technieken
Deze technieken zijn gericht op de beweeglijkheid van het weefsel in de zin van motiliteit. Hierbij dient men rekening te houden met de fysiologische beweging, de embryologische beweging en de gravitationele krachten. De indirecte technieken zijn onder te verdelen in:
- directe technieken (gebruik makend van de ademhaling) en
- indirecte technieken (fascilitatie naar een fulcrum).

3. Drainerende technieken
De drainage is gericht op de vasculaire en lymfatische structuren van het weefsel. De haemodynamiek van het weefsel behoeft een constante aanvoer en afvoer van stoffen, gerelateerd aan de motriciteit van het gehele organisme. Drainerende technieken zijn onder te verdelen in:
- fasciale veneuze drainage (gericht op fasciale ontspannning) en
- lymfatische drainage (gericht op drukgradiënten).

Bovenstaande technieken zijn volgens verschillende concepten beschreven door Sutherland, Chila, Weischenck, Gabarel & Roques, Manheim & Lavett, Barral en vele anderen.

Osteopathie kan niet alle gestoorde reacties in het basisbioregulatiesysteem reguleren. Weliswaar kan een blokkering tijdelijk worden opgeheven, maar indien de stoornis in het BBRS aanwezig blijft (zie paragraaf 7.2) zal vroeg of laat een nieuwe pathologie ontstaan. Het beoogde effect van de therapie kan uitblijven omdat ten gevolge van de enzyminhibitie de volgende stap in het herstel van de immunitaire functie niet kan plaatsvinden.

Soms is een specifiek ontgiftende behandeling ter neutralisatie van de toxinen nodig. Men kan niet meer volstaan slechts een enkele regulatietherapie toe te passen. De milieu-omstandigheden hebben zich de laatste jaren zo verslechterd, dat een normalisering van de lichaamsfuncties, en in het bijzonder van de afweersystemen, zich niet meer vanuit één invalshoek/aanvalshoek laat doorvoeren.

Kennis van en integratie met andere therapieën zal in het belang van en in eerbied voor de patiënt noodzakelijk zijn. Te denken valt hierbij aan verschillende drainagemethoden (homeopathie, voeding, spoorelementen, kruiden), aan aanvullingen (orthomoleculaire geneeskunde, diëtetiek) en reguliere methoden (chirurgie, antibiotica, diagnostiek) om de lichaamsfuncties te optimaliseren.
Herstel van de dysbalans in het organisme door middel van het zelfregulerende vermogen geschiedt bij uitstek door het basisbioregulatiesysteem.

Hoofdstuk 9.
Uittreksel en filosofie

9.1 Uittreksel

Gezien de complexiteit van functies van het basisbioregulatiesysteem, zullen we eerst van elk hoofdstuk van deze thesis een uittreksel weergeven, om vervolgens de diverse functies en de betekenis voor de natuurgeneeswijzen, de osteopathie in het bijzonder, samen te vatten.

9.1.1 Inleiding

In het basisbioregulatiesysteem vinden alle primaire regulatieprocessen plaats die het leven mogelijk maken. Het basisbioregulatiesysteem vormt een communicatiemedium, waardoor de mutifunctionele veelheid aan elementen zich kan manifesteren als één geheel. In dit kader zouden we het basisbioregulatiesysteem ook het grootste orgaan van het lichaam kunnen noemen; alle cellen in het lichaam treden via het BBRS met elkaar in verbinding.

De mens zal zich gedurende zijn leven aan moeten passen aan endogene en exogene stressoren. Bij een falend aanpassings- of regulatiemechanisme ontstaat een storende impuls in het organisme, die verschillende dysfuncties of pathologiën kan veroorzaken.

De aanpassing en regulatie vindt in eerste instantie plaats in het basisbioregulatiesysteem. Osteopathie richt zich, als niet-medicamenteuze therapie, op het zelfregulerend vermogen van de mens, waarbij het bindweefsel en het basisbioregulatiesysteem het aangrijpingspunt voor de diagostiek en therapie vormt.

9.1.2 Celleer

De cel is de kleinste georganiseerde levende eenheid van een organisme. Binnen de cel treffen we verschillende structuren en organellen aan:

1. Cytoplasma: bestaande uit een cytomatrix en een cytoskelet. Het cytoskelet geeft de cel haar vorm (intermediaire filamenten, zoals vimetine en laminen) en waarborgt vormveranderingen en verplaatsingen binnen de cel (microfilamenten, zoals actine).

2. Mitochondriën: transformeren chemische energie uit metabole stoffen in energie voor de cel, via de oxidatieve phosphorylering (ATP-vorming). Zij bezitten een eigen genetisch materiaal en leven in symbiose binnen de cel.

3. Ribosomen: zijn verantwoordelijk voor de eiwitsynthese.

4. SER en RER: vervullen een belangrijke rol bij de synthese van fosfolipiden, triglyceriden, steroïden, glycogeen, etc.

5. Golgi-complex: is een concentratieplaats en verpakkingsplaats voor gesynthetiseerde producten.

6. Lysosomen: bevatten een groot aantal hydrolytische enzymen en vormen het intracellulair verteringsapparaat. Zij hebben een pH-optimum van 3,5-5. Een lysosomale actie prikkelt de sensibele zenuwuiteinden en veroorzaakt pijn.

7. Peroxisomen: spelen een rol in de lipidenstofwisseling en bij het metabolisme van zuurstofradicalen.

8. Nucleus: bevat de DNA-code voor de eiwitsynthese en synthetiseert het mRNA en tRNA in de nucleoli.

De cel wordt omgeven door een celmembraan die de uitwisseling van de cel met haar omgeving controleert en als sensor voor externe signalen functioneert. De celmembraan bestaat uit:

1. Lipid-bilayer: een dubbele laag van fosfolipiden, die zowel hydrofoob (binnenlaag) als hydrofiel (buitenzijde) zijn. De celmembraan blijft een vloeibaar karakter behouden en is bipolair.

2. Proteïnen: bevinden zich in een soort mozaïkpatroon in de lipid-bilayer. Zij dienen voor transport, membraanreacties, verbinding met het cytoskelet en als receptorplaats.

3. Polysacchariden: zijn hoofdzakelijk gebonden aan de proteïnen aan de buitenzijde van de cel (glycocalix). Zij hebben een receptorfunctie en veranderen de redoxpotentiaal.

De celmembraan vormt ook verbindingen tussen cellen onderling, er blijft echter een tussenruimte, opgevuld met extra-cellulaire vloeistof.

1. Desmosoom:	verbindt de intermediaire filamenten.
2. Tight Junction:	is een verbinding zonder tussenruimte, bevordert transcellulair transport en belemmert extracellulair transport.
3. Adherens Junction:	verbindt de microfilamenten (actine).
4. Gap Junction:	worden gevormd door membraanproteïnen, waardoor een verbindingskanaal ontstaat voor kleine moleculen.

De informatieoverdracht (signaaltransductie) tussen de cellen onderling geschiedt via receptormoleculen op de celmembraan, waarna secondmessengers het signaal tot effect transformeren. De receptormoleculen reageren op signaalmoleculen, proteïnen, ionen, hormonen, gekoppelde en enkelvoudige signalen, etc. Het effect is op zijn beurt weer afhankelijk van en beïnvloedbaar door het externe milieu. Factoren in de extra-cellulaire ruimte kunnen op de signaaltransductie inwerken en daardoor het celantwoord beïnvloeden. Ook kunnen antistoffen tegen membraanreceptoren gevormd worden, waardoor het effect geremd of gestimuleerd wordt.

De communicatiesystemen zijn echter niet beperkt tot lokaal gestuurde transducties. Ter handhaving van de homeostasis bezit het organisme drie belangrijke communicatiesystemen:

1. Het telecriene systeem:	zorgt voor overdracht over lange afstand.
* neurocrien:	maakt gebruik van neurotransmitterstoffen via zenuwcellen en zenuwuiteinden (100 m/s).
* endocrien:	gebruikt hormonen als boodschapper van kliercellen, die via het circulatoire systeem, en dus langzamer, verplaatst worden.
2. Het paracriene systeem:	waarborgt de overdracht van de ene cel op de andere via lokale difussie en dus via de extracellulaire ruimte of via Gap junctions.
3. Het autocriene systeem:	gebruikt chemische stoffen die een effect op de eigen cel hebben.

De uiteindelijke respons van een signaal op de cel is afhankelijk van de receptoren van de cel, de intracellaire matrix en de extracellulaire matrix. Daarnaast dient er een adequate en constante basale productie van stoffen plaats te vinden, een goed functionerend feedback-signaal op te treden en dient de overdracht binnen een bepaald tijdsvlak te geschieden.

Steroïdhormonen zijn in de circulatie gebonden aan carrierproteïnen, vormen bij de celmembraan een steroïd-receptor-complex, waarna er een transcriptie in de nucleus van de cel plaats vindt. Het complex induceert de synthese van mRNA, rRNA en tRNA, om vervolgens de proteïnesynthese in gang te zetten.

Peptidehormonen gaan een interactie met een uitwendige celmembraanreceptor aan, waarna een second messenger de boodschap intracellulair door geeft. Als second messenger kunnen cAMP, cGMP, Ca^{2+}, arachidonzuurmetabolieten, etc. fungeren. Het resultaat is een verandering in het metabolisme van vetten, eiwitten of koolhydraten, celdelingsprocessen, secreties, veranderingen in permeabiliteit, etc.

Hormonen kunnen in hun respons gehinderd worden door analogen, antilichamen, antigenen, medicijnen en de eerder genoemde toestand van de intra- en extracellulaire matrix.

9.1.3 Embryologie

In de tweede week van de embryonale ontwikkeling zijn er twee kiembladen ontstaan: het ectoderm en het entoderm. Aan het eind van de tweede week ontwikkeld zich het mesoderm in twee vormen:

1. Extra-embryonaal mesoderm: waarschijnlijk van entodermale oorsprong, ontwikkeld een pariëtaal (somatopleura) en een visceraal (splanchnopleura) gedeelte. Vormt de belangrijkste plaats voor de haematopoëse, de ontwikkeling van bloedcellen en bloedvaten.

2. Intra-embryonaal mesoderm: ontstaan uit, door de primitieve streep gemigreerde, ectodermcellen, via actine-contractie van het cytoskelet. Prolifereert onder andere tot de chorda dorsalis (wervelkolom).

Het mesoderm vormt:

* somieten (paraxiaal), die zich tot sclerotoom, myotoom en dermatoom ontwikkelen.
* nefrotomen (intermediair), die via drie stadia de urogenitale organen vormen.
* pariëtale vliezen en viscerale vliezen met myocard en gladde musculatuur TGI.

De embryonale ontwikkeling van het bloed en de bloedvaten geschiedt via het intra- en extra-embryonale mesoderm. Beide systemen maken contact en de embryonale kringloop wordt met de placentakringloop verbonden. Uit de mesenchymcellen ontwikkelen zich endotheelcellen (bloedvaten) en haemocytoblasten (bloedcellen).

Het embryo kent verschillende circulatiesystemen, die van eenvoudig tot sterk gecontroleerd variëren:

1. Lichaamskringloop: volgt via de hartpulsatie de spieren en organen.
2. Dooierzakkringloop: ontwikkelt het hepatogene portaalsysteem.
3. Placentakringloop: verzorgt de aan- en afvoer via de placenta.
4. Longkringloop: krijgt na de geboorte zijn functie in de O_2-voorziening.

In de ontwikkeling en functie van de placenta vinden we de oorsprong van de transportfunctie van het basisbioregulatiesysteem terug. Het contactgebied tussen de extra-embryonale capillairen en de intra-embryonale circulatie blijft gescheiden door mesodermale cellen, zoals syncitiotrophoblast en endotheel en is rijk aan glycosaminoglycanen, lipiden en glycogeen, welke stoffen een rol spelen bij de uitwisseling.

De uitwisseling bevat O_2 en CO_2, voedingsstoffen, electrolyten, lipiden en vitaminen. Via overdracht van antistoffen ontstaat een passieve immuniteit, maar ook kunnen virussen, bacteriën en medicijnen de placenta passeren en zo het mesodermale weefsel (basisbioregulatiesysteem) van het embryo reeds belasten.

Het zenuwstelsel ontwikkeld zich uit het ectoderm via de neurale buis (centraal zenuwstelsel) en neurale lijst (ganglia, orthosympatische en parasympatische neuronen, bijniermerg). De migratie van cellen wordt gestuurd door moleculen van de extracellulaire matrix (chemotaxis), NGF en mediatoren van het mesoderm.

Fylogenetisch gezien bestaat het zenuwstelsel uit een drietal systemen, die op verschillende niveaus werkzaam zijn. Van laag naar hoog zijn dit:

1. Archiniveau: verantwoordelijk voor de automatische functies, zoals reflexen en homeostase.

2. Paleo-niveau: stuurt de meer complexe automatische functies en de emotionele beleving.

3. Neo-niveau: van belang voor mentale processen, nauwkeurige vaardigheden en nauwkeurige waarneming.

De hogere niveaus (fylogenetisch ouder) hebben de supervisie over de lagere.

Wanneer we de ontwikkeling van het mesoderm gedurende de ontwikkeling bekijken, valt op dat het derde kiemblad zich in het gastrula-stadium reeds bij stekelhuidigen ontwikkeld. Deze differentiële ontwikkeling geschiedt niet, zoals altijd werd verondersteld, op grond van reeds bepaalde genetische determinantie (mozaïkmodel), maar op grond van celinteractie met naburige cellen (regulatiemodel). Bij de gewervelde diersoorten treedt de segmentale ontwikkeling van het mesoderm op.

Inductie-experimenten laten zien dat de differentiatie van de kiembladen wordt geïnduceerd onder invloed van de andere kiembladen, door middel van peptide-groeifactoren. Het mesoderm is, vanwege de haemapoëtische oorsprong en chemotactische begeleiding van zenuwen, de basis van de communicatiesystemen voor ontwikkeling en regulatie.

9.1.4 Bindweefsel

Bindweefsel kent verschillende verschijningsvormen op grond van verschillen in verhouding van de samenstellende componenten. Het grondplan van alle soorten bindweefsel is echter gelijk:

1. **Grondsubstantie:** vormt de matrix van het bindweefsel en bestaat uit:
   * glycosaminoglycanen: ketens van disacchariden, gekoppeld aan één centraal eiwit, waardoor een proteoglycaan-molecuul ontstaat. Zij bezitten een negatieve ladingsgroep, waardoor:
     - proteoglycanen onderling afstoten, dit geeft structuur aan de matrix,
     - water aangetrokken wordt,
     - positief geladen collagenen gerangschikt worden,
     - de redoxpotentiaal in het weefsel gehandhaaft blijft.
   * glycoproteïnen: eiwitcomponent met oligosacchariden. Fibronectine vormt het hechtmateriaal tussen cellen, collagene vezels, glycosaminoglycanen en tussen de intra- en extracellulaire matrix. Tevens spelen ze een belangrijke rol in de celmigratie.
   * water: wordt gebonden door proteoglycanen.
2. **Weefselvloeistof:** bevat ionen, klein-moleculaire stoffen en proteïnen en is grotendeels aan de matrix verbonden. De uitwisseling verloopt via hydrostatische en colloïdosmotische druk.

3. Vezels: bestaan uit twee hoofdtypen:

* collageen: bestaat uit drie α-polypeptide ketens die als een triple helix linksom in elkaar zijn gedraaid en vervolgens in tropocollageen in een rechtsdraaiende spiraal ingebouwd zijn. Ze worden in de fibroblasten gemaakt, waarbij dwarsverbindingen (crosslinks) en H-bruggen worden gevormd. De synthese is pathogeen-gevoelig. In de matrix worden ze electrovalent aan de proteoglycanen gebonden. De afbraak geschiedt zowel extracellulair (collagenase) als intracellulair (cathepsin).
* elastine: wordt eveneens door de fibroblasten gesynthetiseerd en wordt met crosslinks in de matrix gelegd. Elastine kan tot 150% van zijn lengte worden uitgerekt en is moeilijk afbreekbaar, maar de elasticiteit kan wel door neerslag van calciumfosfaat afnemen.

4. Cellen: komen in verschillende soorten en verschillende concentraties voor in alle typen bindweefsel.

* fibroblasten: komen het meest voor en synthetiseren collageen, elastine, glycosaminoglycanen en glycoproteïnen. Bezitten actine- en myosinefilamenten, waardoor ze kunnen migreren. Ze zijn pluripotent en kunnen zich omvormen tot chondroblast, osteoblast, odontoblast en terug tot ongedifferentieerde mesenchymcellen (reticulumcel).
* lipocyten: zijn in staat vetzuren (chylomicronen, triglyceriden, VLDL-deeltjes) en glycerol op te slaan. Deze kunnen door hormonale of neurogene prikkels gemobiliseerd worden.
* mastocyten: produceren en secerneren mediatoren voor ontstekings- en overgevoeligheidsreacties, hetgeen leidt tot een allergische reactie type I, welke snel verdwijnt.
* macrofagen: zijn ontstaan uit monocyten en dienen voor de fagocytose en het doorgeven van antigeen-informatie via het MHC-II. Komen overal in het lichaam voor en worden geklassificeerd in het mononucleaire-fagocytensysteem (MPS).
* plasmocyten: zijn gevormd uit B-lymfocyten na een antigeen-interactie. Bezitten specifieke antilichamen, die direct bij antigeen-contact vrijgegeven worden.
* leucocyten: komen via migratie en diapedese in het bindweefsel. De granulocyten spelen een rol bij de a-specifieke afweerreactie en de lymfocyten zijn werkzaam bij de specifieke reacties. De B-lymfocyten bezitten immuunglobuline-receptoren voor antigeen-hechting. De T-

lymfocyten kunnen lichaamseigen van lichaamsvreemde partikels onderscheiden en zetten de benodigde reactie in.

* mesenchymcellen: zijn ongedifferentieerd en toti-potent; kunnen zich specialiseren tot verschillende bindweefselcellen.
* chondrocyten: produceren glycosaminoglycanen en collageenvezels voor de matrix van het kraakbeen.
* osteocyten: maken als osteoblasten glycoproteïnen en collageen, waarin calciumfosfaatzouten afgezet worden. De uit monocyten onstane osteoclasten (MPS) zorgen voor de afbraak van de matrix.

Op grond van hun functie, vezels, tussenstof en soorten cellen, kan het bindweefsel in verschillende typen ingedeeld worden:

1. Losmazig bindweefsel: is rijk aan cellen, goed verschuifbaar, rijk gevasculariseerd en zeer reactief.

2. Straf bindweefsel: bezit meer collageen en is minder vervormbaar. Men onderscheidt een ongeordende (weerstand in verschilende richtingen) en een geordende (weerstand in één richting) vorm.

3. Elastisch bindweefsel: bezit veel elastine vezels.

4. Reticulair bindweefsel: vormt het steunapparaat in myeloïde en lymfoïde organen, bezit veel primitieve reticulumcellen.

5. Mucoïd bindweefsel: voornamelijk embryonaal weefsel.

6. Vetweefsel: is een opslagplaats voor chemische energie.

7. Kraakbeen: biedt weerstand tegen druk, zonder te vervormen en verschaft een glijvlak voor de gewrichten. Bevat geen bloedvaten, zenuwen of lymfevaten.

8. Botweefsel: steunt de weke delen, beschermt belangrijke organen en vormt een hefboomsysteem voor de spieren. Past zich aan op de inwerkende krachten via piëzo-electrische verschijnselen.

Bindweefsel vervult verschillende functies in het organisme:

* steunfunctie: wordt in hoofdzaak vervult door collageen en wordt uitgedrukt in de matrix, vliezen, ligamenten, fasciën, pezen, etc.
* afweerfunctie: bestaat uit de barrière tegen verspreiding, fagocytose en het vrijgeven van mediatoren. Vervolgens kan beschadigd weefsel worden hersteld.

* voedingsfunctie: is een intermediaire functie van de matrix en de weefselvloeistof tussen de cellen en de bloedvaten.
* informatiefunctie: is een overdrachtssysteem, waarlangs de extracellulaire receptoren informatie van neurocriene, endocriene, paracriene of autocriene oorsprong ontvangen.

9.1.5 Basisbioregulatiesysteem

Het basisbioregulatiesysteem omvat cellen, vezels, vloeistof, bloedvaten en zenuwvezels, waarlangs de belangrijkste levensverrichtingen geregeld worden. Zij is voornamelijk gelokaliseerd in het losmazige bindweefsel en kent een aantal belangrijke biochemische functies:

1. Transmitterfunctie. De hygroscopische activiteit van de proteoglycanen regelt de permeabiliteit en daarmee de uitwisselingscapaciteit van het basisbioregulatiesysteem.

2. Stofwisselingsfunctie. De glycosaminoglycanen regelen de waterhuishouding en daarmee het electrolytengehalte. Schommelingen in de pH-waarde en de redoxpotentiaal worden door de fibroblasten genormaliseerd. De electrolyten in het basisbioregulatiesysteem kunnen ziektekiemen onschadelijk maken en waarborgen, samen met verschillende cellen en enzymen, de a-specifieke afweer.

3. Hamsterfunctie. Opslag van stofwisselingsproducten en lichaamsvreemde partikels is een functie van macrofagen, lipocyten en het totale basisbioregulatiesysteem.

4. Concentratieregeling. In feite is dit, evenals de regulering van de zuurgraad, een handhaving van een electrochemisch potentiaalverschil.

5. Afweerfunctie. Ongeacht de prikkel reageert het basisbioregulatiesysteem altijd met een a-specifieke afweerreactie.

6. Kiemplaats en ordening. De primitieve reticulumcel, de haemapoëtische stamcel en ten dele de fibroblast zijn pluripotent, kunnen zich omvormen en aanpassen aan de situatie en ordenen het bindweefsel.

De parenchymcel is in zijn bestaan volledig afhankelijk van het basisbioregulatiesysteem. Zowel met betrekking tot de voeding, afvoer, afweer en concentratie, als voor de besturing van de parenchymcellen, functioneert het basisbioregulatiesysteem als intermediair.

A. Bindweefselcellen

De bindweefselcomponent van het basisbioregulatiesysteem is afkomstig van het mesoderm, die, naast de opbouw van mesodermale weefsels, ook de haemopoëse en vorming van bloedvaten in gang zet, de groei en differentiatie van verschillende parenchymcellen induceert en de migratie van perifere zenuwen begeleidt.

Pischinger en Kellner hebben in verschillende experimenten het regulatievermogen van mesenchymculturen vastgesteld. Gereguleerd wordt:

* de zuurgraad: een verlaagde pH of een verhoogde pH wordt tot een pH 7,4 genormaliseerd.
* de redoxpotentiaal: verandering in de potentiaal van weefsels wordt genormaliseerd tot, of een benadering van, de rustpotentiaal van +280 mV.
* de toxinenbelasting: bij belasting van het mesenchym met levensbedreigende toxinen, ontstaan er levensreddende mediatoren.

B. Extracellulaire matrix en vloeistof

De weefselvloeistof van het basisbioregulatiesysteem is, met uitzondering van calcium, analoog aan het zeewater, gebonden aan de matrix van het bindweefsel en bezit humorale stoffen (factor M), die specifieke immuunreacties kunnen induceren. De weefselvloeistof vormt als het ware een innerlijk circulatiesyteem, waarmee de wisselwerking tussen parenchymcellen onderling en tussen parenchymcellen en mesenchymcellen gewaarborgd wordt. Calcium is noodzakelijk voor de omvorming van weefselvloeistof van een SOL-toestand naar een GEL-toestand, waarmee dit ritmische fenomeen uniek is voor gewervelde dieren.

De proteoglycanen vormen gels van verschillende poriëngrootte en regelen daarmee de permeabiliteit van het bindweefsel. Daarnaast zijn zij de bewakers van de electrische potentiaal in het weefsel, waardoor verschillende reacties, via electronenuitwisseling, plaats vinden, zoals neutralisatie van zuurstofradicalen, ziektekiemen en belastende energiën.

Proteoglycanen vormen ook de electrovalente binding met collageen vezels en bepalen zo de structuur van het bindweefsel, zowel in hoeveelheid, plaats en dikte van de vezels, als in de condensatiesnelheid.

C. Capillairen en lymfebanen

Capillairen hebben geen direct contact met parenchymcellen; alle voedings- en afvalstoffen, maar ook hormonen en electrolyten passeren eerst de extracellulaire vloeistof. Aan de endotheelwand van de capillairen hechten de mesodermale pericyten, die door middel van contractie van hun actine-filamenten de permeabiliteit van de capillaire wand kunnen regelen. De vorming van nieuwe capillairen (angiogenese) wordt door fibroblast-factoren (acid en basic FGF) en factoren van macrofagen, mastocyten en lipocyten gereguleerd.
De uitwisseling geschiedt via diffusie, osmose, carriers en exocytose en wordt geregeld door endotheelsignalen (PGE's, etc), vasoactieve stoffen (histamine, bradykinine), vaatvernauwende stoffen en neurotransmitters.

Lymfevaten hebben een blinde oorsprong in de weefselvloeistof; de dunne laag endotheelcellen is onderling verbonden door glycosaminoglycanen en verbonden met de matrix door ankervezels, welke ook de permeabiliteit regelen. Lymfevocht is extracellulaire vloeistof, wat in de lymfeknopen gemoduleerd (proteïnen) of gereguleerd (immuunrespons) wordt.

D. Neurovegetatief eindtraject

Het zenuwvlechtwerk aan het einde van het vegetatieve zenuwstelsel bestaat uit ongemyeliniseerde vezels, die vrij in het extracellulaire vocht eindigen. Er bestaan in dit eindtracject geen klassieke synapsen en er bestaat hier geen onderscheidt tussen para- of orthosympatische vezels, wel worden verschillende transmitterstoffen afgegeven.

De transmitterstofsecretie vormt een fysico-chemisch systeem, waarvan de werking op de celmembraanreceptoren afhankelijk is van de toestand van het basisbioregulatiesysteem. Bij de nervale overdracht moet men rekening houden met de nervale pool, de receptor, lokale en algemene factoren die de uitwerking modificeren. De zenuwuiteinden fungeren als effector en als receptor (sensibel), histologisch zijn ze niet van elkaar te scheiden.

Het basisbioregulatiesysteem wordt gevormd door bindweefselcellen, extracellulaire matrix en vloeistof, capillairen en lymfebanen, en vegetatieve nervale periferie. Het is overal in het lichaam, zonder onderbreking, aanwezig en reguleert de homeostase door verschillende parameters, zoals de electrolyten, de redoxpotentiaal, de zuurgraad, de temperatuur en het basaalmetabolisme.
Het basisbioregulatiesysteem vertoont op een prikkel (endogeen of exogeen) altijd dezelfde a-specifieke reactie. Deze reactie speelt zich in eerste instantie lokaal af en wordt vervolgens gereguleerd door een humoraal systeem (hypofyse-bijnieren) en een neuraal systeem (hypothalamus-thalamus).

9.1.6 Verdediging en aanpassing

Het organisme heeft tegen schadelijke invloeden van het omringende milieu verdedigingsmechanismen ontwikkeld. Dit betreft passieve verdedigingsmechanismen, zoals de huid en slijmvliezen, kolonisatieresistentie en chemische factoren als maagzuur en enzymen, en actieve verdedigingsmechanismen, die het agens neutraliseren en de schade herstellen.
De actieve verdediging is onder te verdelen in een a-specifieke weerstand (dezelfde respons voor iedere vorm van schade) en een specifieke weerstand (immunologie).

De a-specifieke weerstand kent een aantal verschillende factoren:

1. **Cellulaire factoren.** Hiertoe behoren de:
   * fagocytose: opname en vertering van agentia door fagocyten, met name neutrofiele granulocyten en macrofagen. Maakt gebruik van opposinen (acute-fase-eiwitten, complement, antilichamen), die de binding vergemakkelijken.
   * intracellulaire vertering: afbraak van het agens in de fagocyt. Kent een zuurstofafhankelijk mechanisme, via oxidatie, en een zuurstofonafhankelijk systeem, via lysis door enzymen. Beide systemen kunnen schade veroorzaken in het basisbioregulatiesysteem door afgifte van toxische stoffen.
   * Natural-killer cellen: lysis van het agens zonder tussenkomst van andere stoffen. De cellen zijn aanwezig in lymfoïde weefsels.

2. **Humorale factoren.** Hiertoe behoren de:
   * Complement factoren: worden geactiveerd door het immuunsysteem (klassieke route) of door endotoxinen (alternatieve route). Activatie van complementfactoren levert enerzijds een lysis van het organische agens en anderzijds een chemotaxis (voor granulocyten, monocyten, macrofagen en fibroblasten) en anafylatoxine (activatie fagocyten en mediatoren).
   * Acute-fase-eiwitten: worden voornamelijk door de lever gesynthetiseerd als reactie op de mediatoren van macrofagen. Ze proberen de homeostase te herstellen (remmen reacties, verwijderen radicalen, onderdrukken immuunrespons, etc).

A. De acute ontstekingsreactie

De acute ontstekingsreactie treedt in werking wanneer gevascullariseerd weefsel mechanisch, fysisch, chemisch, microbiologisch of immunologisch beschadigd wordt. Het vertoont verschillende reacties:

1. Hyperaemie. Wordt veroorzaakt door een vasodilatatie onder invloed van ontstekingsmediatoren. Het vertraagt de bloedstroom, waardoor een verhoogde weefseldoorbloeding, rubor en calor ontstaan.

2. Exsudatie. Uittreden van vocht en eiwitten uit de capillairen.

3. Infiltratie. Granulocyten en monocyten treden uit de capillairen en bewegen door chemotaxis (complement, cytokinen, etc) naar het beschadigde gebied.

4. Fagocytose. Geschiedt door granulocyten, monocyten en macrofagen, die allen tot het MPS behoren.

De endogene stoffen die de reactie in gang zetten zijn de mediatoren:

* vasoactieve aminen: voornamelijk histamine en serotonine, afkomstig uit mastocyten, granulocyten en trombocyten en veroorzaken hoofdzakelijk vasodilatatie.
* plasma proteasen: aan elkaar gerelateerde subsystemen zoals stolling, kinine en complementsysteem.
* eicosanoïden: voornamelijk prostaglandinen en leukotrienen gevormd uit arachidonzuur, veroorzaken vasodilatatie en chemotaxis.
* lysosomale enzymen: bestaande uit zure hydrolasen, proteasen en diverse proteïnen. Hun effect is, naast vasodilatatie en chemotaxis, afbraak van extracellulaire componenten.
* zuurstofradicalen: ontstaan door zuurstofafhankelijke intracellulaire vertering. Beschadigen het celmembraan van het agens.
* Cytokinen: laagmoleculaire polypeptiden, die een effect hebben op lokaal niveau en systemisch niveau. Hiertoe behoren de interleukinen, tumor necrosis factor en interferon.

De acute ontstekingsreactie kent verschillende vormen, zoals de sereuze ontsteking (waterig exsudaat), de fibrineuze ontsteking (fibrineus exsudaat, voornamelijk in vliezen) en de purulente ontsteking (exsudaat met granulocyten, pusvorming die veelal als abces wordt afgekapseld).
De systeemeffecten van een ontsteking zijn koorts, hypotensie en veranderingen in het bloedbeeld.

B. De chronische ontstekingsreactie

Wanneer het agens niet direct wordt verwijdert, zal in principe de weefselbeschadiging en de ontstekingsreactie doorgaan. De granulocyten worden vervangen door macrofagen en er vindt een proliferatie van fibroblasten plaats. Daarnaast speelt de immuunreactie een belangrijke rol, waardoor complexe interacties tussen lymfocyten, macrofagen, cytokinen en andere mediatoren kunnen optreden.

Bij overlevende agentia of onverteerbare partikels zien we de granulomateuze ontstekingsreactie optreden. Deze gaat gepaard met ophopingen van macrofagen, lymfocyten en reuzencellen en wordt veelal vergezeld door een allergische reactie type IV.

C. Herstelfase

De herstelfase wordt feitelijk reeds ingezet door de granulocyten en macrofagen. Daarnaast vinden we nieuwvorming van capillairen en reparatie van het beschadigde weefsel. Hiervoor bezit het organisme labiele cellen (hoge regeneratiecapaciteit), stabiele cellen (delen niet meer, maar hebben wel de capaciteit) en permanente cellen (kunnen niet meer delen).

Onder invloed van diverse groeifactoren (EGF, PDGF, FGF) ontstaat een proliferatie van epitheel, capillairen en fibroblasten. Een defect met weefselverval wordt opgevuld door granulatieweefsel, waarvan de collagene component bij veroudering kan verkorten.

D. Aanpassing

De aanpassing van het organisme aan stressoren vindt voornamelijk plaats via de vegetatieve regelsystemen. De mens is in feite op te vatten als een in een dynamisch evenwicht verkerende toestand. Elke factor die een afwijking van de evenwichtsnorm veroorzaakt, vormt automatisch de prikkel voor de terugkeer (aanpassing).

Birkmayer ontwikkelde een model waarin de aanpassing verloopt via spinale tracti, waardoor een corticale arousal (bewustwording) en tegelijkertijd een diffuse verspreiding van de prikkel via de formatio reticularis plaats vindt en zo leidt tot een affectieve arousal (emotie), vegetatieve arousal (sympatische activiteit) en een spinale arousal (motorisch).

Seyle zag de aanpassing meer via humoraal vegetatieve weg en ontwikkelde het General Adaptation Syndrom (G.A.S.). Het G.A.S. bestaat uit vijf stadia:

* een alarmfase: a-specifieke reactie van de bijnieren,
* een shockfase: depolarisatie van het weefsel,
* een tegenshockfase: repolarisatie van het weefsel,
* een herstelfase: aanpassing aan de stressoren,
* een uitputtingsfase: falen van de reactie bij tekort aan energie.

Samenvattend kan men stellen dat een stressor een cellulair effect bewerkstelligd, vervolgens worden prikkels naar de cortex en formatio reticularis verstuurd, waardoor de corticale-, vegetatieve-, affectieve- en spinale arousal optreden. Simultaan wordt het humorale vegetatieve systeem (hypothalamus/thalamus, hypofyse/bijnier) gealarmeerd.

In antwoord op deze alarmreacties zal het organisme via de shockfase en de tegenshockfase de afwijking van de norm trachten te herstellen. Indien het herstel niet optreedt zullen hogere vegetatieve centra ingeschakeld wordt (stufengesetz) en indien ook deze falen, zal een chronisch irritatiecentrum ontstaan.

E. Cybernetica

Om de homeostase in het lichaam te regelen beschikt het organisme over verschillende regelsystemen. Het principe van een regelsysteem is dat zij via feedback een effect tegengesteld aan de afwijking bewerkstelligen. De feedback vergt een bepaalde reactietijd, waardoor een trilling ontstaat, waarbij de trillingstijd gelijk is aan twee maal de reactietijd. Door deze reactietijd zal in vele gevallen de feedback sterker zijn dan de resterende afwijking. Daarom reageert het organisme met een feedback die kleiner is dan de afwijking en de resterende afwijking veroorzaakt een sinusoïdale trilling, die uiteindelijk uitdooft.

De adaptatie kan te sterk (plus-variant) of te zwak (minus-variant) reageren. Bij de plus-variant is er sprake van een prikkeldrempel verlaging; een subliminale prikkel kan reeds een alarmreactie veroorzaken. Bij de minus-variant wordt er inadequaat en onvermogend op de stressor gereageerd.
De toestand van het basisbioregulatiesysteem speelt hierbij een belangrijke rol en kan zelf in een plus- of minus variant fungeren en daarmee de adaptatie beïnvloeden.

9.1.7 Reacties in het BBRS

Het basisbioregulatiesysteem reageert op elke liminale prikkel met een a-specifieke afweerreactie, ongeacht de aard van de prikkel. Zo nodig treedt vervolgens een specifieke reactie in werking. De reacties zijn wel afhankelijk van de toestand van het basisbioregulatiesysteem, stoornissen kunnen tot plus- en minus-varianten leiden.

1. A-specifieke afweerreactie

* redoxpotentiaal: depolariseert, waardoor een ionenuitwisseling plaats vindt en een electro-chemisch proces begint.
* zuurgraad: stijgt onder invloed van de depolarisatie en granulocyten. Hierdoor worden verschillende mediatoren geactiveerd.
* grondsubstantie: verandert van Gel-toestand naar Sol-toestand door verbreking van bindingen tussen proteoglycanen en collageen.
* verdediging: complementfactoren en mediatoren worden geactiveerd en de lysosomale enzymen treden in werking.
* granulocyten: migreren naar het gebied en bouwen een demarkatiezone, starten de fagocytose en verhogen eveneens de zuurgraad.
* macrofagen: vervangen de granulocyten en fagocyteren, begeleidt door complement factoren en mediatoren.
* fibroblasten: eveneens aangetrokken, synthetiseren glycosaminoglycanen, waardoor vocht aangetrokken wordt (afscherming). Vervolgens produceren ze de factoren M en L.
* factor M: geproduceerd bij > 500.000 ziektekiemen, zorgt voor de ompoling van shock-fase naar tegen-shock-fase en activeert de mediatoren en initiëert de factor L.
* factor L: geproduceerd als factor M voldoende aanwezig is, zet aan tot de lymfocytenfase van de afweerreactie.
* lymfocyten: infiltreren het afgeschermde gebied en zetten zo nodig de vervolgreacties in gang (immuunrespons of afkapseling).
* reparatie: wordt ingezet door fibroblasten, macrofagen en monocyten met de vorming van glycosaminoglycanen en collageen.

De fibroblast speelt in de reactie een centrale rol in de processen van de:

1. regulatie van de pH en redoxpotentiaal,
2. productie van factor M en factor L,
3. productie van glycosaminoglycanen en collageen,
4. regulatie van de matrix en weefselvloeistof.

Een prikkel onder de grenswaarde van het basisbioregulatiesysteem (500.000 vaccine kiemen) wordt lokaal en zonder veel effecten opgelost. Boven deze grens wordt, op initiatie van de fibroblast (factor M en L) een specifieke reactie in gang gezet (lymfocyten) en treden systeemeffecten zoals koorts en hypotensie op (cytokinen).

2. Specifieke afweerreactie

Het specifieke afweersyteem moet antigenen herkennen en vervolgens een immuunrespons opwekken. De antigenen kunnen worden herkend door:

* het antilichaam: gekoppeld aan B-lymfocyten, herkennen antigenen buiten de cel en activeren de cellen van het MPS.
* de T-lymfocyt: herkennen antigenen binnen de cel. Hiertoe moet de T-lymfocyt ook de antigeen-presenterende-cel (APC) herkennen en heeft daarvoor een differentiatie-lering ondergaan in de thymus.

Het antigeen wordt aan de lymfocyten (B en T) gepresenteerd door de cellen van het MPS en vervolgens ontstaan plasmacellen die het agens onschadelijk maken.

3. Stoornissen in het BBRS

Voor een goedverlopende a-specifieke afweerreactie en een goede initiatie van de specifieke afweerreactie is een optimaal functionerend basisbioregulatiesysteem van primair belang. Blokkeringen van deze reacties (chronische recidieven) duiden op een verstoring van het basisbioregulatiesysteem, waardoor ook de prikkeldrempel verlaagd (plus-variant) of verhoogd (minus-variant) kan zijn. Verstoring van het BBRS kan optreden door:

* vreemd materiaal: wordt afgekapseld indien het niet gelyseerd kan worden en vormt een gedepolariseerd stoorveld.
* haarden: veroorzaakt door een focaalinfect met een immunologische afscherming, hierdoor ontstaat een blijvende daling van de pH en redoxpotentiaal en een hypoxaemie van het getroffen gebied.

* abacteriële stoorvelden: kunnen door elke pikkel in gang gezet worden, waardoor potentiaalverschillen en veranderingen in de matrix van het bindweefsel optreden.
* zware metalen: kunnen zich binden aan de proteoglycanen (deaggregatie van de matrix) en enzymreacties blokkeren.
* dysbiosen: verminderen het weerstandvermogen door resorptiestoornissen, auto-intoxificatie verstoring van het BBRS.
* iatrogene belasting: veroorzaakt door bijwerkingen van antibiotica, corticosteroïden, immuunsuppressiva, NSAID's en psychofarmaca.
* de factor tijd: is bepalend ten aanzien van de reactiesnelheid (feedback) en kan verschillende belastingen summeren, waardoor een plus-variant in werking treedt.

4. Stoorvelden

Stoorvelden kunnen op elke willekeurige plaats in het lichaam problemen veroorzaken. Kellner heeft een drietal stoorvelden gedefinieerd:

* histologisch stoorveld: niet-afbreekbare substanties in het BBRS.
* klinisch stoorveld: sub-klinische ontsteking in het BBRS.
* cybernetisch stoorveld: foutieve terugkoppelingsregulaties.

Een stoorveld kan ontstaan door een fysisch of chemisch trauma, waardoor een ontstekingsreactie optreedt die normaal of met litteken hersteld of chronisch wordt. Het ontstaan is afhankelijk van een aantal parameters zoals de intensiteit en de aard van het agens; en de totale en lokale conditie van de gastheer.

Een stoorveld bestaat uit een stoorpunt (agens), een omgevende zone met plasma-infitraten en lymfocyten en een verstoorde redoxpotentiaal, waardoor storende depolarisatie-impulsen het basisbioregulatiesysteem prikkelen. Hierdoor wordt de prikkeldrempel verlaagd (plus-variant) en worden de vegetatieve regelcentra voortdurend gebombardeerd met prikkels.

Een stoorveld kan door een secundaire belasting geactiveerd worden, uitbreiden en van een fysiologische verstoring naar een pathologie veranderen.

9.1.8 Betekenis voor de osteopathie

De osteopathie vindt haar primaire aangrijpingspunt in het mesodermale weefsel, waarbij de weefselspanning en de beweeglijkheid van dit weefsel de balangrijkste criteria vormen. Het osteopatisch concept gaat hierbij uit van drie vormen van beweging in het menselijk lichaam: de mobiliteit, de motiliteit en de motriciteit.

1. De mobiliteit

De mobiliteit als verandering van plaats van een structuur in de ruimte is gerelateerd aan inserties, bewegingsassen, positie, vorm en functie. Didactisch gezien wordt verlies aan mobiliteit verdeeld in de begrippen congestie en fibrose.

Binnen het basisbioregulatiesysteem is het begrip mobiliteit voornamelijk gerelateerd aan de structuur van de extracellulaire matrix en de collagene vezels. Hierin speelt de fibroblast een belangrijke rol als syntheseplaats voor deze elementen en de hoeveelheid fibroblasten bepaalt de contractiliteit van de collagene vezels.

Congestie treedt op wanneer de regulatie van de hygroscopische activiteit van de glycosaminoglycanen wordt geremd. Dit kan veroorzaakt worden door blokkade van de veneuze of lymfatische afvoer, of door het uitblijven van de tegenshock-fase door stoornissen in het BBRS.
Vervolgens treedt het proces van fibrose op ten gevolge van een overmatige activiteit van macrofagen, monocyten en fibroblasten. Er ontstaat een prolifereatie van weefsel, die door de contractiliteit van de collagene vezels retraheert.

2. De motiliteit

Onder het begrip motiliteit kan worden verstaan een trage ritmische beweging met een zwakke ampilitudo, als kinetische expressie van het weefsel in functie.
In het bindweefsel vinden wij een ritmiek die zich uit in een GEL-fase en een SOL-fase. Hierbij spelen verschillende fenomenen een rol, zoals de activiteit van het enzym hyaluronidase, de verscxhillende functies van de fibroblast, de activiteit van de ventriculaire ependymcellen, de calcium-component in het bindweefsel, de sturende activeiten van het fibrogeen en het trias van cellulaire, vasculaire en neuro-humorale componenten in het basisbioregulatiesysteem. We mogen hieruit niet concuderen van de motiliteit geïnduceerd wordt door het basisbioregulatiesysteem, maar wel dat hier een regulerende invloed van uitgaat.

3. De motriciteit

Het cardio-vasculaire ritme, de ademhaling en de peristaltiek als uitingsvorming van de motriciteit zijn sterk gerelateerd aan de mobiliteit en de motiliteit, alhoewel zij een eigen moderator bezitten.

4. Diagnostiek

De functie van het basisbioregulatiesysteem als aangrijpingspunt voor de behandeling impliceert een aantal diagnostische aandachtspunten:

* de pijn: wordt voornamelijk veroorzaakt door prikkelende stoffen die bij weefseldestructie vrijkomen (Pain Producing Substance). De toestand in het basisbioregulatiesysteem en de drainagecapaciteiten van het omliggende weefsel bepalen de concentratie van de stoffen.
* de pathologie: wordt in functie van het basisbioregulatiesysteem gereduceerd tot een verstoring van de electrochemische verschuivingen, waarbij herstel is gerelateerd aan het regulerend vermogen van het BBRS.
* de dysfunctie: is gedefinieerd als verlies aan mobiliteit, motriciteit of motiliteit. De dieperliggende oorzaak kan gezocht worden in de functie van het basisbioregulatiesysteem.
* de anamnese: dient gericht te zijn op geringe verstoringen in het regulerend vermogen van het basisbioregulatiesysteem, met name ten aanzien van de a-spexifieke afweerreactie.
* de inspectie: is gericht op lokale huidveranderingen.
* de palpatie: volgt het klassiek osteopathische onderzoek, met speciale aandacht voor de segmentale relaties.

5. De therapie

Het effect van het osteopathische bestaat ten aanzien van het basisbioregulatiesysteem uit een hyperpolarisatie van de weefselpotentiaal. Hierdoor treedt de tegenshock-fase van de a-specifieke afweerreactie in werking, wordt het weefselmetabolisme geactiveerd en worden de afvalproducten en toxinen geëlimineerd.

Ingrijpen in de potentiaal in het basisbioregulatiesysteem resulteert in talloze electro-chemische signalen, welke direct, lokaal op het celmetabolisme ingrijpen en via neuro-humorale wegen op ruggemergsniveau en op het niveau van de medulla oblongata en het diencephalon gecorrigeerd worden.

Ingrijpen op de potentiaal van het basisbioregulatiesysteem via spanningsfenomenen impliceert dat men rekening houdt met:

* de mate van spanning:	congestie vesus fibrose.
* de anatomie van de matrix:	inzake de krachtlijnen.
* de anatomie van de drainage:	vasculair, lymfatisch en neurogeen.
* de embryologische ontwikkeling:	migratiecomponenten en motiliteit.
* de fysiologie:	van de spijsvertering en communicatiesystemen.
* de onderlinge relaties:	tussen weefsels, organen en informatie.
* de actuele organisatie:	individualiteit en uniciteit.

De osteopatische technieken met betrekking tot het basisbioregulatiesysteem zijn vooral gericht op de fasciële structuren. We kennen hierin:

- Directe technieken, gericht op de mobiliteit, globaal en punctueel,
- Indirecte technieken, gericht op de motiliteit, direct en indirect en
- Drainerende technieken, gericht op de motriciteit en de haemodynamiek.

9.2 Metafoor van het gebouw

In relatie tot Virchow (1855), die de cel als maatschappij voorstelde, kunnen we deze vergelijking doortrekken naar het basisbioregulatiesysteem.

Virchow stelde dat de cel het kleinste georganiseerde onderdeel is van waaruit we zijn opgebouwd, de cellen van meercellige organismen zijn gespecialiseerd in een bepaalde functie, doorgaans ten koste van andere functionele eigenschappen. De cellen van verschillende weefsels zijn zich, zowel in bouw als in functie, gaan differentiëren. Virchow vergeleek dit met verschillende maatschappijvormen:

* Het eencellig organisme is op te vatten als een rondtrekkende nomade. Verzorgt zijn eigen voedsel, maakt zijn eigen huis, vervaardigt zijn eigen kleding, onderwijst zijn eigen kinderen, etc.
* Het meercellig organisme vergelijkt Virchow met een geciviliseerde maatschappij; om in de behoeften te voorzien zijn specialisaties in de vorm van beroepen ontstaan. Er bestaan verschillende specialisaties van geperfectioneerde eigenschappen. Hiermee is ook de grotere onderlinge afhankelijkheid een feit.

Bij het meercellige organisme zijn de meeste cellen in een bepaalde eigenschap gespecialiseerd en geperfectioneerd (zintuigcellen, zenuwcellen, spiercellen, kliercellen). Ten aanzien van de eigenschappen die zij min of meer hebben verloren, zijn zij aangewezen op de functies van andere cellen. (Bernhards & Bouman, 1988)

Ook A.T. Still maakte gebruik van een dergelijke vergelijking om inzicht in het functioneren van het totale organisme te verkrijgen. Hij vergeleek het menselijk lichaam als een stad met arbeiders. Het lichaam huisvest een vakbond van 'Perfect-Werk', wanneer één arbeider (orgaan) foutief behandeld wordt, treedt de gehele vakbond in staking. Lokale gebeurtenissen treffen het gehele lichaam. Elke arbeider moet gezond zijn om het gehele systeem draaiende te houden.
Als de stad in slechte conditie is, met slechte arbeidsomstandigheden, wordt de situatie met de dag slechter. De stad wordt smerig en ongezond. Ziekten en plagen treden binnen en vernietigen de gehele stad. (Still, 1910)

In deze metafoor stellen we de cel voor als gebouw met vele deuren. Vele gebouwen bij elkaar vormen een wijk, met eigen specifieke kenmerken. Vele wijken maken een stad, of wel een orgaan; vele steden/dorpen vormen een maatschappij, een organisme.

De straten vormen het losmazig bindweefsel, met aanvoer en afvoer.
In de wijken kennen we industrieterreinen (productie), winkelbuurten, (voorraad) en woonwijken. Daarnaast bestaat er in de stad een lokale overheid (besturing), politieapparaat (actieve verdediging); en in de maatschappij ook een overheid (besturing), justitie (actieve verdediging), grensbewaking (passieve verdediging).

In het 'embryonale' maatschappelijke stadium vormt het onderwijs de differentiatie en een voortgezette specialisatie, zonder dat de basisfuncties verloren gaan. Met andere woorden een hooggespecialiseerde ingenieur verliest niet zijn basisfuncties als beweging, voedselbereiding, verdediging, etc, ook al maakt hij er misschien weinig gebruik van.

9.2.1 De cel

Terugkerend naar de vergelijking van de cel als gebouw, zien we in de cel verschillende functies optreden, welke gerelateerd zijn aan de organellen:

Cytoplasma: vormt de inrichting van het gebouw (binnehuisarchitect).
Mitochondriën: de energievoorziening in de vorm van een generator.
Ribosomen: de werkplaats voor het maken van eiwitten.
SER en RER: de werkplaats voor het maken van vetten.
Golgi-complex: de loods, opslagplaats van het gebouw.
Lysosomen: de schoonmaakploeg voor stoffen van buiten (recycling)
Peroxisomen: de speciale schoonmaak voor stoffen van binnen.
Nucleus: het computercentrum en de directie van het gebouw.

Daarnaast is de cel als gebouw in hoge mate afhankelijk van zijn omgeving.

Aanvoer: auto, trein, lopend, post, telefoon, waterleiding, licht, etc.
Voor de cel: Vegetatief zenuwstelsel, arterien, hormonaal, voedingsstoffen, transmitterstoffen.

Afvoer: vuilnisophaal, riool, biobak, grof vuil, post, telefoon.
Voor de cel: Venen, lymfe, vegetatief zenuwstelsel, immuunsysteem.

De muren worden gevormd door de celmembraan, met zijn lipid-bilayer, eiwitstructuren en koolhydraatcomponenten. De deuren zijn de receptoren voor de verschillende stoffen, met een specifiek slot, waar een specifieke sleutel op past.

Als de straat vol is (file) van hetzij teveel aanvoer, hetzij geblokkeerde afvoer, komen de aanvoer en afvoer van het gebouw in het gedrang. De

stoffen stapelen zich op en nieuwe opdrachten komen niet binnen.

Wanneer we deze vergelijking doortrekken naar de maatschappij als cultuur voor de cel als gebouw, zien we het volgende:

9.2.2 De aanvoer

Transport:
Alle transportsystemen in de maatschappij zijn 'vermoeibaar', dat wil zeggen afhankelijk van een of andere brandstof c.q. voortstuwende kracht. Storingen in een transportsysteem resulteren in verminderde aanvoer en logistieke problemen.
Bezorging:
Als de post een verkeerde opdracht krijgt of zelf een fout maakt, wordt het pakket/brief bij het verkeerde huis bezorgd, in de verkeerde wijk of stad. Er vindt een stagnatie plaats bij zowel de opdrachtgever (krijgt geen respons van ontvangst, geen feedback), de ontvanger (mist de aangevraagde informatie/stof om voort te kunnen), de post (moet de verkeerde opdracht of eigen fout herstellen) en de verkeerd bezorgde (krijgt onodige informatie/stof, die als balast beschouwd wordt)
Water:
De waterleiding kan ten gevolge van storingen in het leidingnet met een verminderde druk doorkomen. Het water kan eveneens elders in het systeem vervuild zijn, de filtratieprocessen kunnen falen en daarnaast bestaat er een waterkringloop, waardoor de basissamenstelling aan een recyclingproces onderhevig is.
Brandstof:
De verwarming van een huis, wordt geregeld door het verwarmingssysteem, hetgeen afhankelijk is van de aanvoer van brandstof, het leidingnet, de thermostaat.
Licht:
De voorziening van het lichtnet dient van het juiste voltage te zijn, met de juiste spanning en weerstand. Kortsluiting in het systeem, veroorzaakt het wegvallen van de spanning in een bepaalde groep: de stop is doorgeslagen. Dit kan zelfs het hele huis, of de hele wijk beslaan. Ook kan het lichtnet overbelast raken.
Het lichtnet is ook afhankelijk van energieleverende brandstofsystemen en dus vermoeibaar.

Vergeleken met de cel in het meercellig organisme, is dit eveneeens sterk afhankelijk van zijn aanvoer. De aanvoer van nutrienten en endocriene signalen geschiedt via het bloed. De capillairen geven deze stoffen aan de cel via de passage van het bindweefsel. Ook de neurocriene en paracriene signalen verlopen via het bindweefsel naar de cel.

Hierbij zijn de redoxpotentiaal en de pH van essentieel belang (vergelijk lichtnet). Zij bepalen in grote mate de permeabiliteit van de celmembraan en de celmembraanverbindingen. Daarnaast zijn de receptoren voor de signaaltransductie in sterke mate afhankelijk van de toestand van de omgeving (het basisbioregulatiesysteem).

Vanuit de osteopathie is reeds veel bekend over de macro-anatomische vascularisatie en de gevolgen van belemmering op dit gebied. Daarnaast zijn vele werken geschreven over de macroscopische innervatie en de vertebrale impacten. Vanuit de micro-anatomie in het basisbioregulatiesysteem blijkt de afhankelijkheid van elke cel van het aanvoerende transport en de infra-structuur van het bindweefsel.

9.2.3 De afvoer

Vuilnisophaal:
Bij een staking van de vuilophaaldienst, zien we snel een vervuiling van het straatbeeld. Dit heeft gevolgen voor de doorstroming en geeft infectiegevaar.
Riool:
Een gedegen rioleringssysteem biedt in de 'geciviliseerde' maatschappij een betere hygiene en daardoor een verminderde kans op infectieziekten zoals cholera, M. Weil, etc.
Transport:
Evenals bij de aanvoer, is ook het afvoersysteem voor een groot deel afhankelijk van 'vermoeibare' transportsystemen.
Bezorging:
Signalen en boodschappen van het huis dienen bezorgd of doorgeseind te worden. Bij verkeerd intoesten van een telefoonnummer krijgt men helaas een ander persoon dan bedoeld aan de lijn, ook kan de centrale foutief doorschakelen. Voor allerhande kalamiteiten hebben we tegenwoordig ook een alarmnummer; een centrale registratie beslist welke hulp geboden moet worden. Hierbij kan een foute beslissing gemaakt worden of, bij een grote ramp, kan het systeem overbelast geraken.

In vergelijk naar de cellen in het meercellig organisme, zijn er meerdere systemen die voor de afvoer zorgdragen.
Het losmazig bindweefsel is reeds voorzien van diverse 'grof-vuil' vernietigers, zoals de macrofagen, mastocyten, etc. Daarnaast bezitten de cellen lysosomen en peroxisomen om de stoffen te vernietigen of te recyclen.

Via diverse signalen (complementfactoren en mediatoren) kunnen de cellen van het basisbioregulatiesysteem de hulp inroepen van speciale opruimteams en explosievendiensten. Hiertoe wordt altijd het gebied eerst afge-

schermd van de omgeving om een grote ravage te voorkomen. Daarnaast kent het weefsel verschillende drainagemogelijkheden, zoals het veneuse netwerk en de lymfebanen.

Het lichaam bezit, vóórdat gerichte en gespeciliseerde hulp geboden wordt, ook een soort alarmnummer (alarmreactie van Seyle). In feite wordt hiermee het lichaam in opperste staat van paraatheid gebracht om vervolgens, via gerichte informatie, de adequate respons in te zetten.

9.2.4 De reacties

De reacties in het basisbioregulatiesysteem zijn metaforisch als volgt te verklaren:

1. Het lichaam bezit een alarminstallatie dat waarschuwt wanneer een indringer zich manifesteert. Vergelijkbaar met een huis- of autoalarm reageert dit op de bewegingsindicatie. Ofwel ieder individu dat het alarm niet kan afzetten, creëert een alarmsituatie. Het alarm reageert met een sirene waardoor iedereen alert is (alarmreactie).

2. De alarmreactie ten aanzien van het gebouw bestaat hierin, dat het gebouw hermetisch afgesloten wordt. Zolang niemand weet wie er binnen gedrongen is, moet de gehele wijk of stad beschermt worden tegen infiltratie en verspreiding.

3. Vervolgens treden de hulptroepen (plaatselijke politie) aan, die de binnengetredene vraagt naar zijn herkomst (identificatieplicht).
   Betreft het hier de melkboer of de postbode, dan is er geen probleem, wordt het alarm afgezet en vervolgt een ieder zijn eigen weg. Is het een inbreker dan moet de politie maatregelen nemen om de inbreker in te rekenen, ofwel voorkomen dat hij ook in andere gebouwen inbreekt. Deze lokale actie van de locale justitie zal geen verdere gevolgen hebben en wordt ook nimmer kenbaar gemaakt in dagbladen of via televisie.

4. Wel kan de inbreker schade aangericht hebben of een pyromaan kan de boel in brand gestoken hebben. In een dergelijk geval wordt het gebouw normaal door de plaatselijke aannemer (fibroblast) hersteld.

5. Er ontstaat een probleem wanneer een figuur als Rambo het gebouw binnen treedt. De plaatselijke politie kan een dergelijk agens niet aan, maar zal er wel voor zorg dragen dat het gebouw hermetisch afgesloten blijft om infiltratie te voorkomen.

6. Vervolgens worden de lymfocyten in verschillende hoedanigheden (rechercheurs, inlichtingendienst, mobiele eenheid en het leger), geïnformeerd over het feit dat Rambo in een gebouw is gelokaliseerd (bijvoorbeeld Wielewaalstraat 27 in Schinn-op-geul). Het speciale bijstandsteam (lymfocyten) zoekt in enceclopediën en computerbestanden in de overheidsarchieven (de thymus) wie Rambo is, zijn achtergrond, zwakke plekken en strafblad.

7. Met deze gegevens wordt de passende hulptroep gemobiliseerd en Rambo wordt ter plekke (Wielewaalstraat 27 te Schinn-op-geul) geëlimineerd. De destructie die hiermee gepaard gaat wordt door de plaatselijke aannemer (fibroblast) hersteld en een nieuw gebouw wordt neergezet. Bij grote schade wordt de boel volgestord met beton (littekenweefsel), hetgeen wel functioneel is, maar op zich een storend element kan vormen.

8. De problemen worden groter als ten tijde van de inbraak van Rambo in Schinn-op-geul, ook Karate Kid in Tietjerkstradeel binnen gedrongen is (stoorveld). De justitie heeft op dat z'n handen vol aan Karate Kid, zodat er geen adequaat bijstandsteam op Rambo ingezet kan worden. Rambo wordt in dat geval een chronische infiltrant. Het speciale bijstandsteam dat Karate Kid moet bewaken geeft zoveel informatie aan de centrale justitie dat deze niet tegelijkertijd een adequaat antwoord op de Rambo-infiltratie kan geven.

9. De informatie van het bijstandsteam in Tietjerkstradeel was tot op heden subliminaal (geen totale berichtgeving). Op het moment van de Rambo-infiltratie heeft de pers lucht van de justitiële problemen gekregen en de zaak wordt ruchtbaar gemaakt (systeemreactie).

10. De therapeutische oplossing bestaat hierin dat de therapeut in eerste instantie op de laatste informatie (Rambo) een therapie inzet die de centrale justitie de mogelijkheid geeft Rambo te elimineren. De juiste therapie bestaat echter uit het elimineren van alle storende impulsen en dat betekend in dit geval dat ook voor Karate Kid in Tietjerstradeel een doeltreffende therapie ingezet dient te worden. Indien dit niet gebeurt zal bij een volgende Rambo- of Interminator-invasie het organisme voor eenzelfde probleem komen te staan.

11. De juiste therapie diagnostiseert dan ook niet aan de hand van het klachtenbeeld, maar stelt zijn diagnose op de dysfuncties in het lichaam. In zake de osteopathie betekend dit een herstel van de mobiliteit en motiliteit in het lichaam, ongeacht de lokatie van de klacht, de pijn of de symptomen. De lichamelijke functie is pas optimaal als er overal voldoende mobiliteit en motiliteit aanwezig is.

12. Vele therapiën zijn helaas gebaseerd op het doorsnijden van de informatie van het bijstandsteam, hetzij op Rambo, hetzij op Karate Kid (corticosteroïden, immuunsuppressiva, chirurgie, symptoomgerichte-behandeling, enkelvoudige therapie). Een volgende aanval van bijvoorbeeld de Ninja Turtles op hetzelfde gebied, brengt dan geen alarmreactie meer teweeg met alle gevolgen vandien.

13. Problemen kunnen ook ontstaan wanneer de berichten over de inbraak van Rambo niet goed doorkomen (neurocrien-, endocrien-afferent), zodat de centrale justitie niet de juiste informatie doorkrijgt (mediatoren), het bijstandsteam niet ter plekke kan komen (vasculaire ischemie), de aannemer het verwoeste gebouw niet af kan voeren (veneuse- of lymfatische stase), de aanvoer van nieuw materiaal niet adequaat geschied (mediatoren).

Hoewel deze vergelijking verre van volledig is, kan er, door de maatschappelijke voorstelling, een beeld gevormd worden van de afweerreacties in het lichaam

Deze metafoor wil duidelijk maken dat er in het complexe veelheid aan lichaamselementen toch een eenheid in functie bestaat: het basisbioregulatiesysteem. Dit vormt een holistisch regulatiesysteem in het menselijk lichaam. Het BBRS reageert als geheel met telkens dezelfde reactie.

Het basisbioregulatiesysteem vormt de infrastructuur, zonder welke de maatschappij (Virchow) niet kan functioneren en de arbeiders (Still) hun werk niet kunnen uitvoeren.

9.3 Vooronderstellingen gezondheidszorg

De gezondheidszorg, zowel conventioneel als additief, gaat uit van een aantal vooronderstellingen en redeneerstappen. In de praktijk blijkt dat de basis van de therapie binnen de reguliere geneeskunde duidelijk verschilt met die van de additieve therapieën, zoals osteopathie en andere 'natuurlijke geneeswijzen'. In het kader van deze thesis is het belang verschillende begrippen te definiëren, omdat het basisbioregulatiesysteem een holistisch systeem omvat, waarbinnen het zelfregulerende vermogen van de mens één van de fundamentele uitgangpunten is.
Het begrip van de verschillende vooronderstellingen kan de in deze thesis beschreven functies van het basisbioregulatiesysteem ten aanzien van het functioneren van de mens als eenheid verduidelijken.

9.3.1 Basisbegrippen en definities

Aan de hand van een aantal basisbegrippen worden diverse verschillen in vooronderstellingen tussen 'regulier' en 'alternatief' duidelijk gemaakt.

1. Definitie van pijn
De manier van definiëren zegt iets over de invalshoek waaronder men het pijnprobleem benadert. De conventionele gezondheidszorg hanteert voornamelijk de fysiologische definitie, namelijk dat pijn een overstimulatie van zintuigen is.
Bij de alternatieve geneeswijzen ligt de nadruk veel meer op een verstoring, welke statisch kan zijn, in de vorm van een blokkade; of dynamisch, waarbij men meer denkt aan een functiestoornis of dysfunctie.

2. Classificaties
De wijze van classificeren vertelt veel over de categorieën waarin men de klacht tracht aan te pakken.
De reguliere geneeskunde hanteert twee soorten indelingen:
- karakter van de klacht: chronisch ten opzichte van acuut.
- ontstaansgeschiedenis: psychogeen en somatogeen.

De alternatieve therapieën hanteren vaak een multiconditionele classificatie in plaats van de dualistische indeling, er zijn echter onderling veel verschillen. Osteopathie gaat in principe niet uit van een indeling, maar ziet de structuur van de weefsels van de patiënt als leidraad voor de behandeling.

3. Prioriteit

Hoe gaat men in de praktijk in eerste instantie met de klacht van de patiënt om?

Binnen de conventionele gezondheidszorg is de plaats van de hoofdklacht (veelal pijn) in de anamnese één van de belangrijkste elementen voor de diagnose.

Bij de alternatieve therapieën blijken hierover verschillende meningen te bestaan. Sommige zien in de klacht een weerspiegeling van de disharmonie of blokkade en vatten de pijnklacht eveneens als eerste handvat op.

Anderen leggen de nadruk op het verwijzende karakter van de pijnklacht zelf; de pijn is slechts één van de talen die het lichaam tot zijn beschikking heeft om de aandacht op de oorzaak te richten.

De osteopathie ziet pijn veeleer als een 'pariëtale' uiting van onderliggende viscerale of craniale problematiek, naast de biomechanische invloeden van de dynamiek van de wervelkolom en traumatische letsels.

4. Plaats van de geneeskundige

De reguliere geneeskunde legt vrij veel gewicht bij de kennis, inzet, intuïtie en gave van de arts.

Alle alternatieve geneeswijzen staan in principe achter de zogenaamde integrale aanpak, waarbij verschillende aspecten van de zieke mens aan bod komen. De patiënt moet zelf op lichamelijk, geestelijk en emotioneel vlak met zich zelf aan de gang gaan, al dan niet aangevuld met de bewustwording van het lichamelijke zijn en het functioneren in de wereld.

5. Autonomie

Stel dat er een groter oorzakelijk vlak betreffende de oorzaken van klachten bestaat dan algemeen binnen de gezondheidszorg wordt aangenomen, in hoeverre kan men dan nog de mens als enigszins autonoom systeem beschouwen?

Het merendeel van de alternatieve geneeswijzen kiest hierbij in de eerste plaats voor de mens als een open systeem, als intermediair tussen het hogere en het lagere, het kosmische en het aardse (bijvoorbeeld Yin en Yang in de acupunctuur). Ook de osteopathie kiest in haar concept voor een bredere invloed op het menselijk functioneren, al zijn de hierbij gehanteerde begrippen zoals embryologische rotaties, motiliteit en cranial ritmic impuls nog onvoldoende verklaard.

De conventionele gezondheidszorg kiest meer voor de mens als autonoom systeem, zowel homeostasis als het concept verdedigingsmechanisme, welke we beiden bij de fysiologie en de psychologie aantreffen, impliceren deze vooronderstelling.

6. Mensbeeld

Elke arts krijgt in zijn opleiding het menselijk lichaam te leren zoals het volgens de standaard leerboeken geschetst wordt. Men vormt zich zo een beeld hoe een mens er uit moet zien, waarbij in meestal een anatomische en fysiologische versimpeling optreedt. In de meeste gevallen wordt dit beeld een norm, afwijkingen van dit beeld zijn tekenen dat de mens ziek is. Het merendeel van de alternatieve denkwijzen hebben als vooronderstelling de uniciteit van elke patiënt.

Dat deze beschouwing binnen de reguliere geneeskunde moeilijk valt, komt voort uit het feit dat de overgang naar het fenomenologische schouwen, dus wat er werkelijk op elk verschillend tijdstip voor handen ligt, zonder interpretatie en waardering, bestaat uit het opgeven van zekerheden uit jaren academische studie.

7. Therapie

Er blijkt een essentieel verschil in aanpak te bestaan met betrekking tot de aandacht waar de therapie op gericht is.
De grootste groep alternatieve geneeswijzen interesseert zich in de eerste plaats niet zo zeer voor de klacht zelf, maar richt daarentegen zijn aandacht op de levenskracht, de vitaliteit van de mens zelf. Dit is, binnen deze benadering, dan ook de entiteit die de ziekte uiteindelijk overwint. Het is niet de arts met zijn therapie, maar het zelfregulerende vermogen van de mens.
Hieruit volgt dat in de eerste plaats deze entiteit gesterkt moet worden. Er zit dus een vorm van indirectheid in deze hulpverlening.
Bij de conventionele gezondheidszorg ligt het accent per definitie op de klacht en alles wat hierbij aan dysfunctie naar voren komt. Pas in later stadium wordt bij de revalidatie het accent op de eigen vitaliteit gelegd.

8. Wetenschappelijkheid

In hoeverre wordt het van belang geacht voor de therapie dat de patiënt zich de denkwijze van de geneeskundige eigen maakt. De vraag wijst terug naar wellicht een van de belangrijkste controversen in de vooronderstellingen tussen de reguliere en de alternatieve geneeswijzen.
Negatief geformuleerd blijkt deze onschuldige vraag te veranderen in het meest fundamentele economisch wetenschapscriterium dat er bestaat: díe therapie wordt wetenschappelijk genoemd, die zonder overdracht van achtergrond tussen therapeut en patiënt in voldoende effect resulteert.
De meeste alternatieve geneeswijzen kiezen bewust voor het feit dat de patiënt meedenkt en zich dus de achtergronden van de therapie eigen maakt. Zij plaatsen zich daardoor, in de ogen van de academici, buiten de wetenschappelijkheid.

Hun weerwoord is een aanval op de status van dit criterium als zijnde het belangrijkst. Het is een criterium dat nauw samenhangt met het farmacologische researchprogramma en het gebruik van proefdieren. De alternatieve geneeswijzen die voor het meedenken gekozen hebben, benadrukken hierbij sterk dat vertrouwen de enig mogelijke voorwaarde voor een goede therapie is.

9. Arts-Patiënt-Relatie

De alternatieve geneeskunde gaat er van uit dat uit de samenwerking tussen arts en patiënt een levensinzicht groeit bij de patiënt, dat men zelf in de toekomst zou kunnen toepassen op beginnende kwalen. Dit veronderstelt dat de arts-patiënt-relatie een leersituatie is en door juist naar het eigen lichaam te luisteren kan men ingrijpende klinische behandelingen in de toekomst vermijden. Twee fundamentele vooronderstellingen die de basis vormen van de alternatieve geneeskunde.

De hieruit voortvloeiende kritiek ten aanzien van de conventionele gezondheidszorg is dat de arts-patiënt-relatie is verworden tot een afhankelijkheidsrelatie, waarbij een patiënt is overgeleverd aan een machtspositie van de medicus en, de medische wereld is zichzelf voorbij gestreefd, men houdt zich hoofdzakelijk nog bezig met het oplappen door middel van medische ingrepen, preventie is daardoor niet meer haalbaar. Ook de vraag van de patiënt bepaald het hedendaagse medische aanbod.

Hierbij moet aangetekend worden dat ook niet elke alternatieve therapeut zich overbodig kan maken, met name de paragnost heeft deze gave met zijn geboorte meegekregen en niemand kan hem hierin vervangen.
In diezelfde richting kan men ook de meer technisch gekwalificeerde therapieën, zoals osteopathie verstaan, waarbij de techniek van het handelen niet door een patiënt overgenomen kan worden.

10. Genezing

Wat verstaat men eigenlijk onder een genezen patiënt?
Binnen de conventionele gezondheidszorg wordt het beeld gehanteerd van de adequaat toegeruste mens binnen de in principe vijandig geaarde natuur. Een concept dat nauw samenhangt met de Darwinistische visie die de laatste twee eeuwen ons denken heeft beheerst: 'struggel for life' en 'survival of the fittest'.
Uit dit denken ontstond een specifiek begrippen-apparaat binnen de gezondheidszorg, zoals immuunsysteem, weerstands-vermogen, defensiemechanisme, etc.

Alternatieve geneeskunde gaat meer uit van een Boedhistisch beeld,

waarbij de gezonde mens er een is, die zich niet verzet tegen de omringende krachten, maar deze soepel over zich heen laat glijden. 'Wees als water, zacht maar onaantastbaar'.
Dit principe vinden we ook terug in de oosterse bewegingsleer, zoals bijvoorbeeld judo: door op het juiste moment mee te geven, kan men de tegenstander door zijn eigen kracht vloeren.

Het zal duidelijk zijn dat dit inderdaad twee verschillende vooronderstellingen zijn over de genezen mens. Enerzijds de beschouwing dat de genezen mens sterk staat ten opzicht van de buitenwereld (weerstand) en anderzijds dat de genezen mens volledig open staat ten opzichte van alle invloeden van zowel endogene als exogene aard (vloeibaar).
Het zal tevens duidelijk zijn dat dit verschil in opvatting ook zijn repercussie zal hebben op het gezond worden: de therapie.

11. Levensbeeld

Binnen de reguliere geneeskunde wordt over het algemeen de klacht (bijvoorbeeld pijn) opgevat als iets negatiefs. De patiënt heeft er last van en de arts heeft in de eerste plaats de taak om te zorgen dat de last verdwijnt. Deze gedachtengang gaat impliciet terug op een optimistisch levensbeeld waarin ziekte en pijn niet thuis horen.
Het merendeel van de alternatieve geneeswijzen is echter van mening dat men hier op aarde vertoeft om een leerschool te doorlopen. Een leerschool waarin men zichzelf en de plaats ten opzichte van de wereld of kosmos leert kennen. Ziekte, pijn en tegenslag moet men dan ook als opdrachten beschouwen, die men in de eerste plaats zelf moet oplossen.
Deze visie heeft tot resultaat dat er wezenlijk anders op de patiënt en zijn klacht wordt ingespeeld dan bij de reguliere geneeskunde.

REGULIERE GENEESKUNDE	ALTERNATIEVE GENEESKUNDE
PIJN	
overstimulatie zintuigen	dynamische/statische storing
CLASSIFICATIE	
cronisch/acuut; soma/psyche	multiconditioneel
PRIORITEIT	
klacht bepaald diagnose	klacht is een verwijzing
PLAATS VAN DE ARTS	
bezit kennis en vermogen	interactie arts en patiënt
AUTONOMIE	
mens is autonoom systeem	mens is intermediair systeem
MENSBEELD	
volgens een blauwdruk	uniciteit, individualiteit
THERAPIE	
gericht op de klacht	gericht op de zelfregulatie
WETENSCHAP	
dubbelblind; geen overdracht	vertrouwen en meedenken
ARTS-PATIëNT-RELATIE	
kennis-machtsrelatie	leersituatie voor patiënt
GENEZING	
sterk t.o.v. invloeden	adaptatief t.o.v. invloeden
LEVENSBEELD	
klacht is negatief	klacht is leersituatie

Schematisch overzicht van de verschillen in vooronderstellingen tussen 'regulier' en 'alternatief'.

9.3.2 Beschouwing

De ontwikkelingen en de vooronderstellingen geven duidelijk aan dat er veel verschillen tussen de reguliere en de alternatieve geneeskunde bestaan. Vanuit de besproken basisbegrippen kan men voor beide methoden een denkmodel opstellen.

De gedachtengang bij de alternatieve geneeskunde blijkt op twee axioma's te berusten: de mens als intermediair tussen hogere en lagere krachten (5) en de wereld als leerschool (11). Van hieruit kan met het open en vloeibare mensbeeld begrijpen (10).

Logisch gevolg is dat de therapie niet op het niveau van de klacht, maar op een ander/hoger niveau moet worden aangepakt (7), anderzijds volgt hieruit dat de mens als open systeem zeer persoonlijk onderhevig is aan verandering en lering, waardoor een ieder zich ontwikkeld tot een uniek wezen (6). Wil men vanuit deze stelling therapie bedrijven, dan moet de patiënt vertrouwen krijgen in zijn therapeut en in zijn stellingen (8).
Een vertrouwensbasis van waaruit de patiënt langzamerhand zijn eigen plaats en die van de klacht leert begrijpen. Vervolgens kan de patiënt met de bovenstaande instelling zelf aan het werk gaan, waarna tenslotte, in het ideale geval, de therapeut overbodig wordt (9).

Een soortgelijke denkstructuur kan men ook voor de conventionele gezondheidszorg opstellen. Opvallend is dat er drie onherleidbare axioma's aan het denken ten grondslag liggen. Uit deze drie axioma's: het in principe pijnloos leven (11), het ideaalbeeld van de mens (6) en de autonomie van de mens (5), volgt de behandeling van de klacht.

Hoe verhouden zich die twee denkstructuren?
In de eerste plaats valt de afwijkende rol op van de vooronderstelling dat alle mensen gelijk of verschillend zijn. Binnen de alternatieve geneeskunde komt men vanuit de twee basis-axioma's, via drie afleidingen tot de uniciteitsgedachte. Bij de conventionele gezondheidszorg heeft de blauwdruk van de mens de status van een basis-axioma.

In de tweede plaats valt op dat, bij de alternatieven de therapeut vanuit de werkzaamheid van de patiënt, tenslotte overbodig wordt. Terwijl de noodzakelijkheid van de therapeut qua kennis en techniek bij de conventionelen tot gevolg heeft dat de patiënt passief zijn behandeling ondergaat. De therapeut is bij de conventionele gezondheidszorg onmisbaar, doordat hij het kenniscentrum is van waaruit gedacht wordt.
Dit in tegenstelling tot de alternatieve geneeswijzen, waar de therapeut misbaar wordt, omdat het kennisaccent (mede) bij de patiënt ligt.

Geconcludeerd mag worden dat van een echte synthese en integratie van de alternatieve en conventionele geneeskunde tot één theorie geen sprake kan zijn zolang deze theorie geen oplossing biedt voor de basis controverse betreffende:

* het mensbeeld: de mens als autonoom systeem of de mens als intermediair tussen het hogere en het lagere en
* het levensbeeld: het leven is ideaal, waar ziekte en pijn niet thuis horen of het leven is een leerschool.

Wederzijdse bestrijders van de twee kampen richten hun aandacht voornamelijk op twee terreinen: de wetenschappelijkheid en het placebo-effect.
De wetenschappelijke toetsing zoals deze in de medische wetenschap gehanteerd voort gaat uit van een aantal stellingen:

- Geen overdracht tussen arts en patiënt.
- Herhaalbaarheid van de therapie.
- Universele karakter van de therapie, dat wil zeggen bij dezelfde ziekte hetzelfde effect.

De alternatieve geneeskunde gaat, zoals gezien, uit van andere vooronderstellingen, waardoor de huidige wetenschappelijke toetsing per definitie niet mogelijk is en zelfs de uitgangspunten van de denkstructuur van de alternatieven zou verloochenen. Immers:

- De therapie is gebaseerd op de vertrouwensrelatie tussen therapeut en patiënt.
- Het leven is een leerschool, lering uit een klacht betekend verandering van de klacht.
- De uniciteit van de mens impliceert dat geen enkele ziekte dezelfde is en dus ook geen zelfde therapie ingezet kan worden.

Door verschillende wetenschappers wordt de helende werking, welke van de persoonlijkheid van de therapeut uitgaat, aangeduid als placebo-effect. Het effect wordt enerzijds natuurlijk gewaardeerd, omdat het uiteindelijke doel de genezing van de patiënt is, anderzijds wordt het met wantrouwen bekeken, omdat het werkingsmechanisme niet duidelijk is.

Bij de alternatieve geneeskunde spreekt men in dit kader echter van het begrip vertrouwen en dit vertrouwensidee blijkt een essentiële plaats in te nemen in de therapie.
Men zou kunnen stellen dat dit placebo-effect, zij het vanuit een andere gedachtengang en uiteindelijk met een ander effect, ook uitgaat van de bureaucratie, de status en de institutionalisering binnen de conventionele gezondheidszorg.

Zoals gezegd vormt het basisbioregulatiesysteem een holistisch systeem, waarbinnen zich de processen voor de handhanving van de homeostase

en de cybernetica afspelen. Dit impliceert het zelfregulerende vermogen van het systeem en daarmee van de mens. Daarnaast maakt de embryologische ontwikkeling duidelijk dat er meer is in de hemel en op de aarde dan wij kunnen bevroeden. Eén van de fundamentele stellingen van Still is eerbied voor de goddelijke bezieling van de mens; de genezing ligt besloten in de mens zelf en komt tot stand van buiten af, met de hand van de therapeut. (Still, 1910)

Met betrekking tot de vooronderstellingen zien we in het BBRS:

* de pijn heeft een multiconditionele oorzaak.
* de aanpak van de causaliteit vormt een primair belang,
* de therapie dient integraal gericht te zijn,
* het begrip basisbioregulatiesysteem impliceert meer dan autonomie,
* het functie van het BBRS is uniek en individueel bepaald,
* de therapie is gericht op het zelfregulerende vermogen,
* de genezing impliceert een gezond adaptief vermogen.

Hoofdstuk 10. Samenvatting en conclusie

10.1 Samenvatting

Het basisbioregulatiesysteem is een communicatienetwerk gericht op de handhaving van de homeostase en op de cybernetica. Het basisbioregulatiesysteem is een uitwerking van het grondsysteem van Pischinger. Prof. A. Pischinger (1899 - 1983) bestudeerde het losmazige bindweefsel zoals dat wordt aangetroffen in het embryonale mesenchym en in alle celrijke weefsels. In de samenstelling van het losmazige bindweefsel, dat 60% van het totale menselijke weefsel omvat, overheersen de cellen en de extracellulaire vloeistof.

Het grondsysteem, later het basisbioregulatiesysteem genoemd, is opgebouwd uit de vogende bestanddelen:

1. Cellen
Dit zijn voornamelijk de fibroblasten, macrofagen, mastocyten, plasmocyten, lipocyten en lymfocyten. Daarnaast spelen de niet-gedifferentieerde mesenchymcellen (primitieve reticulumcellen) een grote rol.

2. Extracellulaire vloeistof
Het levensnoodzakelijke medium voor de cellen. De hoeveelheid vloeistof is zeer omvangrijk, ongeveer 18 liter, en dient als transportmedium voor het metabolisme en de signaaltransductie van de parenchymcellen.

3. Grondsubstantie
De matrix bestaat uit glycosaminoglycanen (gebonden als proteoglycanen) en glycoproteïnen. Zij vormen een aaneengesloten netwerk, dat door het gehele basisbioregulatiesysteem aanwezig is. Zij bepalen de GEL-toestand en de redoxpotentiaal van het weefsel.

4. Vezels
Dit zijn elastine vezels en de verschillende vormen van collagene vezels. Zij bepalen de stabiliteit en mechanische eigenschappen van het weefsel en

zijn hierin afhankelijk van de grondsubstantie (binding) en de fibroblasten (synthese).

5. Capillairen en lymfebanen
De capillairen en lymfebanen maken geen direct contact met de parenchymcellen. Alle stoffen die uit de capillairen treden komen eerst in de extracellulaire vloeistof, vervolgens reageren die stoffen met de bindweefselcomponenten (cellen en grondsubstantie) en pas daarna volgt de invloed op de specifieke orgaancellen. De afvoer uit de parenchymcel verloopt omgekeerd aan deze route.

6. Neuro-vegetatief eindtraject
De vegetatieve nerveuze periferie eindigt vrij in de extracellulaire vloeistof en maken geen contact met de parenchymcellen. De neurotransmitterstoffen beïnvloeden de bindweefselcellen en de extracellulaire vloeistof en daarna volgt een interactie met de targetcellen.

Het basisbioregulatiesysteem is de facto onopvallend, maar laat zuiver histologisch een wezenlijk feit zien: nergens is er direct contact tussen parenchymcellen en capillairen of vegetatieve eindvezels. Dat wil zeggen dat iedere prikkel en elke metabole activiteit tussen parenchymcellen via de extracellulaire vloeistof moet gaan. Zelfs elke reactie van nervale, humorale, vasculaire of immunologische aard is afhankelijk van de overdrachtsfunctie van het basisbioregulatiesysteem.

De celmembraanverbindingen en de signaaltransductie via receptoren op de celmembraan kunnen door de toestand van het basisbioregulatiesysteem beïnvloed worden; en wel zodanig dat het celantwoord geïnhibeerd of verstoord wordt. De interactie tussen de glycocalix van de celmembraan en glycosaminoglycanen van de grondsubstantie bepaald de redoxpotentiaal van het weefsel. De redoxpotentiaal, de pH, de calcium-component en de chemische signalen zijn verantwoordelijk voor de permeabiliteit van de celmembraan en als zodanig voor het celmetabolisme.

Embryologisch is de functie van het basisbioregulatiesysteem reeds terug te vinden in het mesoderm (mesenchym, bindweefsel). Daarnaast treffen we de mesodermale oorsprong van het bloed en de bloedvaten en de chemotactische begeleiding van de migratie van perifere zenuwen. Daarnaast vormt het mesenchym de inductie-factor voor de ontwikkeling van entodermale, ectodermale en mesodermale derivaten. De basis van het communicatiesysteem voor ontwikkeling en regulatie is reeds vroeg in het embryonale stadium aanwezig.

Het basisbioregulatiesysteem is fylogenetisch gezien het oudste communicatiesysteem en de primaire verdedigingsgordel. In de loop van de evolutie

zijn, voor het behoud van de soort, meer specifieke systemen gesuperponeerd op de mesenchymale afweerreactie. In de wetenschappelijke zoektocht naar diepgaande specialisaties in het menselijk organisme, wordt vooral aandacht besteed aan de biochemische aspecten van het relatief jonge specifieke afweersysteem. Het feit dat de a-specifieke afweer hieraan fylogenetisch en fysiologisch voorafgaat, wordt hierbij soms te snel over het hoofd gezien.
Een therapie die zich richt op het totale menselijk functioneren en op de lichaamseigen handhaving van de homeostase, zou daarentegen haar aandachtsveld juist op het oorspronkelijk systeem moeten richten.

Het basisbioregulatiesysteem is in feite voorgeschakeld en gaat als het ware vooraf aan de orgaancellen in ons lichaam; het is door het gehele lichaam onafgebroken aanwezig. Het systeem omspoelt en reguleert alle organen en weefsels en reageert steeds als eenheid. Elementaire processen als stofwisseling, doorbloeding, celademhaling, energiehuishouding en zuur-base-evenwicht vinden hier plaats. Via het basisbioregulatiesysteem kan informatie worden verspreid door het hele lichaam door middel van neurotransmitters, metabole stoffen, electrolyten, immuuncellen en endocriene sunstanties.

Van groot belang is de a-specifieke afweerreactie, die, ongeacht de prikkel, steeds dezelfde veranderingen te zien geeft. De veranderingen komen overeen met de reacties die plaatsvinden bij een acute ontsteking. In eerste instantie zien we een depolarisatie en een daling van de pH (shock-fase), vervolgens treedt een desaggregatie van de grondsubstantie op. Daarnaast zien we verdedigingsreacties in de vorm van macrofagen, granulocyten en monocyten optreden, geactiveerd en begeleid door complementfactoren en mediatoren. De herstelfase wordt ingezet door de fibroblasten met de vorming van glycosaminoglycanen en collageen.

Elke prikkeling door elke willekeurige stressor (mechanisch, chemisch, micro-organismen, intoxificatie, etc) in het organisme veroorzaakt steeds dezelfde a-specifieke afweerreactie in het basisbioregulatiesysteem. Het verloop van de reactie bepaald tevens het verloop van een eventuele specifieke reactie en schept de voorwaarden voor een adequaat herstel. Verloopt de reactie niet correct, dan ontstaan de voorwaarden voor een dysfunctie of pathologie.

De dysfunctie kan diverse symptomen veroorzaken, maar kan ook een symptoomloze stoorimpuls vormen, die bij een volgende prikkel aangewakkerd wordt (summatie), en kan tevens de prikkeldrempel van het organisme voor stressoren verlagen. De belasting van het basisbioregulatiesysteem kan reeds in het embryonale stadium plaats vinden door pathogene impulsen die de placentabarrière passeren.

Voor de osteopathie betekend het basisbioregulatiesysteem een fundament voor diagnostiek en therapie. De osteopathie grijpt aan op het mesodermale weefsel dat impliciet in het grondsysteem verweven is. De uitgangspunten van het osteopatisch concept zijn in het basisbioregulatiesysteem op microscopisch en biochemisch niveau terug te vinden. Ten aanzien van de diagnostiek en de therapie draagt het basisbioregulatiesysteem bij tot een beter begrip, een wetenschappelijk fundament en een didactische ondersteuning.

Met name voor de interpretatie van het begrip pijn vormt het basisbioregulatiesysteem een belangrijk concept. Het is gebleken dat niet de mechanische invloeden de pijnvezels induceren, maar stoffen die vrijkomen bij een weefseldestructie. De soort en de concentratie van deze stoffen is afhankelijk van de a-specifieke afweerreactie in het basisbioregulatiesysteem.

Met betrekking tot het pariëtale systeem vervult het grondsysteem een belangrijke rol ten aanzien van het metabolisme van kraakbeen en botweefsel. Daarnaast bepaalt het systeem de hoeveelheid, de vorm en de verbindingen van de collageenvezels in pezen, ligamenten en fasciën.

Voor het viscerale systeem zijn de vormen van een acute ontstekingsreactie van belang. De sereuze, fibrineuze of purulente ontsteking herstelt op verschillende wijze en kan de oorzaak zijn van adhesies, abcesvorming en de vorming van littekenweefsel. Verandering van de structuur impliceert in de osteopatische visie een verandering in de functie.

Ten aanzien van het cranio-sacrale systeem volstaan we met de opmerking dat de plexus choroïdeus, de pia mater, de arachnoïdea en de ventriculaire ependymcellen ook tot het basisbioregulatiesysteem worden gerekend. Het is mogelijk dat het PRM door (embryologisch) ritmische fenomenen in het basisbioregulatiesysteem geïnduceerd wordt.

Behandeling van de functie van het basisbioregulatiesysteem vergt geen speciale technieken, maar legt wel de nadruk op die therapiën, die gericht zijn op de fasciële structuren. De aanpak van een dysfunctie of stoorimpuls in het basisbioregulatiesysteem vergt een uitgebreide kennis van de anatomie, de embryologie, de fysiologie, de onderlinge relaties, de begrippen mobiliteit, motiliteit en motriciteit en van de totale organisatie van het individu. Sommige dysfuncties zijn echter niet osteopatisch te behandelen en vragen een specifiek gerichte therapie.

10.2 Conclusie

De osteopathische behandeling is gebaseerd op herstel van de weefselspanning en beweeglijkheid. Verlies aan weefselspanning en beweeglijkheid leidt tot een functiestoornis. De therapie beoogt het bewegingsverlies te herstellen, waardoor de ontregelde mechanismen, als oorzaak van de klachten, via het zelfregulerende mechanisme van het organisme kunnen worden hersteld in hun homeostase.

Binnen het osteopathische concept wordt uitgegaan van het lichaam als één functionele eenheid, waarbij de samenhang mechanisch, circulatoir, membraneus, neurologisch en fysiologisch gewaarborgd wordt.

Beweeglijkheid is de resultante van:

* de functionele informatie,
  gebaseerd op de embryologie, anatomie en functionele fysiologie.
* de status van het zuur-base-evenwicht,
  als intergatie en adaptatie van prikkels door middel van electrolyten en metabolieten.
* de tonus van het vegetatieve zenuwstelsel,
  op neurocrien (parasympatische en orthosympatisch), endocrien, paracrien en autocrien niveau.

Het substraat van deze fenomenen is terug te vinden in het totaalsysteem van het menselijk functioneren (gedrag), in de macro-anatomische structuren (pariëtale, viscerale en craniale functies) en in de biochemie van het cellulair functioneren (basisbioregulatiesysteem).

Het basisbioregulatiesysteem vormt hierin een modificerende factor. Het is hiervoor in het bezit van een aantal componenten:

1. regulatoire functies: in de zin van een a-specifieke afweerreactie en aanzet tot specifieke reacties, een concentratieregeling en een aanpassing en ordening van het weefsel.
2. een matrix: die enerzijds steun geeft en beweging toelaat en anderzijds een transmitter- en stofwisselingsfunctie heeft.
3. een ritmiek: die een uitdrukking is van een dynamisch evenwicht in electrische, kinetische en potentiële energie.

In de osteopathie werd tot nu toe gekeken naar het tweede en derde punt van modificatie. De functie van het (zelf)regulerend vermogen vormt wel

een uitgangpunt voor de theoretische onderbouwing van de therapeutische effecten, maar wordt in de verklaringsmodellen en in het onderwijs nauwelijks belicht.

Het basisbioregulatiesysteem vormt een solide grondslag voor het begrip van de functie van het zelfregulerende vermogen van het organisme en biedt bovendien een uitzicht op een nieuw paradigma. Een paradigma waarbinnen zowel de holistische opvattingen uit de osteopathie (natuurgeneeskunde) als de opvattingen uit de reguliere geneeskunde zijn onder te brengen.

Ten aanzien van het zelfregulerende vermogen en de osteopatische behandeling volgt een beschrijving van de organisatiestructuren van het organisme.

1. Osteopatisch concept

De beweeglijkheid en weefselspanning zijn, volgens het osteopatisch concept, zoals gezegd de resultante van de functionele informatie, de status van het zuur-base-evenwicht en de tonus van het vegetatieve zenuwstelsel. Toegespitst op de praktijk zij zij afhankelijk van:

* De fasciale 'herinnering': Hierin ligt de vorm en de plaats van de structuur besloten, alsmede de omringende kapsels, ligamenten en facsiën. Zij wordt bepaald door de embryologische ontwikkeling en de invloed van interne en externe informatie. Het BBRS speelt hierin een inducerende en regulerende rol.

* De actuele organisatie: Deze wordt bepaald door verschillende factoren zoals leeftijd en gravitationele krachten, maar ook de wijze waarop het individu zich heeft ontwikkeld, casu quo heeft aangepast aan (mechanische) stressoren. De organisatie van het individu is in hoge mate afhankelijk van de toestand van het BBRS in de zin van communicatienetwerk, organisatie van de matrixstructuur en afweerreacties.

* De actuele functie: De functie wordt eveneens bepaald door de ontwikkeling en aanpassing aan stressoren, maar het betreft hier meer de fysiologische, chemische en micro-biologische stressoren. Het BBRS bepaald door zijn transmitter- en stofwisselingsfunctie en door zijn afweerreacties de functie van de afzonderlijke systemen.

* De homeostase: Het handhaven van het electrofysiologisch evenwicht, het zuur-base-evenwicht en het neurovegetatief evenwicht is de functie bij uitstek van het BBRS.

* De ritmiek: De ritmische fenomenen zijn terug te vinden in het primair en secundair respiratoir mechanisme, het cardio-vasculair ritme, maar ook in het dag-nacht ritme, het ritme van seizoenswisselingen, de ritmiek van het vegetatieve zenuwstelsel, het hormonale ritme, het ritme van de voeding en spijsvertering, etc. Ook in het BBRS is een ritmiek tussen Sol-fase en Gel-fase waar te nemen.

2. Interacties van interne informatie

Het basisbioregulatiesysteem is als communicatienetwerk in staat de dynamische interacties tussen de verschillende subsystemen te ordenen. Dit betreft de interactie van de osteopathisch gehanteerde subsystemen:

A. Tussen het pariëtale, viscerale en craniosacrale systeem. Dit vindt haar uitwerking in de relatie tussen mobiliteit, motiliteit en motriciteit.
   * De mobiliteit: wordt ten aanzien van het BBRS bepaald door de structuur van de extra-cellulaire matrix en de collagene vezels.
   * De motiliteit: is terug te vinden in de ritmiek van Sol-fase en Gel-fase. Het BBRS bezit hiertoe een aantal modificerende factoren.
   * De motriciteit: is sterk gerelateerd aan de mobiliteit en motiliteit en de stofwisselingsfuncties van het BBRS.

B. Tussen de samenhang van weefsels en hun functies, en wel:
   * mechanisch: tussen beenderen, gewrichten en spieren. Hierin heeft het BBRS een transportfunctie voor voeding en afvalstoffen, een steunfunctie in de synthese van de matrix en vezels, een concentratiefunctie met name ten aanzien van de pH en redoxpotentiaal en een ordenigsfunctie in relatie tot de belasting.
   * circulatoir: tussen bloedvaten, lymfebanen en liquor. In het BBRS ligt de uitwisseling tussen genoemde systemen en de cellen besloten.
   * membraneus: tussen organen en weefsels door vliezen. Het BBRS heeft hier een specifieke taak betreffende de afweer (ontsteking), de stofwisseling, de opslag en toxinenbelasting. Tevens bepaald zij de steunfunctie en de daarmee samenhangende mobiliteit.
   * neurologisch: tussen centrale en perifere zenuwstelsel. Het neurovegetatieve eindtraject vormt, als component van het BBRS, het medium bij uitstek voor de interactie tussen efferente en afferente informatie.
   * fysiologisch: biochemische en electrofysiologische overdracht. Iedere prikkel en elke metabole activiteit van de cel

passeert de extracellulaire vloeistof en is afhankelijk van de overdrachtsfunctie van het BBRS.

C. Tussen de voortdurende katabole en anabole activiteiten. Alle weefsels en cellen in het menselijk organisme worden continue vernieuwd. Celdeling en proliferatie enerzijds, en apoptose anderzijds zijn de fysiologische fenomenen voor deze processen. Oncogenese en necrose zijn de pathologische determinanten. Zowel voedings- en afvoerfunctie, als de regulatoire functies voor deze dynamische processen liggen besloten in het BBRS.

3. Interacties van externe informatie

Het menselijk organisme is gedurende zijn hele leven onderhevig aan stressoren en invloeden van de buitenwereld. De manier waarop men op de stressor reageert is bepalend voor het ontstaan van een dysfunctie of pathologie.

Elke prikkel door elke willekeurige stressor veroorzaakt in het basisbioregulatiesysteem een a-specifieke afweerreactie. Het verloop van deze reactie is samen te vatten volgens de stressreacties: een alarmfase, met aansluitend een shockfase (prodromaal stadium), gevolgd door een tegenshockfase (het eigenlijke ziektebeeld), waarna de aanpassing of het herstel (reconvalescentie) kan plaatsvinden. Wanneer we de shockfase in theorie reduceren tot een depolarisatie, dan kunnen we de tegenshockfase, als belangrijkste aangrijpingspunt voor therapie, vertalen naar een hyperpolarisatie.

Empirisch gezien blijkt de osteopathische behandeling in te kunnen grijpen op de tegenshockfase. Waarschijnlijk bestaan de herstellende fenomeen uit piëzo-electrische verschijnselen, welke door de toepassing van osteopathische technieken onstaan, maar dit behoeft nader onderzoek.

Zeker is te stellen dat het zelfregulerende vermogen in eerste instantie ingezet wordt door de a-specifieke afweerreactie in het basisbioregulatiesysteem. Het verloop van deze reactie, en daarmee de toestand van het gehele basisbioregulatiesysteem, is bepalend voor het herstel.

Vervolgens mag geconcludeerd worden dat het basisbioregulatiesysteem als communicatienetwerk voorgeschakeld is aan elke functie van cellen, weefsels of organen. Het systeem reguleert de basale functies en reageert steeds als eenheid. Hiermee vormt het ook de gemeenschappelijke noemer voor de verklaring van de werking van osteopathie, zowel op neurogeen, vasculair en mechanisch vlak, als op het gebied van pariëtale, viscerale en cranio-sacrale therapie.

Tevens wordt hiermee de werking van een a-specifieke therapie op specifieke cellulaire pathologiën verklaard. Immers de regulatoire en genezende informatie verloopt altijd via het basisbioregulatiesysteem en is met betrekking tot de effecten reduceerbaar tot electro-chemische verschuivingen.

Het basisbioregulatiesysteem draagt in belangrijke mate bij tot de begripsvorming van de organisatie van en het optreden van dysfuncties in het organisme. Zowel de handhaving van de homeostase (zelfregulatie) als de cybernetica (besturing) spelen zich af in het basisbioregulatiesysteem. Het paradigma van het basisbioregulatiesysteem kan de wetenschappelijke basis van de osteopathie versterken.

Omgekeerd is de osteopathie bij uitstek een therapie die geschikt is om in te grijpen op het basisbioregulatiesysteem. Het primaire aangrijpingspunt van de osteopathie wordt gevormd door het mesodermale weefsel, zowel in diagnostiek als in therapie; de zetel van het basisbioregulatiesysteem. De grondige kennis van de osteopaat met betrekking tot de anatomie, de embryologie, de fysiologie en de onderlinge relaties tussen organen en weefsels, alsmede het palpatoire vermogen en de interpretatiemogelijkheden van de weefselspanning en beweeglijkheid, maken de osteopathie tot een volwaardige therapie voor het basisbioregulatiesysteem.

10.3 Suggesties voor verder onderzoek

De ontdekking van het basisbioregulatiesysteem als grondslag voor de wetenschappelijke verklaring van de holistische opvattingen binnen de natuurgeneeskunde is van zeer recente datum. Hierdoor zijn de mogelijkheden voor verder onderzoek legio.

Inmiddels zijn ook vele onderzoeken op dit terrein gaande, we vermelden:

* F.A. Popp (Philips-Universiteit Marburg), die de fenomenen van electromagnetische straling van de cel (biofotonen) en het regulatiemechanisme van het organisme onderzoekt.
* Prof. Heine (universiteit Witten/Herdecke), onderzoekt de communicatieve eigenschappen van de glycosaminoglycanen als aaneengesloten netwerk door het gehele basisbioregulatiesysteem.
* F.A.C Wiegant (Rijksuniversiteit van Utrecht), doet onderzoek naar de reacties in het basisbioregulatiesysteem op homeopathische potenties en acupunctuur.
* R. van Wijk (Rijksuniversiteit van Utrecht), onderzoekt de contractiliteit van de collagene vezels en doet onderzoek naar de objectiveerbaarheid van neuro-vegetatieve reacties aan de hand van electrodermale metingen.

Ten aanzien van de osteopathie en het basisbioregulatiesysteem zijn de volgende suggesties voor verder onderzoek van toepassing:

1. Onderzoek naar de depolarisatietoestand van het basisbioregulatiesysteem, de aantrekking van fibroblasten, de contractie van collageen en de daarop volgende fixatie van het weefsel.

2. Onderzoek naar de piëzo-electrische verschijnselen van collagene vezels in relatie tot de contractiliteit en de verbindingen in de extracellulaire matrix.

3. Onderzoek naar de ritmische activiteit in het losmazige bindweefsel in relatie tot de calciumcomponent, het hyaluronidase, de fibroblasten en de fylogenese.

4. Onderzoek naar de mesodermale inductiefactor als zijnde bepalend voor de ontwikkeling van ectodermale, entodermale en mesodermale derivaten. Hieraan gekoppeld kan onderzoek gedaan worden naar de oorsprong van het extra-embryonale en het intra-embryonale mesoderm.

5. Onderzoek naar de Gel-fase van de extracellulaire vloeistof en de binding van de glycosaminoglycanen in relatie tot de beweeglijkheid en spanningstoestand van het weefsel.

6. Onderzoek naar de factoren, zoals de pH, polariteit en vascularisatie, die de matrix van de extracellulaire vloeistof en de electrovalente bindingen met de collagene vezels bepalen en daarmee de mobiliteit van het weefsel; en de toepasbaarheid van de osteopatische technieken in deze.

7. Onderzoek naar de invloed van de activiteit van de bestanddelen in het basisbioregulatiesysteem in relatie tot stoornissen in en regluatie van de signaaltransductie.

8. Onderzoek naar de rol van het basisbioregulatiesysteem ten aanzien van de stofwisseling van het kraakbeen en botweefsel, in verband met de functie van de osteocyt, botontkalking en het neerslaan van calciumfosfaatmineralen in de elastine vezels.

9. Evaluatie van osteopatische technieken in relatie tot de functie en de werking van het basisbioregulatiesysteem.

Praktische onderzoekingen zijn binnen het osteopathisch concept nauwelijks mogelijk. In de eerste plaats is elke klacht individueel bepaald, volgens een individuele organisatie en actuele functie. De contradictie in deze is in paragraaf 9.3.1. reeds besproken. In de tweede plaats beschrijft het osteopatisch concept een holistische organisatie, waarbij alle systemen een onderlinge invloed uitoefenen.

Praktisch onderzoek naar de werking van osteopathie betekend derhalve dat men met een dermate grote hoeveelheid variabelen rekening moet houden, dat het onderzoek onmogelijk wordt. Het is derhalve niet zinvol de werking van één enkele techniek van de osteopathie te evalueren, met als conclusie de werkzaamheid van osteopathie, omdat dit het osteopatische concept als geheel verloochend. Evaluatie van osteopatische technieken is zinvol in het licht van het totaal concept.

Wel zijn wetenschappelijke studies en ontdekkingen toepasbaar in het osteopatische concept, ten einde het concept te toetsen, aan te passen en te vervolmaken. Zeker is dat de empirische bevindingen en de daarmee samenhangende axioma's binnen de osteopathie de toets der wetenschap dienen te doorstaan.

Een zeer zinvolle suggestie ten aanzien van wetenschappelijke toetsing wordt vermeld in het rapport 'alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek' van de Nederlandse Gezondheidsraad. (Borst-Eilers et al, 1993) Hierin wordt voor de wetenschappelijke toetsing van alternatieve geneeswijzen het model van de 'black-box-methode' beschreven. Deze methode sluit direct aan bij de verschillen in vooronderstellingen zoals in paragraaf 9.3.2 wordt beschouwd.

De black-box-methode houdt in dat het onderzoek niet gericht is op onderdelen van de therapie, maar op het verschil in klachten bij aanvang en na afloop van de therapie. Hierbij dienen het begin- en eindpunt van de behandeling in reguliere en osteopatische zin moeten worden vastgesteld. Dit betekend dat duidelijke begripsomschrijvingen nodig zijn van het te onderzoeken ziektebeeld (diagnose en symptomatologie) en de te bereiken verandering daarin.

Vergelijkend onderzoek kan worden gedaan, hetzij door vergelijking van een gematchte groep patiënten die regulier worden behandeld, hetzij door vergelijking met een gematchte groep patiënten die niet wordt behandeld (wachtlijstconditie).

Voor een dergelijke praktische onderzoeksmethodiek zijn de criteria inmiddels uitvoerig vastgelegd. Met betrekking tot de osteopathie kan het basisbioregulatiesysteem een waardevol wetenschappelijke fundament vormen, waardoor een dergelijk onderzoek mogelijk gemaakt wordt.

Bibliografie

Boeken

Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. en Watson, J.D. (1989).
Moleculair Biology of the cell,
Garland Publishing, Inc. New York & London.

Austyn, J.M. & Wood, K.J. (1993),
Principels of cellular and molecular immunology,
Oxford University Press, Oxford.

Barral, J.P. & Mercier, P. (1988),
Visceral manipulation, vol I & II,
Eastland Press, Seatle.

Barral, J.P.; Mathieu, J.P.; Mercier, P. vertaling door
Lason, G.; Peters, L.(1993),
Het onderzoek van de wervelkolom,
Osteo 2000, Brussel.

Bernards, J.A. en Bouman, L.N. (1988),
Fysiologie van de mens,
Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht.

Best, C.H. & Taylor N.B.; edited by West, J.B. (1985),
Physiological basis of medical practice,
Williams & Wilkins, Baltimore.

Birkmayer, W. & Pilleri, G. (1965),
Die reticuläre formation des hirnstammes und ihre bedeutung für das vegetativ-affectiv verhalten,
Hoffman/La Roche, Basel.

Blechschmidt, E, Prof.Dr.Med., (1978),
Sein und werden, die menschliche frühentwicklung,
Urachhaus, Stuttgart.

Blechschmidt, E, Prof.Dr.Med., (1978),
Anatomie und ontogenese de menschen,
Quelle & Meyer, Heidelberg.

Blechschmidt, E, Prof.Dr.Med., (1973),
Die pränatalen organsysteme des menschen,
Hippocrates, Stuttgart.

Bok, Prof.dr.S.T. (1964),
Cybernetica,
Spectrum, Utrecht/Antwerpen.

Capel, P.J.A. Prof.dr; Daha, M. Prof.dr; Winkel, J.G.J. dr; Dongen, J.J.M.van Prof dr; Ewijk, W.van Prof.dr; Kullberg, B.J. dr; Kapsenberg, M.L. dr. (1994),
Immunologie, balans tussen agressie en tollerantie,
Tr.Medische Biotechnologie, Utrecht.

Cock, J. de, (1988),
Manuele therapie, etio- en osteopathie in de craniale regio,
????, Bruggenhout.

Cranenburg, B. van, Dr. (1989),
Inleiding in de toegepaste neurowetenschappen,
deel 1: neurofilosofie, deel 2: herstel na hersenletsel, deel 3: pijn.
De tijdstroom, Lochem.

Cranenburgh, B. van, Dr. (1980),
Schema's fysiologie,
De tijdstroom, Lochem.

Dicke, E; Schliack, H & Wolff, A. (1977),
Bindegewebsmassage,
Hippocrates, Stuttgart.

Dobzhansky, D. (1961),
Evolutie en erfelijkheid,
Aula-boeken, Utrecht/Antwerpen.

Dosch, P.J. Dr. (?),
De neuraaltherapie volgens Dr. Huneke,
De Driehoek, Amsterdam.

Dosch, M. Dr.Med. (1981),
Lehrbuch der neuraltherapie nach Huneke,
Haug Verlag, Heidelberg.

Dosch, M. Dr.Med. (1979),
Bildatlas zur technik der neuraltherapie met lokalanästhetica,
Haug Verlag, Heidelberg.

Drews, U. (1993),
Taschenatlas der embryologie,
Georg Thieme verlag, Stuttgart/New York.

Eppinger, H., (1949),
Die permeabilitätspathologie als die lehre von krankheitsbeginn,
Springer-Verlag, Wien.

Fox, S.I. PhD. (1990),
Human Physiology,
Wm.C.Brown Publishers, Dubuque.

Frenkel, dr.M.; Bernards, dr.J.A.; Gool, dr.J.van; Hülsmann, dr.W.C.; Stoelinga, dr.G.B.A. (1982),
Pathofysiologie van de mens,
Bunge, Utrecht.

Frigdor, C.G. & van Kooyk, Y. (1992),
Regulation of celadhesion in inflammatory dissease,
Stockton Press, New York.

Gabarel, B. D.O. & Roques, M. D.O. (1985),
Les fasciae en médicine ostéopathique,
Tome 1: anatomo-physiologie et technologie,
Maloine, Paris.

Gilbert, S.G. (1989),
Pictural Human Embryologie,
University of Washington Press, USA.

Gross, D. (1972),
Therapeurische Lokalanästhesie,
Hyppokrates, Stuttgart.

Hamilton, W.J. & Mossman, H.W. (1976),
Human Embryology,
Mc. Millan Press, London.

Harrison, R.J. (1962),
Het unieke van de mens,
Aula-boeken, Utrecht/Antwerpen.

Heim, B, (1984),
Elementarstructuren der materie,
Bd. 1-2.Resch- Verlag, Innsbruck.

Hoedemaker, dr.Ph.J.; Bosman, dr.F.T.; Meijer, dr.C.J.L.M.; Becker, dr.A.E. (1991).
Pathologie,
Bunge, Utrecht.

Hoffman, J.G. (1962),
Algemene cellleer,
Aula-boeken, Utrecht/Antwerpen.

Hooghwinkel, G.J.M., Dr. (1990),
Humane biochemie,
Bunge, Utrecht.

Huneke, F. (5.verbeterde uitgave (1983),
Das sekundenphänomen,
Haug Verlag, Heidelberg.

Jones, L.H. DO, (1981)
Strain and counterstrain,
American Academy of Osteopathy, Colorado Springs

Junqueira, L.C.; Carneiro, J. en Kelley, R.O. (1993),
Functionele histologie,
Bunge, Utrecht.

Kandel, E.R.; Scwartz, J.H.; Jessel, T.M. (1991),
Principles of neural science,
Appleton & Lange, Connecticut.

Kellner, Prof.dr.Med.G.; Bergsmann, Dr.Med.R.; Bergsmann, Dr.Med.O. (1984),
Grundsystem und regulationsstörungen,
Haug Verlag, Heidelberg.

Kellner, G. Prof.Dr.Med. (1978),
Regulationspathologie, mechanismus und praktische bedeutung,
Heilkunst Verlagens, München.

Korr, I, PhD (1978),
The neurologic mechanisms in manipulative therapy,
Plenum Press, New York.

Lamers, H., (1988),
Neuraaltherapie en het basisbioregulatiesyteem,
Ankh-Hermes, Deventer.

Langman, J. (1982),
Inleiding tot de embryologie,
Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht/Antwerpen.

Larsen, W.J. PhD., (1993),
Human Embryology,
Churchill Livingstone, New York.

Lignon, A., DO. (1989),
Schematisation neuro-vegetative en osteopathie,
Editions de verlaque, Aix en provence.

Magoun, H.I. DO, (1976),
Osteopathy in the cranial field,
The Journal Printing Company, Kirksville.

Mannheim, C.J & Lavett, D.K. (1989),
Craniosacral Therapy,
Slack Incorporated, New Jersey.

Manheim, C.J. & Lavett, D.K. (1989),
The myofascial release,
Slack Incorporated, New Yersey.

Mink, E. (1973),
Procaïnetherapie nach Huneke in der Gynäkologie,
Haug Verlag, Heidelberg.

Moore, K.L. & Persaud, T.V.N. (1993).
The developing Human,
W.B. Saunders Company, Phiadelphia.

Morree, drs.J.J. de (1993)
Dynamiek van het menselijk bindweefsel,
Bohn Staflau Van Lochem, Houten/Zaventem.

Mouton, dr.R.P; Winkel, dr.K.C.; Coster, dr J.F. (1980),
Medische microbiologie,
Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht.

Netter, F.H., M.D, (1986),
The ciba collection of medical illustrations, part I - VIII,
Ciba pharmaceutical company, West Caldwell.

Nieuwenhuis, R.A. (1993),
Anti-oxidanten, de effectieve beschermers van onze gezondheid,
Orthos Media bv, Den Haag.

Ottolander, Dr.G.J.H. den, (1989),
Interne geneeskunde,
Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht/Antwerpen.

Pask, G. (1965),
Inleiding tot de cybernetica,
Spectrum, Utrecht/Antwerpen.

Pischinger, A. Prof.Dr.Med. (1969),
Uber das vegetatieve grundsystem,
Phys. Medizin und rehabilitation.

Pischinger, A. Prof.Dr.Med. (1975),
Das system der grundregulation,
Haug Verlag, Heidelberg.

Ricker, G. (1924),
Pathologie als natutwissenschaft, relationspathologie,
Springer Verlag, Berlin.

Roitt, I.M., MA, DSc; Brostoff, J, MA DM, DSc; Male, D.K., MA PhD., (1993),
Immunology,
Mosby-Year Book Europe Ltd, London.

Seyle, H. (1978),
Stress,
Spectrum, Utrecht/Antwerpen.

Sickens, M. (1981),
Orthomanipulatie,
Stafleu, Alphen a/d Rijn/Brussel.

Smet, F. dr & Lambers, P. (1986),
Biochemie,
Bohn, Scheltema en Holkema, Antwerpen/Utrecht.

Smout, A.J.P.N.dr & Akkermans, L.M.A. Prof.dr. (1991),
De normale en gestoorde bewegingen van het maag-darm kanaal,
Janssen Pharmaceutica, Tilburg.

Speransky, A.D., weergegeven en vertaald door Ricker, G. (1947),
Grundlagen der theorie der Medizin,
Hippokrates Verlag, Stuttgart.

Still, A.T. (1910) (reprint 1992),
Ostheopathy, resaerch & practice,
Eastland Press, Seatle.

Stryer, L. (1981),
Biochemistry,
Freeman and Company, New York/San Fransico.

Sutherland, A.S., (1962),
With thinking fingers, the story of W.G. Sutherland D.O.
The Cranial Academy, USA.

Sutherland, A.S. & Wales A.L (1967),
Contributions of thought, a compilation of
W.G. Sutherland's lectures and writings.
Sutherland Cranial Teaching Foudation, Dallas.

Sutherland, W.G. DO, edited by Wales, A.L. DO. (1990),
Teachings in the science of osteopathy,
Sutherland Cranial Teaching Foundation, Forth Worth Texas.

Swaen, dr.G.J.V. en Oort, dr.J. (1984),
Algemene pathologie,
Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht/Antwerpen.

Teirich-Leube, H. (1976),
Grondbeginselen van de bindweefselmassage,
Tijdstroom, Lochem.

Tepperman, J. M.D. & Tepperman, H.M. PhD. (1987),
Metabolic and endocrine physiology,
Year book medical publishers, chicago/london.

The, Pro.Dr.T.H.; Kallenberg, Dr.C.G.M.; de Leij, Dr.L. (1990),
Klinische immunologie,
Bohn Stafleu van Loghem, Houten/Antwerpen

Triance, E.R. DO (1986),
Osteopathy,
Thorsons Publishing Group, Wellingborough/New York.

Tuchmann-Duplessis, H. & Haegel, P. (1980),
Illustrated Human Embryology, Vol I, II, III,
Springer Verlag, New York.

Upledger, J.E, D.O. & Vredevoogd, J.D, MFA, (1983),
Craniosacral therapy,
Eastland Press, Seatle.

Vander, A.J., MD.; Sherman, J.H., PhD. en Luciano, D.S.,PhD. (1990).
Human Physiology, the mechanisms of body function,
McGraw-Hill Publishing Company, New York.

Voorhoeve, Prof.Dr.P.E. (1984),
Neurofysiologie,
Elsevier, Amsterdam/Brussel.

Vroon, P.A. (1992),
Wolfsklem,
Ambo, Baarn.

Vroon, P.A. (1976),
Bewustzijn, hersenen en gedrag,
Ambo, Baarn.

Weischenck, J. DO (1982),
Traité d'osteopathie viscerale,
Maloine, Paris.

Wittlinger, G. en E. (1984),
Manuele lymfedrainage volgens dr. Vodder,
De tijstroom, Lochem/Gent.

Woolf N. PhD. (1986),
Cell, tissue and dissease,
Baillière Tindall, London.

Wijk, R. van; Wiegant, F.A.C.; Souren, J.E.M. (1990)
Electrodermaal en matrix onderzoek,
St. A. Vogelprijs, Meppel.

Zagon, I.S. & McLaughlin, P.J. (1993),
Receptors in the developing nervous system,
Vol 1: growth factors and hormones, Vol 2: neurotransmitters,
Chapman & Hall, London/New York.

Artikelen

Barker, A.T.; Dixon, R.A.;Sharrard, W.J.W.; Sutcliffe, M.L. (1984),
Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union,
The Lancet, May 5, 1984.

Binder, A; Parr, G; Hazleman, B; Fitton-Jackson, S. (1984),
Pulsed electromagnetic field therapy of persistent rotator cuff tendinitis,
The Lancet, march 31, 1984.

Bosman, Prof.dr.F.T. (1993),
Cel-cel- en cel-matrixinteractie bij pathologische processen,
Ned.Tijdschrift voor geneeskunde # 137: 2131-5, Amsterdam.

Bosman, Prof.dr.F.T. (1993),
Pathologie van de extracellulaire matrix,
Ned.Tijdschrift voor geneeskunde # 137: 2184-8, Amsterdam.

Buleigh, M.C.; Barret, A.J.; Lazarus, G.S., (1973),
Cathepsin B1, a lysosomal enzyme that degrades native collagen,
Biochemical Journal # 137, pp. 387-398.

Frederiks, Mw.dr.W.M., (1993),
Celpathologische gevolgen van ischemie en shock,
Ned.Tijdschrift voor geneeskunde # 137: 1961-4, Amsterdam.

Borst-Eilers, E. Prof.dr voorzitter adviescommissie (1993),
Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek,
Gezondheidsraad, Den Haag.

Giradin, M, D.O. (1990),
Fysiologie/ Histologie/ Bindweefsel,
Onuitgegeven cursus, College Sutherland, Antwerpen.

Giradin, M, D.O. (1990),
Fysiologie/ cytologie,
Onuitgegeven cursus, College Sutherland, Antwerpen.

Girardin, M, D.O. & Höppner, J.P. (1992),
Praktica anatomie - embryologie,
Onuitgegeven cursus, College Sutherland, Antwerpen.

Hynes, R.O. (1986),
Fibronectins,
Scientific American, June: 32-41, New York.

Idsinga, D. (1992),
Chronische ziekten, allergie, intollerantie,
onuitgegeven cursus, SAIGA, Amsterdam.

Janeway, C.A. (1993),
How the immune system recognizes invaders,
Scientific American, # 269: 32-40, New York.

Junker, P., (1985)
Connective tissue, collagen, glycosaminoglycans, penicillami,
z.u. ???, Bagsværd.

Korr, I. PhD. Vertaling, samenvatting en bewerking door
Girardin M. en Lagrou T. (1978),
De fysiologische basis van de osteopathie,
onuitgegeven cursus, College Sutherland, Antwerpen.

Marrack, P. & Kappler, J.W. (1993),
How the immune system recognizes the body,
Scientific American, # 269: 40-48, New York.

Perger, F. (1979),
Das Grundsysteem nach Pischinger,
Phys.Med.und Reh. 20e jg #6.

Pochop, D.J. (1992),
Mutations in collagen genes as a cause of contective tissue-diseases,
N.Eng.Journal of Medicine # 326: 540-6, London.

Popp, F.A. dr. (1976),
So könnte krebs entstehen,
Bild der Wissenschaft, # 1: 59-62, ?.

Schoot, H.D.J. drs. (1993),
klinische immunologie, ontstekingsreacties,
onuitgegeven cursus, SAIGA, Amsterdam.

Trelstad, R, (1981),
Le collagène,
La recherche # 120, pp. 312-320.

Yamada, S; Guenther, H.L. and Fleisch, H. (1985),
The effect of pulsed electromagnetic fields on bone cell metabolism and calvaria resorption in vitro, and on calcium metabolism in the live rat,
International Orthopaedics, # 9: 129-134, Springer Verlag, New York.