

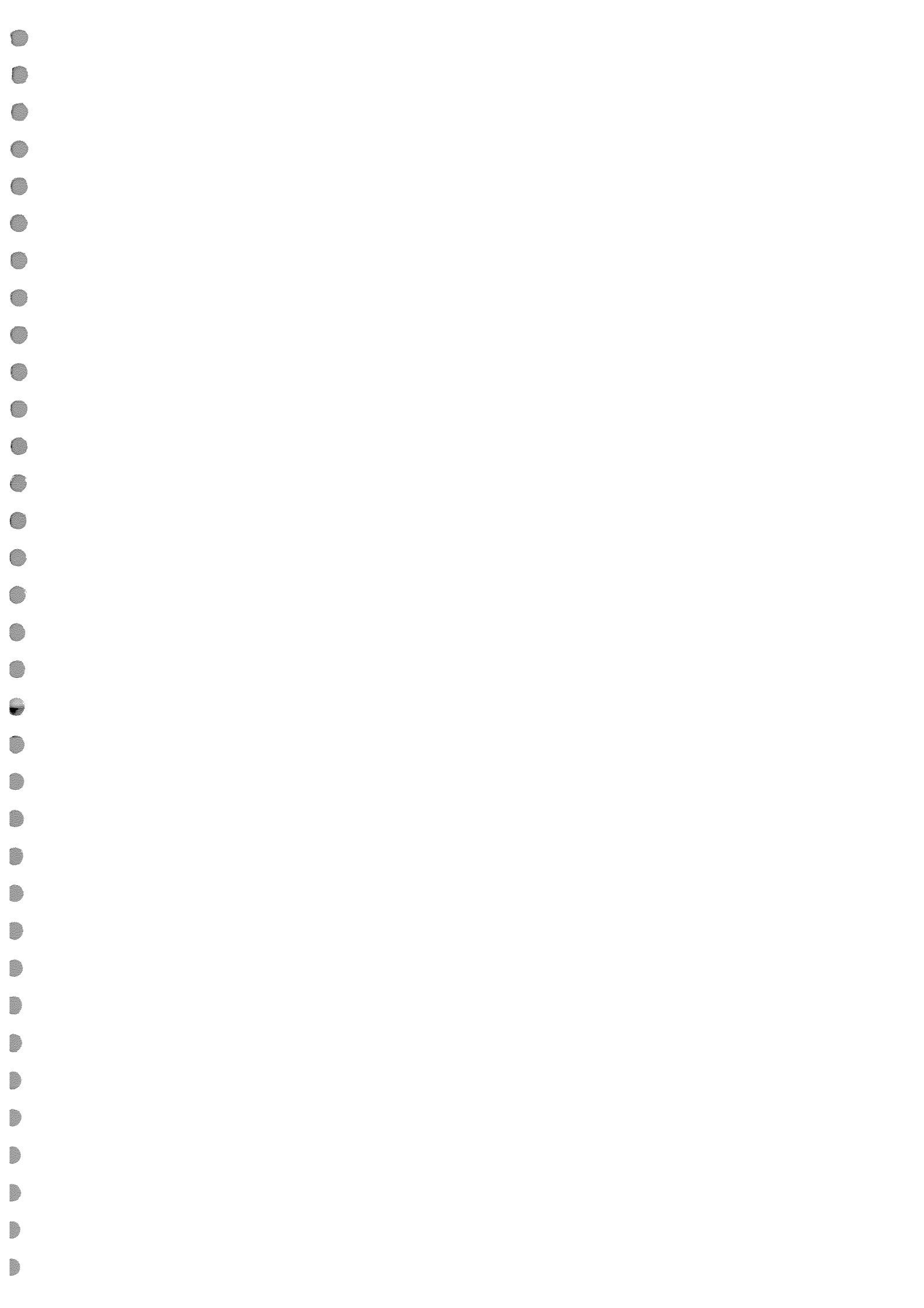
# Casestudie

**Relaties tussen osteopathische viscerale dysfuncties en inzichten  
uit de psychoneuroimmunologie**

Auteur: Andreas C. Fratzi  
Promotor: Jules de Kort D.O.

Amsterdam, april 2007

Afstudeeropdracht voorgedragen aan het Nederlands Academisch College voor  
Osteopathie (N.A.C.O.) met het oog op het afstuderen aan het College Sutherland te  
Amsterdam ter verkrijging van het diploma osteopathie (D.O.)



# Inhoudsopgave

## Voorwoord

1. Inleiding	2
2. Introductie van de patiënt	
• 2.1 Medische voorgeschiedenis	3
• 2.2 Voorafgaande medische onderzoek en behandelingen	3
• 2.3 Onderzoek en verloop van de osteopathische behandelingen	4
3. Vraagstelling	8
4. Embryologie	9
5. Peritoneum	10
6. De tractus digestivus	12
7. Viscerale organen en stress/trauma	13
8. Vegetatief zenuwstelsel	
• 8.1 Het enterische zenuwstelsel	15
• 8.2 Mediatoren van het vegetatief zenuwstelsel	16
9. Endocrien systeem	
• 9.1 De endocriene relaties met het immuunsysteem	17
10. Immuunsysteem	
• 10.1 De hypothalamus en zijn rol in het immuunsysteem	18
• 10.2 Innervatie van het immuunsysteem	19
11. Neurotransmitters en cytokines	
• 11.1 Neurotransmitters	20
• 11.2 Cytokines	21
12. Psychoneuroimmunologie	23
13. Invloed van stress	
• 13.1 Externe stressoren en interne stressoren	25
• 13.2 Acute en chronische stress	26
• 13.3 Variabele effect van stressoren op het immuunsysteem	26
• 13.4 De invloed van het immuunsysteem op het gedrag	27
• 13.5 Viscerale pathologieën en immuunsysteem	28
14. Mogelijke verklaringen met betrekking tot de casus	29
15. Conclusie	32
Bibliografie	33
Bijlagen	37
Samenvatting	

## Voorwoord

Graag wil ik de mensen bedanken die mij met steun, inspiratie en betrokkenheid in de loop van de laatste jaren ter zijde stonden.

Allereerst mijn familie voor hun steun en vertrouwen in momenten van twijfel en onzekerheid. Zonder hen had ik niet aan dit bijzondere avontuur kunnen beginnen.

Bijzonder dank ben ik verschuldigd aan Rob Muts voor zijn steun en al de mogelijkheden die hij heeft laten zien, Jules de Kort voor de begeleiding bij het tot stand komen van deze casestudy en Ton van Loosbroek die vanaf mijn eerste kennismaking met Osteopathie op verschillende wijze een rol speelde in mijn ontwikkeling als osteopaat.

Mijn vrienden Sabine, Dirk, Sacha, en Esther voor de inspiratie en steun in de loop der jaren. Nog veel meer vrienden en collega's maakten deel uit van deze reis, ook jullie mijn dank.

Bedankt voor jullie deelname in deze jaren vol beweging en enthousiasme. Ik had mij geen beter gezelschap van reisgenoten op deze ontdekkingsstocht kunnen wensen. Ik heb veel van jullie mogen leren. Bedankt!

Amsterdam, april 2007

Andreas C. Fratzl,

# 1. Inleiding

Deze casestudy betreft een patiënt, die tijdens mijn co-therapeutschap in het Integraal Medisch Centrum (IMC) bij mij onder behandeling was. Zij stelde zich onder behandeling vanwege klachten ter hoogte van de nek en heup uitstralend na het bovenbeen. In het onderzoek en door middel van inhibitietechnieken kwamen vooral viscerale disfuncties als primair naar voren. Tijdens de osteopathische behandelingen van deze disfuncties (vier consulten) verminderden de klachten met ca. 50 % zoals bleek uit mondelinge evaluatie.

Van belang om te vermelden is het feit dat sinds het begin van de osteopathische behandelingen niet alleen de pariëtale neurologische klachten duidelijk verminderd zijn, maar ook dat haar emotioneel en psychisch evenwicht duidelijk verbeterd blijkt te zijn. De verbetering van de klachten kwam na aanleiding van mondeling evaluatie na voren. De patiënt was na afloop van mijn stageperiode nog onder behandeling in het Integraal Medisch Centrum.

In kader van de behandelingen en de resultaten ervan, vormde zich de volgende vraagstelling: hoe kan een vermindering van de nek- en heupklachten osteopathisch verklaard worden door het effect van het behandelen van osteopathische disfuncties ter hoogte van de tractus digestivus?

In loop van deze casestudy wil ik de probleemstelling aan hand van (voor deze casus) relevante en bestudeerde literatuur beschrijving ervan uitwerken.

In relatie tot eerder meegemaakte psychologische problemen van de patiënt die zich na een auto-ongeval in 1996 manifesteerden, kristalliseerde zich het verband tussen trauma/stress en de reactie van het immuunsysteem tot een verdere aandachtspunt. Hierbij stelde ik mezelf de vraag of inzichten vanuit de psychoneuroimmunologie verder bij konden dragen bij de verklaringen van de verbeterde genezing van zowel de pariëtale klachten als ook aan het verbeterde psycho-sociale evenwicht van de patiënt.

Hieruit volgt volgende indeling:

- Hoofdstuk 1: bevat de inhoudsopgave en inleiding.
- Hoofdstuk 2: beschrijft de casus met de gevonden osteopathische disfuncties, deren behandeling alsook veranderingen in loop van de behandelingsperiode.
- Hoofdstuk 3: hierin wordt de vraagstelling geconcretiseerd.
- Hoofdstukken 4 t/m 13: hier wordt zowel op de anatomie en gerelateerde structuren met betrekking tot de casus ingegaan, als ook op inzichten uit de neuropsychimmunologie.
- Hoofdstukken 14 en 15: bevatten mogelijke verklaringsmodellen en conclusies

Naast medische studieboeken, vakliteratuur en naslagwerken heb ik het internet, zoek machines van o.a. Pubmed, Medline een scala van artikelen en teksten verzameld, die tot het navolgende resultaat hebben geleid. De vergaarde informatie zou de osteopathie van betekenis kunnen zijn in relatie tot verklaringen van het complexe werkingsmechanisme van het lichaam.

## 2. Introductie van de patiënt

De casus handelt over Mw K. geboren 10.01.1974 te Amsterdam

Nationaliteit: Nederlands

Beroep: Administratief medewerkster

Hobby's: Fitness, hardlopen, edelsmeden

Medicijngebruik: Anticonceptiepil

### 2.1 Medische voorgeschiedenis:

- 2002 Aanpassingsstoornis met gemengd emotionele kenmerken
  - 2001 begin klachten t.h.v heup link en LWK zonder duidelijke trauma
  - 1997 depressieachtige klachten
  - 1997 varices onderbeen rechts
  - 1996 depressieachtige klachten en concentratiestoornissen
  - 1995 whiplash i.v.m. auto-ongeval (impact van rechts) sindsdien nekkklachten, duizeligheid en geheugenverlies
  - 1985 tonsillectomie
- sinds kindertijd allergie voor huisstofmijt, lactose, tomaten

Patiënt K. is een als administratieve medewerkster werkende dame van 31 jaar. Zij is bekend met recidiverende zeurende pijn ter hoogte van heup links en lwk (geen sensibiliteit- of krachtverlies, wel uitstraling posterolateral bovenbeen) en nekkklachten (i.v.m. uitstraling naar de re arm). Deze nekkklachten begonnen na een auto-ongeval ca. 10 jaar geleden, met een verergering van de klachten naar ca. 5 jaar. Rond deze periode begonnen de klachten in de regio van de trochanter major. De klachten komen jaarlijks, vooral rond de periode december en januari, bijzonder heftig terug. Op moment van het osteopathische onderzoek was er sprake van vegetatieve reacties op div. prikkels en duizeligheid, frontale hoofdpijn, verhoogde vermoeidheid, PMS i.v.m. vochtretentie en migraine, duizeligheid en concentratiestoornissen, misselijkheid, droge mond en huid, bruxisme.

### 2.2 Voorafgaande medische onderzoeken en behandelingen

De patiënt was eind november 1995 betrokken bij een busongeval. De patiënt maakte daarbij een forse beweging met het lichaam en nek naar links. Na aanvankelijk weinig klachten, ontstonden daags na het ongeval zeurende pijn in de nek en schouderbladen. De patiënt ervoer eveneens concentratieverlies en grotere vermoeidheid. Het neurologische en röntgenonderzoek uitgevoerd in het Amstelveen ziekenhuis leverde geen bijzonderheden op. Er was ook geen aanwijzing voor een commotio cerebri. De patiënt is nadien middels fysiotherapie behandeld.

In december 1995 is patiënte met haar studie psychologie gestopt en heeft deze sindsdien wegens concentratieverlies en grotere vermoeidheid niet meer hervat.

In augustus 1996 waren de klachten zodanig dat patiënte van de ziektewet gebruik maakte.

In verband met bovengenoemde concentratievermindering en depressieve buien vonden in augustus 1996 onderzoek en behandelingen bij RIAGG Amstelland en Meerlanden plaats. De gestelde diagnose was depressie- en depersonalisatieklachten. De behandeling bestond uit een vorm van een kortdurende psychologische interventie in verband met medicatie (Seroxat en Dixarit).

In mei 1997 volgde verder onderzoek en behandeling binnen het revalidatiecentrum Amsterdam in vorm van fysiotherapie, ergotherapie en psychologische begeleiding. In juni 1997 is de patiënt door artsen van Projectgroep Eerstelijns Letsel Schade Polikliniek, Amsterdam, arbeidsongeschikt verklaard.

In het kader van het gediagnosticeerd aanpassingsstoornis, met gemengd emotionele kenmerken, volgden in september 2002 behandelingen in vorm van gedragstherapie en relaxatietraining.

De patiënt was op dat moment gestart met reïntegratie en werkte voor 85% op loonvormende basis. Ontslag van behandeling volgde in december 2002. De verergering van de nek en heupklachten in de laatste jaren waren de rede voor een osteopathische consult.

## 2.3 Onderzoek en verloop van osteopathische behandelingen

### 1<sup>e</sup> behandeling dd 19.03.2006

#### Inspectie:

Romp in lateroflexie na links  
Schouder links in inferioriteit  
Beide knieën in valgusstand  
Enkel rechts in valgusstand

#### Onderzoek:

##### Fasciaal:

fasciale trek rechter been tot restrictiezone ter hoogte van bekken rechts  
fasciale trek vanuit sacrum naar regio inguinale dextra  
fasciale trek van beide schouderbladen naar links

##### Parietaal:

C6 en C7 in FRS rechts  
T4, T7 en T8 in bilateraal extensie  
FTS links positief  
Onderste ribbenrooster links in expiratie disfunctie  
Exorotatie disfunctie van de heup rechts  
gescandeerd verloop van LWK bij flexie

##### Visceraal:

Sigmoid: interne rotatie  
Lever: ptose (bovenrand intercostale 7)  
Maag: ptose en hypertens  
Radix Mesenterica: mobiliteitsverlies  
Jejunum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie  
Ileum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie  
Ruimte van Douglas: gefixeerd  
Nier rechts: 1<sup>e</sup> graads ptose  
Nier links: 1<sup>e</sup> graads ptose  
Diafragma abdominalis en BTA: verminderde mobiliteit  
Diafragma pelvis: verminderde mobiliteit

Craniaal:  
transversale cranieele fluctuatie  
RTM: verhoogde spanning  
SSB: Extensie disfunctie

Inhibitietesten:

Uit inhibitietechnieken kwam naar voren dat het op het craniale niveau bleek primair was ten aanzien van de pariëtale aspect. Tussen het pariëtale aspect en het viscerale aspect bleek dat het viscerale aspect primair was.

Ten aanzien van het viscerale aspect was het cranieele niveau primair. Het viscerale reageerde op een cranieele impuls, omgekerd niet.

Behandeling:

In terugspraak met de stagebegeleider is tijdens dit consult aan de fasciale voorkeursrichting naar links (gevolg van trauma auto-ongeval?) ter hoogte van de schouderbladen en het bekken gewerkt

**2<sup>e</sup> behandeling 14.04.2006**

Anamnese

De patient voelde zich na behandeling 'helderder' en er was 'meer ruimte in het hoofd' De neklachten zijn vermindert. Ze heeft meer energie en voelt zich beter. Ze had in de dagen na de behandeling last van een heftige griep (12 dagen). Op de dag voor de menstruatie had ze last van een migraineaanval.

Inspectie:

Geen verandering i.v.m. het eerste consult

Onderzoek:

Fasciaal:

fasciale trek rechter been tot restrictie-zone ter hoogte van het bekken rechts  
fasciale trek vanuit sacrum naar regio inguinale dextra  
minder fasciale trek van beide schouderbladen naar links

Parietaal:

FTS li positief  
Onderste ribbenrooster links in expiratie disfunctie  
Exorotatie disfunctie van de heup rechts  
gescandeerd verloop van LWK bij flexie

Visceraal:

Sigmoid: interne rotatie  
Lever: ptose (bovenrand intercostale 7)  
Radix Mesenterica: mobiliteitsverlies  
Jejunum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie  
Ileum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie  
Ruimte van Douglas: gefixeerd  
Nier rechts: 1<sup>e</sup> graads ptose  
Nier links: 1<sup>e</sup> graads ptose  
Diafragma abdominals en BTA: verminderde mobiliteit  
Diafragma pelvis: hier mobiliteitsverlies diafragmas het grootst



Craniaal:  
RTM: verhoogde spanning  
SSB: Extensie disfunctie

Inhibitietesten:

Uit inhibitietechnieken bleek het craniale aspect primair was ten aanzien van het pariëtale aspect. Tussen het pariëtale aspect en het viscerale aspect bleek, dat het viscerale primair was.

Ook ten aanzien van het craniele aspect was het viscerale aspect primair.

Behandeling:

Er is gewerkt aan de verbetering van de mobiliteit ter hoogte van het peritoneum pariëtale inferior (ruimte van Douglas/PPI) en de mobiliteit van de lever. Ook hebben wij aan de centro-laterale fluctuatie gewerkt.

**3<sup>e</sup> behandeling 21.05.2006**

Anamnese:

De neklachten waren tot 2 dagen geleden verdwenen. De patiënt heeft meer energie en kan meer werken op een dag. Ze heeft minder last van migraine in de dagen voor de menstruatie.

Inspectie:

Geen verandering i.v.m. met vorige consulten

Onderzoek:

Fasciaal:

fasciale trek rechter been tot restrictie-zone ter hoogte van bekken rechts  
fasciale trek vanuit sacrum naar regio inguinale dextra  
minder fasciale trek van beide schouderbladen naar links

Parietaal:

Onderste ribbenrooster links in expiratie disfunctie  
gescandeerd verloop van LWK bij flexie  
Exorotatie disfunctie van de heup rechts

Visceraal:

Sigmoid: interne rotatie  
Lever: ptose (bovenrand intercostale 7)  
Radix Mesenterica: mobiliteitsverlies  
Jejunum: 1<sup>e</sup> in retractie, 2<sup>e</sup> in retractie  
Ileum: 1<sup>e</sup> in retractie, 2<sup>e</sup> in retractie  
Ruimte van Douglas: gefixeerd  
Nier rechts: 1<sup>e</sup> grads ptose  
Nier links: 1<sup>e</sup> graads ptose

Craniaal:

Fossa crani posterior rechts in extensie

Inhibitietesten:

Uit inhibitietechnieken bleek dat het viscerale aspect primair was ten aanzien van de pariëtale en craniale aspect.

**4<sup>e</sup> behandeling 25.06.2006**

Anamnese

De patient voelde zich uitgerust na vakantie, ze vertelde dat eerdere vluchten (i.v.m. langdurig zitten) fysiek zwaar voor haar waren en ze dagen nodig had voor herstel. Nu voor het eerst in jaren bijna geen last van langdurig zitten. De nekkachten spelen iets op bij te grote belasting. De heupklachten zijn verminderd, soms heeft ze nog zeurende pijn na sporten. Ze heeft meer energie en voelt een opstijgende lijn in haar herstel.

Inspectie:

Verminderde inferioriteit van linker schouder

Onderzoek:

Fasciaal:

fasciale trek rechter been tot restrictie-zone rechts

fasciale trek tussen ribbenrooster links en ilium links

Parietaal:

Onderste ribbenrooster links en rechts in exspiratie disfunctie

Visceraal:

Sigmoid: interne rotatie

Lever: ptose (bovenrand intercostale 7)

Maag: hypertensie

Verminderde mobiliteit ter hoogte van flexura duodenum jejunalis (FDJ)

Radix Mesenterica: mobiliteitsverlies

Jejunum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie

Ileum: 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> deel in retractie

Flexura colli sinistra gesloten

Nier rechts: 1<sup>e</sup> graads ptose

Nier links: 1<sup>e</sup> graads ptose

Diafragma abdominals en BTA: verminderde mobiliteit

Diafragma pelvis: mobiliteitsverlies hier het grootst

Craniaal:

Fossa crani posterior rechts in extensie

Inhibitietesten:

Opnieuw bleek na inhibitietechnieken dat het viscerale aspect primair te zijn.

Behandeling:

Naast de verbetering van de mobiliteit ter hoogte van het glijvlak van dunne darm en sigmoid, lag de focus op verbeteren van de mobiliteit ter hoogte van de flexura colli sinistra. De FDJ en de spanning tussen ribbenrooster links en ilium zijn fasciaal behandeld.

### 3. Vraagstelling

Naar aanleiding van het onderzoek kwam de nadruk op een verminderde mobiliteit van de viscera te liggen. Aangezien na een tal behandelingen een verbetering zowel van de consultatievraag nek- en rugklachten tevens een verbeterd psychosociaal evenwicht optrad (mondelijke evaluatie) rees de vraag: Hoe kan vanuit een osteopathische visie verklaard worden dat de plaatsgevonden behandelingen tot een verbeterde geneesmogelijkheid met als gevolg minder klachten hebben geleid?

Deze hoofdvragen kunnen nader worden geconcretiseerd in:

- Via welke structuren (embryologisch, anatomisch, mechanisch) kan baserend op het osteopathische concept de relatie tussen de gevonden en behandelde osteopathische disfuncties ter hoogte van de tractus digestivus en een verbeterde herstel mogelijkheid (verminderde klachten ter hoogte van nek en heup) na osteopathische behandelingen verklaard worden?
- Op welke wijze oefenen veranderingen in tensie en tonus (na aanleiding van bijvoorbeeld trauma en stress) invloed op de tractus digestivus uit en wat kan het gevolg van deze invloed zijn?
- Is er eveneens een verklaringsmodel mogelijk tussen het de plaatsgevonden behandelingen van de gevonden osteopathische disfuncties, de vermindering van klachten van de patiënten en inzichten uit de psychoneuroimmunologie?

## 4. Embryologie

De embryologische groei volgt biodynamische wetmatigheden en er ligt een genetische controle aan ten grondslag (E. Blechschmidt). Voorwaarde hiervoor is de verzorging met voldoende voedingsstoffen en de afvoer van afbraakproducten. Er moeten ook voldoende groeimogelijkheden bestaan. De relatie tussen de verschillende soorten weefsel en de hieruit voortkomende structuren en hun interrelatie (reciproke afhankelijkheid) zijn in deze ontwikkelingsfase duidelijk te observeren.

Al in de embryologische ontwikkeling wordt de functie van het bindweefsel als verbindende factor duidelijk. Waar het mesoderm in het zich ontwikkelende embryo ontbreekt, vindt delimitatie plaats. Een verstoring van het evenwicht in het bindweefsel door verhoogde mechanische, biochemische of soortgelijke belasting, kan gevolgen hebben op de in het bindweefsel verlopende structuren.

De vasculaire verzorging van het embryo heeft vanaf het moment wanneer diffusie niet meer voldoende is, niet alleen een metabole, maar ook een structurerende functie (J.P. Höppner). De haemodynamische krachten binnen het mesenchym maken de groei en ontwikkeling van structuren en hun omgeving mogelijk. De gehele ontwikkeling van het embryo staat of valt met de vasculaire verzorging. Onvoldoende vasculaire verzorging brengt eerst functiestoornissen en uiteindelijk weefselsterfte met zich mee.

De ontwikkeling van het zenuwstelsel vanuit centraal (ruggenmerg) naar de periferie, die gerelateerd is aan de ontwikkeling van de somieten (mesoderm), geeft een helder beeld over de relatie met de segmentaire indeling van het embryo/de mens. De innervatie van de perifere zenuwen volgt vanuit het ruggenmerg het door het bindweefsel gegeven pad. De spiraalvormige ontwikkeling van de extremiteiten vanuit het centrum, de somieten, en de indeling van ieder somiet in sclera- en myodermatoom laten de onscheidbare relatie tussen onder andere vasculaire, neurologische, musculair structuren en het alom aanwezige bindweefsel zien.

Voor meer informatie betreffende de embryologische ontwikkeling en begeleidende interrelaties met het bindweefsel verwijs ik na in de literatuurlijst aangegeven bronnen.

### Relevantie voor de casus

De interrelatie van al deze ontwikkelingen, structuren en het bindweefsel is de basis voor een goed functioneren van de aanwezige structuren. Bij de embryologische ontwikkeling van de extremiteiten vanuit de romp wordt de verbinding van mechanische, vasculaire en neurologische systemen in relatie tot het mesoderm bijzonder duidelijk. Voor de verklaringen van de verbetering van de klachten van de patiënt zijn deze interrelaties van groot belang, omdat ook hier de betrokkenen systemen in hun functie van elkaar afhankelijk zijn.

## 5. Het peritoneum

In relatie tot de gevonden en behandelde primaire disfuncties is het peritoneum (met het steunende bindweefsel) als ophangingstructuur en reactief weefsel (immunologisch en mechanisch) van groot belang. Omdat wij ervan uitgaan dat de anatomie en functie van het peritoneum als bekend gezien kan worden, worden deze onderdelen hier alleen in vorm van een samenvatting besproken.

Het peritoneum (met zijn bindweefsel) maakt door vergroten van de mobiliteit de onderlinge verschuiving der organen in de peritoneale ruimte mogelijk. Dit wordt mogelijk door zijn functie als bekleding van de peritoneale organen en als mechanische verbinding in vorm van omenta's, meso's en ligamenten. Daarnaast vindt via deze structuren ook de verzorging van vasculaire, neurologische en lymfatische verzorging plaats. De immunologische functie van deze sereuze membraam is observeerbaar bij ontstekingen in de buikholte. De heftige reactie bij ontstekingen in verband met vergrote exsudatie van de eiwitbevattende peritoneale vloeistof kan tot verkleving en vergroeiingen van deze sereuze vliezen, adhesies, leiden. Het mechanische gevolg hiervan kan een verminderde onderlinge mobiliteit van de viscerale structuren zijn.

Bij de verwerking van veranderingen in vorm van tensie, tonus en dergelijke speelt de innervatie van het peritoneum een belangrijke rol. De verschillende sensibiliteit van de pariëtale en viscerale laag van het peritoneum heeft, zoals de vascularisatie, haar oorsprong in de embryologische ontwikkeling van de verschillende structuren.

De embryologische ontwikkeling van structuren vanuit de somieten brengt de hiermee samenhangende segmentale indeling met zich mee. Dit betreft ook de somatische innervatie van het peritoneum pariëtale. De zenuwen, die het peritoneum pariëtale innervieren, corresponderen met de segmentale innervatie van rompsspieren en huid. Het is bekend dat in het geval van irritatie van het peritoneum pariëtale het tot een spierreflex in vorm van een contractie van de spieren van de buikwand kan komen. Ook de nervus phrenicus, die vanuit niveau C3-C5 indaalt, innerveert het peritoneum pariëtale. Verder wordt het pariëtale peritoneum geïnnerveerd door de onderste intercostale en subcostale zenuwen en de plexus hypogastricus. Somatische afferenten convergeren in de achterhoorn van het ruggenmerg met viscerale afferenten op gemeenschappelijke neuronen (mogelijke referred pain).

Het peritoneum viscerale wordt gerelateerd aan de embryologische ontwikkeling van de viscerale organen en als minder geïnnerveerd beschreven. Er worden uiteraard pijn- en temperatuurgevoelige receptoren beschreven die tot de vegetatieve innervatie gerekend worden. De reactie van viscerale receptoren op hypertensie van holle organen of tractie aan het mesentericum, waarbij de zenuwplexussen in de wanden van organen geprikkeld worden, wordt in de vakliteratuur beschreven (Gray's Anatomie). Zo zijn ter hoogte van de radix mesentericum op verhoogde spanning reagerende pijnreceptoren gevonden. Er zijn verder slow adapting-tension mechano-receptoren gevonden, die op langdurende trek ter hoogte van het meso reageren. Overmatige compressie- en expansiekrachten ter hoogte van van organen kunnen invloed op deze receptoren uitoefenen. Zij worden als een soort volume-receptoren gezien. Aanpassingen op kort durende veranderingen kunnen via Vater Paccini lichaampjes langs de arteriën van het mesenterium geregistreerd worden. Zij reageren niet op

centrale bloeddrukveranderingen, maar op veranderingen in de perfusie van het mesenterium (verminderde perfusie als gevolg van bijvoorbeeld verhoogde mechanische spanning). In de subserosa liggende Vater Paccini lichaampjes reageren op lichte trek ter hoogte van het meso, en op dynamische expansie/reductie van het orgaanvolumen.

Eveneens worden ischaemische processen en spierspasmus effectieve stimuli voor de receptoren van de viscerale innervatie beschreven.

#### **Relevantie voor de casus**

De mechanische relatie tussen de viscerale organen onderling en de achterwand speelt een belangrijke rol bij mogelijke verklaringen van deze casus. Er bestaat de mogelijkheid dat veranderingen in tensie of tonus via boven beschreven neurologische receptoren en afferenten verder worden gegeven. Deze communicatiesystemen zijn op hun beurt weer onderdeel van feedbacksystemen voor de zowel locale als centrale bijsturing van fysiologische viscerale processen. Ook directe mechanische invloed van ligamenten, meso's en fascies op gerelateerde structuren in de periferie en vasculaire problematiek zijn denkbaar.

## 6. De tractus gastrointestinale

Voor de verklaringen van de veranderingen van de patiënte zijn de osteopathische disfuncties ter hoogte van de tractus digestivus als primair naar voren gekomen. Veranderingen in mobiliteit van deze hier aanwezige structuren kunnen invloed hebben op structuren in hun omgeving met als gevolg een veranderde, verminderde functie. Voor meer inzicht in de mogelijke veranderingen wordt hier kort de anatomische opbouw van deze tractus beschreven.

De opbouw van de tractus gastrointestinales wordt vanuit luminal als volgt beschreven: tunica mucosa, tunica submucosa, tunica muscularis, tela subserosa, tunica serosa. Zoals eerder beschreven bestaat het peritoneale epitheel van de tunica serosa uit een enkele cellaag die microvilli draagt, een teken voor een sterke uitwisseling. De functie van de peritoneale plooien als ophanging- en verzorgingssysteem van de tractus digestivus is in hoofdstuk 5 al beschreven.

De innervatie, die hier verbinding maakt met het enterische zenuwstelsel, speelt een grote rol in de informatie overdracht naar centrale besturingssystemen zoals de hypothalamus.

Visceroafferenten kunnen verschillende routes volgen. De belangrijkste zijn: N. vagus, de truncus sympathicus met n. splanchnicus sup, inf, lumbalis en sacralis nn. pelvici\_splanchnici en de n. phrenicus. De axonen van deze zenuwbanen maken verbinding met verschillende intramurale plexi en ganglia. Deze perifere plexi en ganglia kunnen als reflex- en integratiecentra worden beschouwd.

De voor de visceroefferente innervatie van de tractus digestivus belangrijke sympathische preganglionaire vezels verlaten vanuit het zijhoorn van de segmenten van C8 t/m L2 het ruggemerg en bereiken via de radix ant. de truncus sympathicus. Vezels passeren de grensstreng zonder schakeling en treden weer uit als de nervi\_splanchnici, die een aantal pre-vertebrale ganglia bereiken zoals ggl. coeliacus, mesenterica sup/inf..

De arteriële en veneuze vascularisatie van de abdominale organen is essentieel voor de functie van de hier aanwezige structuren. Op zowel macro- als microniveau is een toereikende vasculaire verzorging en afvoer de basis voor het bewaren van de homeostase en de fysiologische functies. Als voorbeeld met betrekking tot de vascularisatie van zenuwen kan het voorbeeld van het "Wash-out Fenomeen" naar de thesis van M. Giradin, met aanvullingen van J.P. Höppner en P. van Dun genoemd worden. Verminderde veneuze afvoer wordt in deze thesis in verbinding gebracht met de prikkeling van chemoreactieve groep III receptoren of C vezel-type.

### Relevantie voor de casus

Veranderingen in de tensie of tonus van de viscerale organen als gevolg van trauma of stress kunnen invloed uitoefenen op neurologische en vasculaire structuren. Informatie over deze veranderingen kan naar centrale aansturingssystemen door worden gegeven, maar ook lokaal verwerkt worden (EZS).

## 7. Viscerale organen en stress/trauma

Het lichaam zoekt altijd naar een toestand van evenwicht waarin het optimaal kan functioneren. Deze autoregulatie kan als een toestand van minste energie-behoefte gezien worden. Dit sluit aan bij het osteopathische wet van behoud van evenwicht, comfort en energie. Vanuit zichzelf zal een orgaan nooit meer dan zijn optimale functie willen bereiken. Hyperactiviteit en hypertensie van een orgaan is altijd een reactie op een vraag naar compensatie of op een trauma.

De definitie van tensie van holle viscerale organen kan als de elastische kwaliteit van de organen beschrijven worden (J. Helmsmortel). Tensie ontstaat door druk van de inhoud in relatie tot de wandtonus. Normale tensie van een orgaan is gelijkaan de antigravitationele kracht van het betreffende orgaan. De structuren die de darmwand vormen, zoals o.a. mucosa en glad spierweefsel, zijn in hun functie afhankelijk van de innervatie door de lokale autonome plexi, auto- en paracrien werkende hormonen, peptiden en de externe, centraal aangestuurde vegetatieve innervatie.

Na aanleiding van een trauma of overmatige belasting expandeert het betreffende orgaan in alle richtingen – hypertensie (J. Helmsmortel). Met betrekking tot de abdominale organen kan zich dat in de loop van tijd vertalen in een verhoogde mechanische spanning van structuren in de omgeving. Deze gerelateerde structuren zullen met een verhoogde (spier)spanning als gevolg van de druk/tensie vanuit het expanderende orgaan reageren. De buikwand kan op een soortgelijke manier reageren - hypertonus. Hyperactiviteit en hypertensie van een orgaan gaan hand in hand met een verhoogde doorbloeding. Deze verhoogt het gewicht van het orgaan. De reactie van het lichaam kan op verschillende manieren plaats vinden: door een verhoogde wandspanning wordt de druk tegengewerkt ten voordeel van de decongestie van het orgaan of de wandspanning vermindert (hypotonus) waarbij de congestie/hypertensie van het orgaan blijft bestaan. Als een orgaan zijn normale tensie is kwijt geraakt en de zelfgenezende krachten onvoldoende zijn, dan kan het orgaan vanuit zichzelf niet meer volledig in zijn fysiologische positie terugkeren.

In verband met hypertensie ontstaat vaak veneuze stuwning. De rede hiervoor is dat het tijdens de hypertensie verhoogde bloedvolume kan niet meer volledig afgevoerd kan worden, met het gevolg dat het orgaan nu een groter gewicht heeft. Het heeft de neiging tot verzakking (ptose) en informeert mechanisch zijn omgeving. Vanaf een bepaald moment compenseert het orgaan met een verminderde mobiliteit, als er geen andere compensatiemogelijkheid meer mogelijk is. Hoe verder het ptoserende orgaan daalt, hoe groter wordt de mechanische trek op zijn mesos/omentas. De neurovasculaire structuren in deze ophangingstructuren worden door de decendus mechanisch over de verhoogde trek/spanning geïnformeerd. Door in- en expiratie worden de al onder verhoogde spanning staande verzorgende bloedvaten en zenuwen gestimuleerd. Structuren worden op verschillende niveaus gecompriemd of opgerekt, wat drukveranderingen voor omgevende organen en de wand veroorzaakt.

Compressie heeft niet alleen een invloed op het veneuze stase van het orgaan, maar ook op de buikwand en dus de peritoneale bekleding, waar de eiwit bevattende peritoneale vloeistof geproduceerd wordt. Grotere lokale druk zal zich zo in een vergrote mechanische weerstand manifesteren. Gevolg hiervan kan, naast een verstoring van de lokale fysiologische functie, een verminderde mobiliteit zijn.

De invloed van de veranderde informatie uit de regio ten gevolge van veranderde tensie kan centrale gevolgen hebben. Zo kan informatie vanuit deze regio via viscerale



afferenten, zoals de n.vagus, verder gegeven worden aan hoger gelegen centra ter hoogte van hersenstam, die op hun beurt de productie van neurotransmitters en cytokines (onderdeel van de verschillende feedback systemen) kan veranderen. De informatie via afferenten vanuit de periferie vormen de basis voor de efferente bijsturing via verschillende feedbacksystemen.

Als voorbeeld voor zo'n interrelatie tussen de perifere en centrale regulatie, kan een onderzoek uit het jaar 2004 van P. Porcelli met betrekking tot het Irritated Bowel Syndroom (IBS) gezien worden. Symptomen van IBS vinden hun origine niet alleen in veranderde afferente informatie. Ook kan de mogelijke disregulatie van het informatie verwerkende en efferente onderdeel van het feedbackmechanisme erbij betrokken zijn. Hierbij behoren de "brain-gut axis" (delen hiervan zijn het CZS, VZS en het EZS) in verband met andere fysiologische (endocriene en immunologische) en psychologische systemen (limbisch systeem, etc.).

De boodschapperstoffen tussen deze structuren, o.a. neurotransmitters, zijn niet 'site-specific'. Disregulatie kan zo op ieder niveau plaats vinden. Zo worden de hersenen door informatie uit de tractus digestivus in hun regelfunctie bevestigd en vindt optimalisatie plaats door middel van modulatie van motiliteit, secretie, immuunfunctie en doorbloeding.

De relatie tot IBS ligt in 'viscerale hyperalgesia'. Stress, angst en herhaling van negatieve herinneringen verhogen de ervaring van de pijnvolle stimuli, terwijl afleiding en ontspanning voor verminderde prikkelgevoeligheid leiden. Hier manifesteert zich de psychologische invloed met betrekking tot pijngevoeligheid en verdere verwerking van deze prikkel ter hoogte van de craniele centra. Men veronderstelt, dat de onmogelijkheid de immuunregulatie neerwaarts bij te stellen, een rol speelt in inflammatie-achtige abdominale ziektes.

Psychosociale factoren, zoals somato-sensorische amplificatie, psychopathologie (angsten, stemmingen, depressie), stressgerelateerde levensomstandigheden in het verleden of heden, sociale steun en somatisatie, hebben een wisselwerking met de hersenen-abdomen-axis. Dat kan blijkbaar bijdragen tot de overstap van het ervaren van viscerale sensaties tot, in dit geval, IBS symptomen (psychosomatiek).

Somato-psychische invloeden zijn eveneens onderwerp van onderzoek. Zo heeft een studie (S. Geyer, A. Hessel) in 2006 onder patiënten met hartziekte een verhoogde hoeveelheid psychologische symptomen (interpersonal sensibiliteit, depressie, angst, psychoses, etc.) aangetoond. In de volgende hoofdstukken worden boven genoemde relaties verder besproken.

### **Relevantie voor de casus**

Trauma en stress kunnen lokale veranderingen in tensie/tonus en/of de overdracht en verwerking van afferente en aanpassing van efferente informatie veroorzaken. Als deel van een bidirectionale 'informatiesnelweg' kunnen aanpassingen als gevolg van trauma/stress kunnen tot veranderingen in de aan-/bijsturing van viscerale organen leiden.

Verder kunnen bovengenoemde veranderingen invloed uitoefenen op het bindweefsel of basisbioregulatiesysteem. Kan de invloed van een stressor niet voldoende gecompenseerd worden, is door de onafgebroken continuïteit van het bindweefsel mogelijk, dat zich symptomen elders in het lichaam manifesteren (H.Lamers/R.Muts)

## 8. Het vegetatieve zenuwstelsel

Een van de functies van het vegetatieve zenuwstelsel is de informatie overdracht tussen perifere en centrale structuren voor behoud van de homeostase. In relatie tot de casus is deze informatie-uitwisseling van belang. Als veranderingen in de informatieoverdracht plaatsvinden, kan de centrale aansturing via de hypothalamus, als onderdeel van feedbackmechanismen, niet adequaat plaatsvinden. Aangepaste efferente informatie heeft op zijn beurt weer invloed op perifere structuren met alle gevolgen van dien. Daarom zal aan dit overdrachtsysteem met zijn onderdelen aandacht besteed worden.

Het vegetatieve zenuwstelsel (VZS) is in grote mate aan de willekeurige controle onttrokken en wordt daarom ook autonoom zenuwstelsel genoemd. De voornaamste functies zijn het in stand houden van interne milieu van het organisme en de regulering van de functies van de organen overeenkomstig de wisselende eisen van het milieu, in het kort de homeostase. Via feedback systemen worden de functies van de verschillende delen via het VZS steeds bijgestuurd om aan deze behoeften te voldoen. Het echte superieure besturingssysteem van het autonome zenuwstelsel vormt de hypothalamus. Deze ontvangt afferente informatie onder meer vanuit het olfactorische en optische systeem, de thalamus, het basale gangliasyteem en de formatio reticularis. Via zijn efferente neuro-endocriene relatie met de hypofyse oefent de hypothalamus invloed uit op de coördinatie het endocriene stelsel.

Noemenswaard is dat de formatio reticularis een belangrijk vegetatieve integratiecentrum is.

Naast het sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel is ook het enterische of intramuraal zenuwstelsel een functioneel deel van het vegetatief zenuwstelsel als regulerend orgaan.

### 8.1 Het enterisch zenuwstelsel

Bij de inwendige organen liggen grote hoeveelheden intramuraal zenuwcellen, die het enterische zenuwstelsel (EVS) vormen. Dit systeem functioneert grotendeels onafhankelijk van het orthosympathische/parasympathische systeem als een autonoom zenuwstelsel. Het vegetatief systeem heeft uiteraard een modulerend invloed op het EVS. Deze plexussen submucosa (van Meissner), myentericus (van Auerbach) en de plexus subserosa vormen een driedimensionaal vlechtwerk van dunne en zeer dunne zenuwvezels, dat naar de mucosa toe steeds fijner en nauwer wordt.

Het buitengewoon grote aantal van zenuwcellen, dat hier in het weefsel een rijk vertakt netwerk vormt, kan als bijna zelfstandig nerveus orgaan gezien worden.

De enterische plexussen bevatten sensorische neuronen, die uit dicht onder het epitheel liggende chemo-receptoren informatie ontvangen over de samenstelling van de darminhoud en ook uit mechano-receptoren in de spierlagen over de aanwezige spanning van de darmwand. Het grootste deel van de efferente neuronen innerveert de gladde spiervezels en hormoon-producerende cellen.

Het aantal geprojecteerde vezels vanuit het autonome zenuwstelsel wordt door het aantal enterische neuronen overtroffen. De beïnvloeding van het EVS is mogelijk door afferente informatie via preganglionaire parasympathische en postganglionaire sympathische vezels. Vanuit lokale enterische ganglia lopen vezels van de para- en orthosympathicus samen met bloedvaten en lymfebanen binnen de meso's, de 'ophanging' van de viscerale organen, naar de retroperitoneale ruimte. Hier wordt verbinding gemaakt met de preaortale en prevertebrale plexussen/ganglia zoals het

ggl. coeliacus, plexus mesentericus inf/sup en plexus hypogastricus inf/sup. Deze plexi vormen een hecht netwerk van zenuwvezels waardoor verschillende innervatieregio's door een groot aantal collateralen en anastomosen in verbinding staan en elkaar kunnen compenseren. De ganglia en plexi zijn meer dan schakelstation. Afferente informatie vanuit het EZS wordt ook hier overgeschakeld en laat dus een enteroenterische reflexboog toe, die ook compensatorisch gebruikt kan worden. Deze ganglia en plexi kunnen vanwege deze functies als centra van gastrointestinale coördinatie aangeduid worden.

## **8.2 Mediatoren van het VZS**

In eerste instantie zorgt het enterische zenuwstelsel voor coördinatie en verloop van het verteringsproces. Andere functies zijn gericht op doorbloeding van het slijmvlies van het verteringssysteem en het hiermee verbonden immuunsysteem.

Zoals al boven beschreven is uit onderzoek is gebleken dat het enterisch zenuwstelsel een uitermate grote hoeveelheid neuronen bevat. Deze neuronen worden gestuurd door regionale en centrale innervatie en gebruiken neuropeptide als mediators voor de regulatie van de darmactiviteit. Zij zijn de boodschappers die het CZS over reacties van het immuunsysteem ter hoogte van de viscera informeren.

Ook lymfocyten en andere cellen van het immuunsysteem zijn aanwezig in o.a. de plaques van Peyer. Deze kunnen interleukines en cytokines produceren. Deze stoffen beïnvloeden niet alleen de neurologische activiteit van het enterisch zenuwstelsel, maar ook de sensitieve zenuwuiteinden van het neurovegetatieve systeem. Ook komt informatie over veranderingen in de afweer via de endocriene weg in het centrale zenuwstelsel terecht (verhoogde bloedcortisol-gehalte, etc.).

De invloed van de neurotransmitters op immunocompetente cellen vindt niet alleen plaats ter hoogte van de darm, maar betreft het hele MALT-systeem (mucosa geassocieerde lymfatisch weefsel). Een disregulatie van de productie van immunoactieve stoffen kan tot een verstoring van de reactie van het immuunsysteem leiden.

### **Relevantie voor de casus**

De hier boven beschreven systemen zijn onderdelen van de communicatiesystemen voor de aan- en bijsturing van de homeostase. In geval van de casus van patiënt K. bestaat de mogelijkheid dat veranderde afferente informatie een aangepaste reactie tot gevolg had. In hoofdstuk 7. Viscerale organen en stress en hoofdstuk 13. Invloed van stress wordt verder op deze mogelijkheid ingegaan.

## 9. Het endocriene systeem

Het endocriene systeem hoort, zo als het vegetatieve zenuwstelsel, tot de regelsystemen, die duidelijk gecoördineerd hun functie uitoefenen. De hormonen van endocriene klieren hebben een werking op het zenuwstelsel, terwijl verschillende endocriene organen gestimuleerd of geremd worden door neurale mechanismen. Tot de belangrijkste endocriene klieren behoren de hypofyse, de bijnieren, de (bij)schildklier en de epifyse. Het ineengrijpen van de beide systemen is zo opvallend dat men op veel gebieden van een neuro-endocrien systeem kan spreken. (L.C. Junqueira)  
Producten van endocriene klieren worden direct aan de bloedcirculatie of aan het interstitieel bindweefsel afgegeven. In het algemeen ontplooiën deze producten hun activiteiten op zekere afstand van de plaats waar ze gevormd worden. De doelorganen kunnen een specifieke celgroep zijn of verschillende door de lichaam verspreid voorkomende cellen. Hormonen kunnen aan de hand van hun chemische structuur ingedeeld worden in stoffen die opgebouwd zijn uit aminozuren, glucoproteïnen en steroïden.

### 9.1 De endocriene relaties met het immuunsysteem

Verschillende type hormoonreceptoren zijn op cellen van het immuunsysteem terug te vinden. Via deze weg wordt een modulerende invloed op deze cellen uitgeoefend. Perifere cellen van het immuunsysteem hebben dus net zo als hypofyse de mogelijkheid om op releasing factors van de hypothalamus te reageren. Deze respons kan via een negatieve feedbackloop bijgestuurd worden.

Cellen van het immuunsysteem kunnen verschillende typen hormonen produceren. De regulatie van deze hormonen vindt met name door hypothalamus-regulatoren en hypofyse-hormonen plaats. Op deze wijze wordt de invloed van het vegetatieve zenuwstelsel op het immuunsysteem mogelijk.

Op cellen van het endocriene systeem zijn er cytokinereceptoren terug gevonden, wat op een invloed van het immuunsysteem op het endocriene systeem duidt.

Neuroendocriene mediators (ACTH, corticotrophin releasing factor (CRF), groei hormoon (GH), thyrotrophin releasing hormoon (TRH), prolactine (PRL)) en hun receptoren zijn op cellen van het immuunsysteem (o.a. in de thymus) terug te vinden. Onder deze hormonen blijkt vooral CRF de sleutel in de neuro-endocriene-immunomodulatie tijdens inflammatie en stress.

Een verder uitgewerkte beschrijving van deze interactie is in de bijlage Neuro-endocrien-immun-relatie terug te vinden.

### Relevantie voor de casus

Samen met de vegetatieve en immunologische systemen is het endocriene systeem een onderdeel van de reactie van het lichaam op trauma en stress. Door het endocriene systeem kan een modulerende invloed op feedbacksystemen uitgeoefend worden. In relatie tot het ziekteverloop van de patiënt kunnen deze systemen en hun feedbacksystemen verantwoordelijk zijn voor eventuele veranderingen met betrekking tot de verwerking van stress/trauma.

## 10. Het immuunsysteem en relaties

Het lymfoïde systeem, wordt vanwege zijn belangrijke rol bij het tot stand komen van immuniteit ook wel het immuunsysteem genoemd.

Het immuunsysteem omvat lymfoïde organen met hun lymfocyten, die in bloed en lymfe, verspreid in het bindweefsel en verder in alle lymfoïde organen voorkomen. Men onderscheidt enerzijds centrale lymfoïde organen (thymus en beenmerg), perifere lymfoïde organen zoals lymfeklieren, milt en lymfe-epitheliale organen. Tonsillen, plaques van Peyer en de appendix worden vanwege hun nauwe anatomische relatie gut associated lymfoid tissue – GALT genoemd. Hier bevinden zich, in een netwerk van reticulumcellen, vrije lymfocyten (lymfocyten en monocyten/macrofagen) en/of bolvormige ophopingen, lymffollicels. In antwoord op bepaalde pathologische omstandigheden wordt hier een cellulaire (o.a. T-helper/T-killer cellen) en/of humorale (Ig's) immunreactie ontketend.

Dat stress en emotionele toestand van een individu een invloed kunnen uitoefenen op lichamelijke functies en zelfs verantwoordelijk kunnen zijn voor ziektes zoals kanker, coronaire ziektes en gastro-intestinale ziektes is sinds de oudheid bekend (C. Song en B. Leonard). Deze reactie wordt ook General Adaptation Syndrome (GAS) genoemd. Er worden drie fasen van GAS beschreven: 1. de alarm reactie (fight or flight), 2. weerstand of aanpassing en 3. uitputting. Hans Selye en zijn medewerkers toonden door middel van onderzoek aan, dat de hypothalamus en hypofyse in relatie met de stresshormoon-productie van de bijnieren een doorslaggevende rol spelen bij de immunofunctie. Ook is bekend geworden dat producten van het immuunsysteem een communicatieve en modulerende werking op het endocriene systeem hebben. Stresshormonen en cellen van het immuunsysteem, die immunotransmitter (cytokines, neurotransmitters, ect.) secreteren, fungeren als link tussen centrale neurotransmitters en fysiologische en pathologische processen.

De invloed van het immuunsysteem op het endocriene en neurotransmitter systeem is bekend (C. Song en B. Leonard). Zo zijn cytokines aangemaakt door geactiveerde monocyten en macrofagen belangrijke factoren in de immuno-endocrien-neurotransmitter interrelaties. B.v. de cytokine interleukine-1 (IL-1) orchestreert niet alleen diverse immunofuncties, maar stimuleert ook de vrijmaking van CRF (corticotrophin releasing factor) door de hypothalamus. Dit veroorzaakt de vrijmaking van ACTH (adreno-corticotroph hormoon) met als gevolg een verhoogde glucocorticoïde secretie. Deze hormonen hebben een bekend immunomodulerend effect.

De regulatie van de ACTH-productie door IL-1 zou dus een feedbackloop kunnen representeren met een belangrijke immuno-hersenen-interrelatie. Er zijn nog andere feedbacksystemen bekend, die via cytokine invloed uitoefenen op de neurotransmitter-afgifte door de hypothalamus.

### 10.1 De hypothalamus en zijn rol in het immuunsysteem

De hypothalamus ontvangt als onderdeel van het VZS afferente neuronale informatie van verschillende bronnen. Het limbisch systeem (o.a. amygdala en hippocampus) en de hersenstamregio, waarin zich de cardiovasculaire en autonome functies (formatio reticularis) bevinden, behoren tot deze bronnen. Deze afferenten gebruiken een groot aantal neurotransmitters en neuropeptiden om de activiteit van de hypothalamische neuronen te beïnvloeden. Deze neurotransmitters zijn met name noradrenaline (NA), dopamine (DA), adrenaline (A). Andere belangrijke mediators in deze groep zijn

serotonine (5-HT), acetylcholine (Ach), opoïde en gamma-aminobutyric zuur (GABA). De hypothalamische neuronen synthetiseren en secreteren de hypothalamic releasing en inhibiting hormonen in het hypofyseale portale circulatoir systeem, dat op zijn beurt de centrale en perifere lymfoïde organen beïnvloedt.

### **10.2 Innervatie van het immuunsysteem**

Structurele en histologische analyses laten zien dat ook organen die een belangrijke rol in de immuunrespons spelen. Milt, thymus, lymfeknopen en beenmerg worden geïnnerveerd door afferente en efferente zenuwvezels van het autonome zenuwstelsel. Verschillende studies hebben aangetoond, dat er zowel sympathische als parasympathische innervatie bestaat. Voor de parasympathische invloed spreekt de aanwezigheid van acetylcholinesterase o.a. langs de route van de vagus tussen de thymus en hersenstamnuclei. Soortgelijke aanwezigheid kan ook met betrekking tot de sympathicus ter hoogte van de milt, thymus, beenmerg en lymfeknopen teruggevonden worden. Het autonome zenuwstelsel (VZS) kan gezien worden als een belangrijke link tussen het hersenen en het immuunsysteem.

### **Relevantie voor de casus**

Producten van het immuunsysteem kunnen een communicatieve en modulerende werking hebben. De productie van deze mediators wordt onder andere via de hypothalamus en hypofyse beïnvloed. In de interactie tussen stressoren, hypothalamus, hypofyse, het vegetatieve zenuwstelsel, het endocriene systeem speelt het immuunsysteem een belangrijke rol in het behoud van de homeostase en de afweer. In veranderingen van deze interacties kan een eventuele relatie tot het klachtenpatroon van de patiënt gezocht worden.

## 11. Neurotransmitters en cytokines

Neurotransmitters en cytokines nemen de rol van mediators tussen de verschillende informatiesystemen waar.

Een tijd geleden werden de hersenen beschouwd als een "gesloten" systeem, dat door de Bloed Brain Barrier (BBB) afgesloten was van de periferie. Recente studies hebben aangetoond dat tijdens neuropathologische ziektes geactiveerde leukocyten in grote getale naar het centrale zenuwstelsel (CZS) migreren. Cytokines, geproduceerd door lymfocyten, monocytten en andere leukocyten kunnen eveneens op verschillende wegen door de BBB passeren. Aanwijzing hiervoor zijn o.a. receptoren voor IL-1, IL-2 en TNF $\alpha$  ter hoogte van de preoptische nucleï van de hypothalamus en andere hersenregio's. Deze receptoren verbinden zich met de perifere cytokines en maken zo de transfer naar de hersenen mogelijk. Cytokinereceptoren konden in diverse hersenregio's terug gevonden worden. Astrocyten, microglia en neuronen in de hersenen kunnen verschillende cytokines produceren, die invloed op het CZS uitoefenen met ontwikkeling en differentiatie van cellen als gevolg.

Neurotransmitters en cytokines worden niet alleen in het centrale zenuwstelsel geproduceerd, maar ook ter hoogte van het enterische zenuwstelsel en organen van het immuunsysteem. De relatie tussen perifere en centrale mediators is nog niet helemaal duidelijk, maar het is mogelijk dat sommige perifere cytokines de BBB passeren en als triggers werken voor de vrijmaking van centrale cytokines.

Perifere en centrale cytokines oefenen invloed op neurotransmitters en de neuromodulatie. De mechanismen waarbij cytokines modulerend op neurotransmissie ingrijpen zijn o.a. de activatie van cAMP, proteïne kinase C, vrijmaking van arachidonzuur en verandering in de Ca<sup>2+</sup> en K<sup>+</sup> flux. Hier een kort overzicht:

### 11.1 Neurotransmitters

#### **Serotonine (5-HT)**

is een neurohumorale stof, die immuunfuncties via de centrale serotonergische verbindingen moduleert. Het wordt met een inhiberende invloed op het immuunrespons in verbinding gebracht.

#### **Catecholamine**

is de verzamelnaam voor de sympathische neurotransmitters nor/adrenaline (NA/A), dopamine (DA) en producten van de bij nier. Deze worden actief geproduceerd door lymfocyten en kunnen fungeren als auto- en paracrine regulatoren van de lymfocytenactiviteit door inductie van apoptose. Zij oefenen een sterk inhiberend effect uit op de proliferatie van lymfocyten en cytokine-productie.

#### **Dopamine (DA)**

is een catecholamine die als weefselhormoon en als neurotransmitter in het CZS werkt (Coelho). Naast de DA opname in het beenmerg, milt en ook lymfeknopen, zijn er in menselijke perifere lymfocyten DA-receptoren zijn gevonden. De aanwezigheid van verschillende DA-receptoren ter hoogte van en immuunorganen (zoals thymus) of in circulerende bloedcellen steunen de hypothese dat deelname van dopamine een rol speelt in de controle van de immuunfunctie.

#### **Noradrenaline (NA) en Adrenaline (A)**

In het sympathische zenuwstelsel oefenen NA en A in het immuunsysteem vooral een onderdrukkend effect uit, in tegenstelling tot het centrale zenuwstelsel waar NA een immuunbevorderend effect heeft.

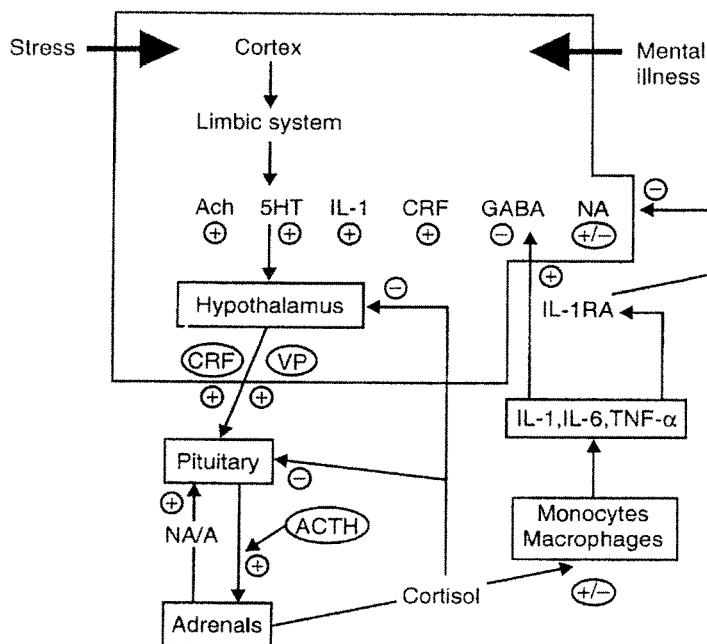
## Acetylcholine (ACh)

De thymus heeft naast cholinerge receptoren ook een door acetylcholinerase beïnvloede activiteit. De mogelijkheid dat een ACh – lymfocyt interactie kan plaatsvinden wordt gesteund door de aanwezigheid van een rijke innervatie door parasympathische zenuwvezels in immunitaire organen. In de hersenen speelt ACh een immuno-inhibitoire rol in de lymfocyten en cytokine-productie.

## Opioïde

Opoïde receptoren zijn op granulocyten, monotypen, lymfocyten en terminale complementcomplexen geïdentificeerd. Opoïden veroorzaken vooral een verhoogde lymfocyten proliferatie, verhoogde NK celcytotoxiciteit en cytokinesecretie.

Het kan gesteld worden dat NA,A,DA en opioïde predominant immuunsuppressief werken, terwijl Ach als immuunstimulant werkt.



**Hierboven:** Hypothalamus-hypofyse-bijnier as: CRF, corticotrophin-releasing factor; VP, vasopressine; ACTH, corticotrophin; IL, interleukine; TNF, tumor necrosis factor; IL 1RA interleukin 1 receptor antagonist; Ach, acetylcholine; 5-HT, serotonine; GABA, gamma-aminobutyric acid; NA, noradrenaline; A, adrenaline; Bron: Song C. & Leonard B.E., Fundamentals of Psychoneuroimmunology, 2000

## 11.2 Cytokines

Cytokines zijn een groep van polypeptides, die door verschillende leukocyten (monocyten/macrofagen en lymfocyten) als respons op een psychologische en/of pathologische prikkel geproduceerd worden. Als para- en endocriene mediators geven zij signalen van cel tot cel door. Tijdens inflammatie of een infectieuze respons kunnen verhoogde concentratie van cytokines de neurotransmissie veranderen en abnormaliteiten in het CZS veroorzaken. Interleukine-1 (IL-1) is de meest bestudeerde cytokine met betrekking tot de hersenen-immuunsysteem-communicatie. IL-2 en IL-6 worden eveneens als belangrijke mediators gezien.



Cytokines oefenen invloed uit op interacties ter hoogte van de hypothalamus-hypofyse-adrenale (HPA) as, de hypothalamus-hypofyse-thyroïde (HPT) as en de hypothalamus-hypofyse-gonadeale (HPG) as.

**Relevantie voor de casus**

De hier genoemde mediators worden niet alleen in het centrale zenuwstelsel geproduceerd. In de periferie nemen o.a. het enterische zenuwstelsel en organen van het immuunsysteem deze rol waar. Deze stoffen zijn messengers tussen de verschillende informatiesystemen. Verschuivingen in het evenwicht van deze mediators als gevolg van stress/trauma kunnen een rol hebben gespeeld in de ziekteverloop van de patiënt in deze casus.

## 12. Psychoneuroimmunologie

Psychoneuroimmunologie is een jonge tak in de reguliere wetenschap. De verstrengeling van verschillende vakgebieden zoals psychologie, neurologie en immunologie geeft de mogelijkheid voor een nieuwe dimensie in het onderzoek naar ziekte en gezondheid.

Zo zal in het geval van blootstelling aan bijvoorbeeld een verkoudheidsvirus slechts een deel van de besmette mensen daadwerkelijk een verkoudheid doormaken. Uit de visie van de immunoloog is dit gedeelte van de populatie beschermd, omdat zij eerder hetzelfde virus tegenkwamen en zo een tweede besmetting snel afgeweerd kan worden. De biochemicus/geneticus zal de genetische opmaak verantwoordelijk houden voor de efficiënte bestrijding van het virus. De psycholoog noemt de verhoogde vatbaarheid voor het virus vanwege een te grote vermoeidheid en hoge druk. Elk tak in de wetenschap vertegenwoordigt een deel van de waarheid.

Voorbeeld voor zo'n psychoneuroimmunologisch onderzoek is een goed gecontroleerde studie van J. Glaser et al waaruit bleek dat bij verzorgers (familieleden) van Alzheimerpatiënten de wondgenezing vertraagd was. Het immuunsysteem reageerde bij deze groep in verminderde mate op een griepvaccinatie en waren hun immuunfuncties in vitro sterk verlaagd. De chronische stress bleek niet alleen een effect op het immuunsysteem te hebben, maar ging ook gepaard met psychosomatische klachten, zoals vermoeidheid, lusteloosheid, buikklachten, spierpijn en hoofdpijn zonder dat er in de reguliere geneeskunde duidelijke lichamelijke oorzaken te vinden zijn.

In een ander onderzoek is de reactie van het immuunsysteem op emoties onderzocht, door proefpersonen bloot te stellen aan een acute stressor (5 min presentatie voor een grote groep). Voor en na blootstelling aan de stressor werd bloed van de proefpersonen afgenomen. Zo was het mogelijk te bepalen in welke mate de functie van het immuunsysteem veranderde. Uit het onderzoek bleek dat met name de Natural Killer-cellen (NK-cellen) ongeveer verdubbeld waren. Deze specifieke cellen worden in verband gebracht met de afweer van virale antistoffen.

Het perifere zenuwstelsel en het endocriene systeem vormen de anatomische verbinding tussen het brein en het immuunsysteem. Via de neurologische verbindingen kunnen signalen vanuit de hersenen direct aan het immuunsysteem verder worden gegeven. Tevens worden via hormoonsecretie van de hersenen diverse neuro-endocriene organen zoals de bijnier en hypofyse beïnvloed, die op hun beurt via de bloedbaan cellen van het afweersysteem bereiken. Hier zijn receptoren voor stresshormonen en neurotransmitters aanwezig, wat op een prikkelverwerkende capaciteit van de cellen duidt. Er is dus niet mystieks aan het feit dat stress het immuunsysteem beïnvloed, het is een onderdeel van de normale fysiologie.

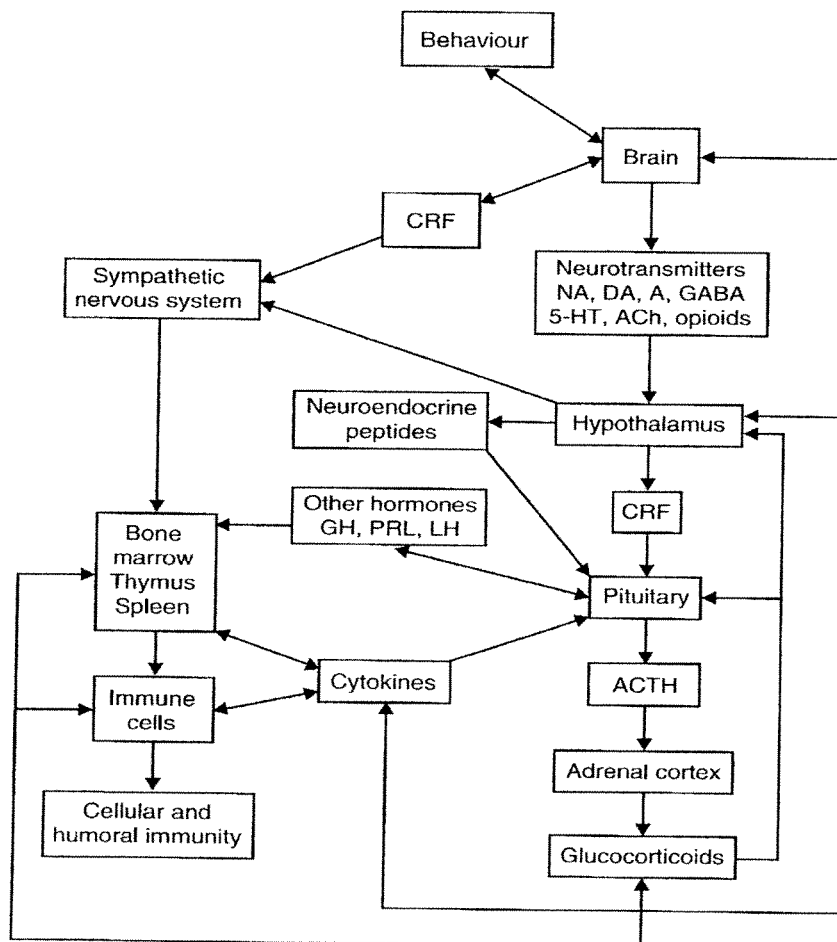
Verder is van groot belang dat de cellen van het immuunsysteem niet alleen prikkels verwerken, maar eveneens in staat zijn zelf ook hormonen en neurotransmitters te maken. Deze 'shared mediators en receptors' zijn de gezamenlijke taal van het hersenen en het immuunsysteem.

Het neuro-endocriene systeem en hiermee gerelateerde systemen kunnen via de boven beschreven verbindingen het immuunsysteem beïnvloeden, met gevolgen voor de ziektegevoeligheid. Stresshormonen zoals steroïden en cytokinen worden o.a. door cellen van het immuunsysteem als ontstekingsmediatoren geproduceerd, wat gedragsveranderingen tot gevolg kan hebben. Bij ontstekingsziekten worden

gedragsmatige veranderingen beschreven ("sickness behavior"), die dus door de ontsteking zelf veroorzaakt worden (R. Dantzer).

### Relevantie voor de casus

Wat is de betekenis van die nieuwe dimensie in vorm van psychoneuroimmunologie voor de osteopathie en deze casestudy? De osteopathische visie van het lichaam als geheel sluit aan bij deze nieuwe ontwikkeling in de wetenschap, met als essentie de interrelatie tussen de verschillende systemen als basis voor het functioneren van het geheel. De in dit veld onderzochte invloed van verschillende soorten van stress geeft nieuwe inzichten in de centrale en perifere prikkelverwerking en de effecten ervan. De osteopathische invalshoek waarvan uit een verminderde mechanische mobiliteit een verminderde functie van het betrokken systeem en omgeving tot gevolg kan hebben, kan nu gerelateerd worden aan een mogelijke veranderingen van bepaalde neurologische en immunologische afferente prikkels en hun overdracht en verwerking binnen feedbacksystemen. Met betrekking tot de casus zou via deze weg een eventuele verklaring voor de individuele klachten van deze patiënt mogelijk worden.



**Hierboven:** schematische overzicht integratie gedrag, neurotransmitters, immuunsysteem en glucocorticoiden. CRF, corticotrophin releasing factor; PRL, prolactin; LH, lutheiserend hormoon, NA, noradrenaline; DA, dopamine; A, adrenaline; GABA, gama aminobuytric acid; 5 HT, serotonine; Ach, acetylcholine; ACTH, adrenocorticotrophinic hormoon  
Bron: Song C. & Leonard B.E., Fundamentals of Psychoneuroimmunology, 2000

## 13. Invloed van stress op het immuunsysteem

Verschillende klinische en experimentele studies hebben aangetoond dat stress een significante invloed op het immuunsysteem kan hebben. Sommige onderzoekers hebben aangetoond dat stress de immunoreactie kan verminderen, andere konden aantonen dat stress de immunoreactie ook kan bevorderen. Deze uitkomst kan verklaard worden door de grote hoeveelheid verschillende factoren die betrokken zijn bij de interactie tussen stress en immuunsysteem. Deze factoren hebben betrekking op de aard van de stressor, de duur en intensiteit, maar ook op leeftijd, geslacht en erfelijke karakteristieken van het individu. Verder hebben verschillende stressoren verschillende invloeden op het autonome zenuwstelsel en de hormoonvrijmaking, die weer op diverse manieren invloed uitoefent op het immuunsysteem.

Stressoren kunnen ingedeeld worden in o.a. externe en interne, psychologische en fysiologische, psychogene en neurogene stressoren, die hier, in verband met hun mogelijke immunologische effecten, meer in het detail beschreven worden.

### 13.1 Externe stressoren en interne stressoren

Omgevingsfactoren zoals lawaai, sterk licht, stank en ontoereikende levensomstandigheden zijn bekend voor de significante reductie van antilichaampjes productie. Neurogene stressoren zoals koud water, restrained stress e.a. verhogen de leukocyten productie maar verlagen lymfocyten en natural killer cel (NK) productie. Psychologische stressoren zoals bijvoorbeeld sociale isolatie, overlijden van een levenspartner en depressie verminderen eveneens T-cel en NK-cel proliferatie en macrofaagactiviteit.

Fysiologische stressoren bijvoorbeeld inspannende zware lichamelijke oefeningen reduceren ook de hoeveelheid CD4+ (T-Helper), CD8+ (T-Killer), NK cel en B cel. Verschillende cytokine spelen een verschillende rol in de respons op stress. Er is een bijvoorbeeld verhoogde productie van IL-1 receptor antagonist (een natuurlijke antistressfactor) aan te treffen. Studies hebben aangetoond dat IL-1 gedragsveranderingen bevordert, die overeen komen met stress, zoals directe CRF vrijmaking door de hypothalamus en suppressie van diverse immuuncellulaire functies. Het immuunsysteem kan door de relatie tussen het immuun-endocrien-neurotransmitter netwerk als sensorisch orgaan van de hersenen gezien worden. De reacties van de hersenen op stressvolle psychische stimuli, inflammatie en infectie zijn kwalitatief gelijkwaardig. Zo kan een abnormaliteit van het immuunsysteem een secundaire respons van het CZS opwekken. Dat is b.v terug te zien in veranderingen in neurotransmitters in de hersenen door verhoogde hoeveelheid CRF, die gelijk staat aan de toediening van IL-1b of endotoxin. Ook veranderingen in de immunofunctie als gevolg van immunisering heeft een verandering van neuronactiviteit van de hypothalamus en anderen hersenregio's tot gevolg.

Interne stressoren zijn onder andere weefsel- en orgaanbeschadigingen, inflammaties en infectieziektes. In deze gevallen worden diverse cytokines vrijgemaakt die, verspreid door circulatie in het lichaam, van invloed zijn op immunoreacties. Aanvullend kan de oxidatieve stress door het vrijkomen van vrije radicalen als gevolg van verschillende ziektes genoemd worden.

Interne stress heeft mogelijk effect op de interactie tussen het CZS en immuunsysteem. Bij patiënten met een ruggenmergbleesure of na een CVA, is de immunorespons aanzienlijk verminderd: NK-celfunctie is verminderd en ACTH concentratie in het plasma

is verhoogd (2 weken na ongeval of aanval), immunocellulair is vermindering tot 60% van T-celfunctie en activatie door IL-2 waargenomen (6 maanden na ongeval of aanval).

### **13.2 Acute en chronische stress**

Acute stress veroorzaakt vaak significante veranderingen in het CZS en endocriene systeem die bij een reactie op chronische stress niet terug te vinden zijn en visa versa. B.v. een acute stressor vermindert de mitogene lymfocyt proliferatie, wat bij een zich herhalende stressor niet het geval is. Immunologische parameters voor, tijdens en na ruimtevluchten lieten zien dat bij korte vluchten een verlaagde immuunreactie optreedt zoals bij acute stressoren. Een langere verblijf had een chronische stressreacties tot gevolg.

Acute en chronische psychologische stress kunnen ook een verschillende invloed op het immuunsysteem uitoefenen. Bij onderzoek met mannelijke vrijwilligers (met en zonder chronisch levensstressfactoren) die bloot gesteld waren aan acute mentale stress was, in vergelijking met de controlegroep, naast een duidelijke verhoging van nor/adrenaline, nor-endorfin, ACTH, cortisol concentraties, ook een selectieve redistributie van NK-cellen in perifere bloed te zien.

Ook al waren beide groepen bijna identiek in de basis m.b.t. psychologische, sympathetische, neuroendocriene en immunitaire aspecten, toch liet de groep met chronische stressfactoren een grotere piek m.b.t. subjectieve stress zien. Daarnaast waren hogere hoeveelheden adrenaline, verlaagde concentratie's  $\beta$ -endorfine en verminderde NK-cel cytotoxiciteit en lysis aanwezig als gevolg van acute psychologische stress. Bij de controlegroep was dat niet het geval.

Het lijkt erop dat individuen die met chronische stress te maken hadden, bij een confrontatie met acute psychologische stressoren een overdreven psychologische respons en piek in sympathomedullaire activiteit i.v.m. de vermindering van de T-cel functie toonden. Chronisch gestresste individuen met verlaagde immuunfuncties kunnen zo vatbaarder zijn voor infectie en ziekte. Deze bevindingen illustreren het belang van het ervaren op vroege leeftijd van een juiste reactie van het immuunsysteem om op gepaste wijze op stresseffect op latere leeftijd te kunnen reageren.

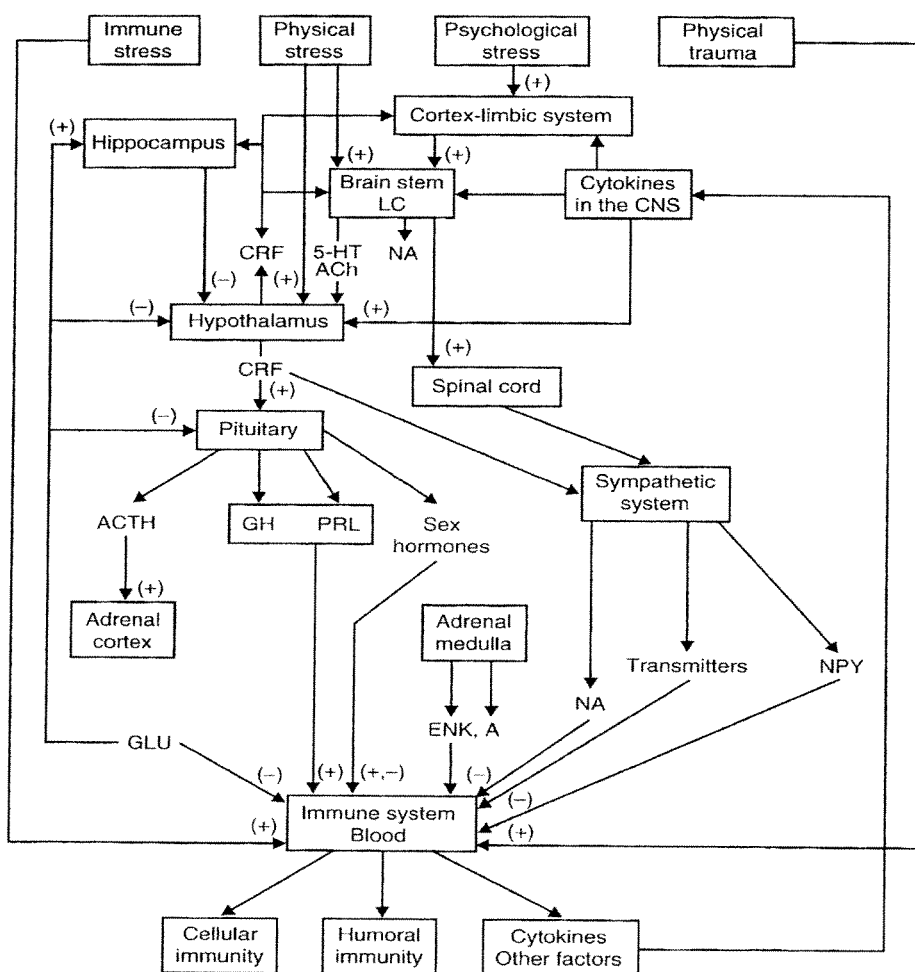
### **13.3 Variabele effecten van stressoren op het immuunsysteem**

De heftigheid, type, timing en controleerbaarheid van verschillende stressoren kunnen verschillende immuunresponsen opwekken. Heftige stress kan de immuunfuncties onderdrukken of verminderen, terwijl matige of meer controleerbare stress een immuunstimulerende werking kan hebben. In het geval dat de milde stress over langere tijd wordt toegepast, verandert deze reactie in een duidelijke vermindering van de immuunrespons. Mensen worden blootgesteld aan diverse stressfactoren en fysische, psychische en immunitaire stress. Veranderingen in gedrag, endocriene en immuunparameters als gevolg van psychogene stress kunnen aangetoond worden, die verschillen van reacties op neurogene stress. Psychologische stressoren kunnen via de cortex en het limbische systeem, fysische stressoren daarentegen via de hersenstam (pijn, temperatuur) invloed uitoefenen.

Stress geïnduceerde veranderingen van immuunactiviteit kunnen ook beïnvloed worden door eerdere blootstelling aan de stressor. Het is waarschijnlijk dat de andere (i.c. grotere, negatieve) reactie op een stressor op een sensibilisering/conditionering terug te voeren is. Het lijkt ook dat de stressor een tijdsafhankelijke effect heeft op de immuunactiviteit, in tegenstelling tot de immunosuppressieve respons op een stressor die het immuunsysteem in loop van de tijd sensibiliseert.

### 13.4 De invloed van het immuunsysteem op het gedrag

Zieke individuen ervaren mogelijk zwakte, algemene malaise, lusteloosheid en problemen met concentratie. Andere voorkomende tekens zijn hypersomnia, anorexia, depressie-achtige klachten en verlies van interesse in alledaagse activiteiten. Deze niet specifieke veranderingen kunnen als resultaat van een verminderde handelingsmogelijkheid gezien worden tijdens bijvoorbeeld een infectie. Recent onderzoek toont aan dat deze veranderingen gevolg zijn van een directe mediatie van het CZS (als consequentie van de infectie). Cytokines worden al toegepast om bijvoorbeeld leukemie, renal cel carcinoom, AIDS, hepatitis, MS en kanker te behandelen. Tijdens deze behandelingen kwamen verschillende neurologische en gedragsveranderingen naar voren. Chronisch behandelen met IFN-a vermindert het verbale geheugen, veroorzaakt depressieve stemmingen, afasie en tijdelijke amnesie. Toediening van INF-b bij behandeling van kanker vermindert psychomotorie. Il-1 toediening induceert koorts, anorexia en stress-achtig beeld met verminderde sociale activiteit en verminderde exploratiedrang.



**Hierboven:** schematisch overzicht interactie van verschillende stress, het centrale zenuwstelsel, endocriene systeem en immuunsysteem: (+) stimulatie; (-) inhibitie; CRF, corticotrophin releasing factor; PRL, prolactin; LH, luteïserend hormoon; NA, noradrenaline; DA, dopamine; A, adrenaline; GABA, gama aminobutyric acid; 5 HT, serotonine; ACh, acetylcholine; ACTH, adrenocorticotrophin hormoon; GH, groeihormoon; NPY, neuropeptide Y; LC, ENK, enkephaline; GLU, glucocorticoïde  
Bron: Song C. & Leonard B.E., Fundamentals of Psychoneuroimmunology, 2000

### **13.5 Viscerale pathologieën en immuunsysteem**

Leverziektes worden vaak in relatie gebracht met storingen van het immuunsysteem, vooral in relatie tot cytokine-productie. In patiënten met alcoholgeïnduceerde leverziekte is de cellulaire afweer aanzienlijk verminderd en activatie van monocyt-macrofaag systeem door verhoogde productie van TNF, IL-1 en IL-6 toegenomen. Verhoging van deze cytokines kan veranderingen in de humorale en cellulaire immuniteit bewerkstelligen. Een verhoging van IL-6 stimuleert de lever tot productie van acute fase-proteïne.

Hart- en longziektes worden in verbinding gebracht met weefselbeschadiging door oxidatieve stress. Vooral myocardiaal infarct met weefselbeschadiging, inflammatie en necrosis laten een significante verhoging van proinflammatorische cytokines en serum acute fase-proteïne. Onderzoek naar myocarditis heeft een belangrijk model opgeleverd voor onderzoek van auto-immunologische mechanisme. Myocarditis is T-cel mediated. De verhoogde hoeveelheid CD4+ en CD4+/CD8+ratio wordt als indicatie van een verhoogde immunitaire activiteit gezien.

#### **Relevantie voor de casus**

Bij de reactie van het immuunsysteem op verschillende soorten speelt ook het CZS een belangrijke rol. De bidirectionale invloed wordt in eerdere hoofdstukken beschreven. Samengevat kan gesteld worden dat een stressor de cortex, het limbische systeem en andere hersencentra, als ook cellen van het immuunsysteem stimuleert om hormonen, neurotransmitter en cytokines vrij te maken. Deze neurotransmitters activeren de hypothalamus welke hormonen, neurotransmitters en neuropeptide vrijmaakt, die op hun beurt de endocriese secretie van de hypofyse stimuleert. Zo wordt een relatie gevormd tussen variabele stressoren, de reacties van het immuunsysteem en besturingssystemen van de homeostase.

In de osteopathische visie is het lichaam door zijn zelfgenezend vermogen altijd op zoek naar gezondheid. Is volledige herstel niet mogelijk dan probeert het lichaam te compenseren. In verloop van tijd kan het door eerder beschreven interacties tot veranderingen in feedbackmechanismen komen. Zo is het mogelijk dat de verminderde herstelmogelijkheid van de viscerale structuren, resulterend in o.a. klachten in de regio van de trochantor major, gevolgen zijn van veranderingen in eerder genoemde interacties.

## 14. Mogelijke verklaringsmodellen met betrekking tot de casus

Het lichaam als geheel en haar structuur/mobiliteit/functie zijn grondslagen waarop het osteopatische concept rust. De basis voor verwerking van veranderingen in het lichaam is het **bindweefsel**. Door zijn verbindend karakter op micro- (cytoskelet, Gag's, collageen, elastine etc.) en macro-niveau (ligamenten, fascies etc.) en zijn rol bij de homeostase, vormt het bindweefsel de basis voor alle fysiologische interacties. Een goed voorbeeld van de functie van het bindweefsel is de delimitatie tijdens de embryonale fase op plekken waar de mesoderm ontbreekt. Alleen als de homeostase gewaarborgt is kunnen de cellen van bijvoorbeeld neurale en viscerale structuren hun functie voltooien. Door zijn rol in het bijhouden van de homeostase, vormt het bindweefsel ook het Basisbioregulatiesysteem – BBRS (Lamers) genoemd. Elke stressor veroorzaakt een specifieke afweerreactie in het BBRS (R. Muts). Veranderingen in het bindweefsel, zoals eventuele verhoogde of verlaagde PH, veranderende temperatuur etc., kunnen invloed uitoefenen op de celfunctie van het parenchym. Mobiliteitsveranderingen als gevolg van trauma of mechanische irritatie kunnen eveneens een invloed uitoefende factor zijn (bijvoorbeeld litteken-vorming of vorming van adhesies). Voor de osteopaat drukt zich functie in mobiliteit uit. Het doel van de behandeling is het verbeteren van de mobiliteit van de aangedane structuur (dirigerende osteopathische disfunctie) en zijn omgeving, zodat deze zijn functie zo goed mogelijk kan hervatten. Dit is alleen mogelijk als de metabole interactie ter hoogte van het bindweefsel voldoende mogelijk is. Men kan dus zeggen het doel van de osteopathische behandeling is het bevorderen van de homeostase. Met betrekking tot de casus kan gezegd worden dat verstoringen van het BBRS als gevolg van stress of trauma, uitgaande van de alom aanwezigheid van het bindweefsel, symptomen elders in het lichaam kunnen veroorzaken. Ieder patiënt past zich conform zijn uniciteit (qua o.a. ziekteverleden) in zijn compensatie op een niet meer compenseerbare stressor op individuele manier aan.

In de geschreven hoofdstukken worden door het bindweefsel gesteunde en verzorgde structuren en systemen beschreven. Deze systemen zijn in hun functie afhankelijk van hun omgeving. Dit houdt de afferente input voor het toepassen van eventuele correcties in. Het doel van zulke bijsturing is het creëren van omstandigheden voor het behoud van de homeostase. Een door trauma of stress veranderde afferente informatie zou veranderde reacties van de betrokkenen feedbackmechanismen tot gevolg kunnen hebben.

De **embryologische** spiraalvormige ontwikkeling van de extremiteiten vanuit de romp tonen de relatie tussen centrale en perifere structuren. De extremiteitenknop bestaande uit, door epiblast omgeven, mesodermaal weefsel vormt de basis voor de aanleg van latere botstructuren, spierpezen en fascien van de toekomstige extremiteiten. Zenuwtakken dringen de extremiteitknoppen binnen en groeien via 'toegestane' wegen in de knop. Omdat zij in meer condens mesenchym niet kunnen doordringen moeten zij 'toegestane' wegen binnen het bindweefsel volgen. Net zoals tijdens de embryologische ontwikkeling zijn de perifere structuren zoals de extremiteiten altijd afhankelijk van hun centrale relaties en verzorging. De belangrijkste **vasculaire** aspecten bij deze casus zijn o.a. de a./v. iliaca interna/externa met hun aftakkingen zoals a.femoralis, aa.circumflexa femoris lat/med. Belangrijke neurologische structuren die hun origine in de embryonale ontwikkeling vinden, worden hieronder beschreven.



De door het bindweefsel gevormde **mechanische** relaties tussen de tractus digestivus en de klachten in de regio van de trochanter major kunnen als volgt beschreven worden: via meso's, fascie's en ligamenten wordt de tractus digestivus met de achterwand, het peritoneum pariëtale posterior met zijn bijbehorend bindweefsel verbonden. Via de continu fasciale verbinding van deze ophangingsystemen en de achterwand bestaande uit onder ander fascie transversum, fascie v. Gerota en Zuckerkandl, mm. abdominus obliquus en transversus, mm. quadratus lumborum, mm. psoas, zou zich de verhoogde spanning verder kunnen vertalen naar structuren van het kleine bekken. De mm. obturatorii, mm. piriformis kunnen naast andere fasciale structuren en de sacrotuberale en sacrospinale ligamenten een verbinding vormen met de adductoren- en hamstringgroep. In de literatuur (D. Coolman) wordt de myofasciale relatie van een functionele driehoek tussen de lumbale wervel L3 en de coxofemorale articulaties beschreven. Veranderingen in myofasciale spanningen zullen via deze weg hun uitwerking kunnen hebben op structuren in hun omgeving (bijvoorbeeld zenuwen, venen,...) en zo de klachten van de patiënt veroorzaken.

De **neurologische** relaties m.b.t. deze casus laten zich als volgt beschrijven. In de ophangingsystemen van de abdominale viscera bevinden zich receptoren, die via afferenten, verhoogde spanning aan centrale besturingssystemen doorgeven. De overdracht van afferente informatie over bijvoorbeeld veranderde tensie of spanning vindt in synapsen op ruggenmergniveau plaats, waar zich schakelingen tussen viscerafferenten en somatoafferenten bevinden. Viscerale prikkels kunnen op deze weg als somatische informatie geïnterpreteerd worden. Klachten vanuit viscera kunnen zich zo in het pariëtale systeem manifesteren - referred pain (Cranenburg).

Sensible zenuwen lopen vanuit het ruggemerg langs structuren van de abdominale achterwand naar de periferie. De neurologische verzorging voor de linker trochanter regio en de heup wordt waargenomen door de n. femoralis (L1-L4), de n. cutaneus femoris lateralis (L3, L4), de n. obturatorius (L2-L4), en de n. quadratus femoris. Op deze wervelniveaus zou een viscerosomatische overdracht plaats kunnen vinden.

Er bestaat eveneens een **neuro-vasculair** aspect in relatie tot verhoogde spanningen in de ophangingsystemen: Uit literatuuronderzoek blijkt door verhoogde spanningen van structuren waarin zenuwen lopen, dat het tot een vermindering van de vasculaire verzorging van de betreffende zenuwen kan komen. Zo zijn vermoedelijk venen in deze onder verhoogde druk staande regio's, de eerste 'slachtoffers'. De verminderde compensatiemogelijkheid kan zowel mechanische als ook chemische gevolgen hebben. De afvoer van zuurstofarm bloed door de verhoogde spanning kan verminderd plaats vinden, met als gevolg de verminderde 'Wash-Out' van afvalstoffen uit de cellen en veranderde chemische concentratie van het interstitium.. Als gevolg van deze stase kan een prikkeling van  $\alpha$ - en  $\beta$ -receptoren optreden, die chemoreactief zijn en zo chemische veranderingen in het interstitium als mogelijke pijnprikkel verder geven. Vermoedelijk kan een verbetering van de mobiliteit ter hoogte van de viscera de spanningskrachten op de achterwand van de buikholte verminderen. Hierdoor kan een betere of normale functie van de verschillende anatomische structuren (vasculair, neurologisch) tot stand komen. Gevolg hiervan zijn mogelijk verminderde pijnklachten van de patiënt.

Naast deze boven beschreven verklaringsmodellen voor de relatie tussen de gevonden en behandelde disfuncties en de klachten van de patiënt, was het voor mij de vraag of de stress na aanleiding van het auto-ongeval van invloed had kunnen zijn op het

zelfgenezend vermogen van de patiënt. Uit bestudering van literatuur betreffend de **psychoneuroimmunologie** kwam naar voren, dat verschillende soorten van stressoren een inhiberend en een stimulerende invloed op het immuunsysteem kunnen hebben. Psychologische, fysiologische en somatische veranderingen kunnen zo een stressor vormen. Via adaptatie van feedbacksystemen kan een veranderde aansturing vanuit centrale structuren plaats vinden. Gevolg hiervan kan een veranderde functie (bijvoorbeeld een verlaagde prikkelrempel) zijn. In de casus van patiënt K. kan het betekenen dat de acute stress als gevolg van klachten na aanleiding van het auto-ongeval, in een vorm van milde, maar chronische stress is veranderd. Deze matige vorm van stress kan van mechanische, psychologische (trauma) of andere aard zijn. Ook combinaties van verschillende stressoren zijn denkbaar. Er bestaat de mogelijkheid dat uiteindelijk deze milde stress op den duur verantwoordelijk was voor veranderingen of verstoring in de aansturing van het enterisch zenuwstelsel. De neuro-endocriene relatie tussen het enterische en centrale zenuwstelsel, die op de basis van feedbacksystemen functioneert, ondersteunt deze veronderstelling. Het ziekteverloop van de patiënt in de laatste 10 jaren wijst erop dat het genezingsproces zodanig veranderde, dat zich zowel pariëtale als ook psychologische klachten voordeden.

De na de osteopathische behandeling verbeterde mobiliteit en mogelijke verbeterde compensatiemogelijkheid van de tractus digestivus zou een beter genezingsproces kunnen verklaren.

In deze casus komt naar voren hoe onder meer de vasculaire verbindingen, de bijdrage van het vegetatieve zenuwstelsel en de fasciale continuïteit samenwerken; het lichaam functioneert als een geheel.

## 15. Conclusie

In deze casestudy wordt getracht osteopathische verklaringen te geven voor de verminderde klachten na het behandelen van bij patiënt K. gevonden osteopathische disfuncties.

Na bestudering van literatuur met betrekking tot de verschillende relaties van de mobiliteitsvermindering van viscerale organen en de klachten van de patiënt kan gezegd worden, dat de aanwezige klachten vele oorzaken kunnen hebben. Gesteld kan worden dat het bindweefsel een centrale positie inneemt met betrekking tot steun, metabole activiteit en afweer.

Mogelijke verklaringen met betrekking tot deze casus op het gebied van mobiliteit, neurale of vasculaire verzorging en embryologische ontwikkeling, worden als deel van deze casestudy gepresenteerd. De relatie van de tractus digestivus met zijn enterisch zenuwstelsel naar centraal zenuwstelsel in verband met het endocriene systeem en de invloed vanuit de periferie op het immuunsysteem, worden in deze casus beschreven. Ook de invloed en mogelijke effecten van diverse soorten stress op het immuunsysteem worden beschreven.

Met een kritische kijk op de voorliggende feiten en verklaringen kan op dit moment, op grond van eerder beschreven relaties, geen definitieve verklaring voor klachtenvermindering van de patiënt worden gegeven. Aangezien er meerdere verklaringenmodellen mogelijk zijn, bestaat eveneens de mogelijkheid dat voor mij onbekende factoren een belangrijke rol in de genezing van patiënt K. gespeeld hebben.

De verbetering van de klachten na de plaatsgevonden osteopathische behandelingen spreken uiteraard voor een effectieve invloed van de plaatsgevonden osteopathische behandeling. Hieruit kan geconcludeerd worden dat osteopathische behandelingen waarschijnlijk een gunstige rol gespeeld hebben in het genezingsproces van de patiënt.

In de loop van het werk aan deze casestudy is duidelijk geworden dat in de oorspronkelijke vraagstelling voorgestelde relaties alleen een kleine onderdeel zijn binnen het gehele disfunctiemechanisme. Ook zijn de conclusies betreffende de oorzaak en verklaringen voor de effectiviteit van de behandeling afhankelijk van de "bril" van de onderzoeker/behandelaar, die de kijk/visie bepaald. Hieruit volgt dat men zich dus niet kan beperken tot slechts één aspect van de osteopathie.

Bovenstaande verklaring van het effect van de behandeling betreft de patiënt K. , zoals deze zich presenteerde als op zich zelf staande individu met specifieke voorgeschiedenis en de op haar situatie van toepassing zijnde onderzoekuitslagen. Het trekken van algemene conclusies op basis van conclusies betreffende deze patiënt is niet van toepassing.

## **Bibliografie**

Bernards J.A. & Bouwman L.N.  
Fysiologie van de mens  
Bohn, Stafleu, VanLoghum, Houten 1994

Besedovsky H.O. & del Rey A.  
Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines  
Springer, Heidelberg 2004

Blechsmidt E.  
Vom Embryo zum Ei  
Rowohlt, Hamburg 1970

Bouchet A., Couilleret J.  
Anatomie  
Simep, Paris 1993

Bueno L.  
Neuroimmune alterations of ENS functioning  
Departement of Pharmacology, Toulouse 2000

Cranenburg B.  
Schema's fysiologie  
De Tijdstroom, Lochem 1980

Drews U.  
Taschenbuch der Embryologie  
Thieme, Stuttgart 1993

De Morree J.J.  
Dynamiek van het menselijk Bindweefsel  
Bohn, Stafleu, VanLoghum, Houten 1993

Ellis H., Logan B. Dixon A.  
Human sectional Anatomie  
Butterworth-Heinemann, London 2001

Geyer S.  
Psychological symptoms and body image in patients after surgery  
Pubmed, 2006

Gerschon M.D.  
The second brain  
Harper Collins, New York 1998

Girardin M.  
Fysiologie/Histologie/Cytologie  
College Sutherland, Amsterdam 1995

Haines D.E.  
Fundamental Neuroscience  
Churchill Livingstone, Mississippi 2003

Heijnen C.J.  
De betekenis van psychoneuroimmunologie  
Fac. Geneeskunde v/d Universteit Utrecht, 1998

Helsmoortel J.  
Lehrbuch der visceralen Osteopathie  
Thieme, Stuttgart 2002

Hoffbrand A.V. & Pettit J.E.  
Essential Haematology  
Blackwell Oxford 1995

Holst M.C. et al  
Vagal preganglionair projection to the ENS  
Dep. of Psychological Sciences, West Lafayette 1997

Höppner J.P  
Embriologie  
College Sutherland, Amsterdam 1996

Junqueira L.C. et al  
Functionele Histologie  
Bunge, Utrecht, 2003

Kahle W. et al  
Atlas van de anatomie - Zenuwstelsel en zintuigen  
Bosch & Keuning, Baarn 1999

Kahle W. et al  
Atlas van de anatomie – Inwendige organen  
Bosch & Keuning, Baarn 1999

Kolster B.C. & Voll M.M.  
Anatomie  
Verlag Dr. Kolster, Marburg 2003

Lamers H.  
Neuraaltherapie en het basisbioregulatiesysteem  
Ankh-Hermes, Deventer 1988

Lee R.P.  
Interface Mechanisms of Spirit in Osteopathy  
Stillness Press, Portland 2005

MacDermott R.P.  
Alterations of mucosal immune systeem in IBD  
L. Hitchcock Medical Center, Burlington 1996

- Magoun, H.I.  
Osteopathy in the cranial field  
The Journal Printing Company, Kirksville 1976
- Matsunaga T. et al  
Evolutionary relationship of the Thymus and GALT  
Blackwell Science Ltd. , Umea 2001
- Moore K.L.  
Clinical oriented anatomie  
Satas, Bruxelles 1993
- Muts R.K.  
Thesis Bindweefsl en het Basisbioregulatiesysteem  
Antwerpen 1993
- Nathan P.  
The Nervous System  
Oxford University Press, Oxford 1988
- Niess J.H. & Monnikes H.  
Review on the influence of stress on immune mediators, neuropeptides and hormones  
with relevance for imflammatory bowel disease
- Paoletti S.  
Fascien  
Urban & Fischer, München 2001
- Porcelli P.  
Psychological abnormalities in patients with irritable bowel syndrome  
Psychosomatic Unit De Bellis Hospital, Castellana Grotte 2004
- Pruimboom L. et al  
Chronische pijn als consequentie van een functionele darmstoornis  
Van Nature, 2006
- Sadler T.W.  
Langman's medische embryologie  
Bohn, Stafleu, VanLoghum, Houten 1998
- Song C. & Leonard B.E.  
Fundamentals of Psychoneuroimmunology  
J. Wiley & Sons, Chichester 2000
- Spahn T.W. et al  
Modulating the intestinal immune systeem  
Uni. Dep.of Medicine, Münster 2003
- Staines N. et al  
Immunologisches Grundwissen  
Spectrum, Heidelberg 1999

Still A.T.  
Osteopathy, research & practice  
Eastland Press, Seattle 1992

Straub R. H. et al  
The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation  
University of Regensburg, Regensburg 2006

Sutherland W.G.  
Teachings in the Science of Osteopathy  
Sutherland Cranial Teaching Foudation, Hartwood 1990

Weigent D.A. & Blalock J.E.  
Association between the neuroendocrine and immune systems  
Dep. of Immunology, Umea 2005

Williams & Warwick  
Gray's Anatomy  
Churchill Livingstone, London New York 2000

Zachariae R.  
Mind and Immunity  
Munksgaard, Rosinante 1996

## **Bijlage: Neuro-endocriene-immunologische relaties**

Naast centrale lymfoïde organen kunnen ook perifere lymfocyten en andere leukocyten verschillende typen van hormonen produceren. De regulatie van deze hormonen vindt met name plaats door hypothalamus-regulatoren en hypofyse-hormonen. B.v. het thyroïdstimulerende hormoon (TSH), vrijgemaakt door de hypofyse, loopt synchroon met de TSH synthese door leukocyten. Deze synthese kan door toediening van T3 en T4 geblokkeerd worden. Dus perifere cellen van het immuunsysteem hebben net zo als de hypofyse de mogelijkheid om op releasing factors van de hypothalamus te reageren. Deze respons kan via een negatieve feedbackloop bijgestuurd worden. Een specifieke reactie is afhankelijk van het type hormoon dat vrijkomt in response tot verschillende soorten immuunstimulatie. B.v. ACTH en  $\alpha$ -endorphin (maar niet  $\beta$ -endorphin) inhiberen in vitro antilichaampjes-productie, in tegenstelling tot  $\beta$ -endorphin (maar niet  $\alpha$ -endorphin) die de mitose van lymfocyten verhoogd. De mechanisme voor deze differentiatie ligt waarschijnlijk in de activatie van verschillende leukocyttypes of verschillende enzymen binnen in de cel. Zo'n verschillende verwerking binnen het immuunsysteem kan unieke immuunmodulatorische consequenties hebben.

Verschillende types hormoonreceptoren zijn op cellen van het immuunsysteem terug te vinden. Via deze weg wordt een modulerende invloed op deze cellen uitgeoefend. Cytokinereceptoren zijn op cellen van het endocriene systeem teruggevonden. Zo kan er invloed op de activatie van het endocriene systeem uitgeoefend worden. Verder kunnen leukocyten tijdens normale en inflammatoire condities verschillende hormonen produceren, terwijl endocriene cellen ook in staat zijn om onder soortgelijke omstandigheden cytokine te produceren. Hormonen en cytokine kunnen als de gezamenlijke taal tussen het endocriene en het immuunsysteem gezien worden.

Neuroendocriene mediators en hun receptoren zijn in weefsel en op cellen van het immuunsysteem terug te vinden. ACTH, corticotrophin releasing factor (CRF), groeihormoon (GH), thyrotrophin releasing hormoon (TRH), prolactine (PRL) e.a. zijn ook o.a. in de thymus terug te vinden.

Onder deze hormonen blijkt vooral CRF de sleutel in de neuroendocriene-immuunmodulatie tijdens inflammatie en stress.

### **CRF**

CRF wordt een bijzonder belangrijke rol in het immuunrespons toegewezen. CRF heeft een duaal effect door op de hersenen en het sympathische zenuwstelsel te werken. Verhoogde concentraties veroorzaken duidelijke vermindering van de immunofunctie, vergelijkbaar met de invloed van overmatig stress en depressie.

CRF moduleert via een centrale en een perifere weg de immunofunctie's. In het CZS wordt CRF in de neuronen van de hypothalamus en hypofyse geproduceerd.

Systematische centrale administratie van CRF reduceert hoeveelheden en activiteit van NK-cellen en IgG-productie bij immunisatie. Het is dus o.a. verantwoordelijk voor immunosuppressie.

In de periferie wordt CRF door de milt, verschillende immuncellen zoals T-cellen en macrofagen, en locaties van acute en chronische inflammatie geproduceerd. Het werkt als auto/paracriene proinflammatoire mediator. De perifere invloed van CRF loopt via CRF-receptoren van monocyten/macrofagen en T-helper lymfocyten en stimuleert de migratie van deze cellen. Via cAMP activatie worden monocyten/macrofagen



gestimuleerd om o.a. IL-1 en ACTH vrij te maken, welke bij de bijnieren een verhoogde productie van glucocorticoiden bewerkstelligen.

Veel van de effecten worden centraal beïnvloed, en in een later stadium indirect door het hersen-hypothalamus-sympathisch zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnier as gemoduleerd. Ook andere hormonen hebben een immuunmodulerende functie. Tot deze behoren corticosteroïde, gonadotroop hormoon, groeihormoon, prolactine e.a..

### **Integratiemechanismes van CRF en het immuunsysteem**

1. Acute en chronische stress stimuleert de cortex en het limbische systeem in de vrijmaking van NA, dopamine (DA), serotonine (5-HT), acetylcholine (Ach) en andere neurotransmitters. De activiteit van neuronen van de hersenen voor de release van CRF, die op zijn beurt weer de release van catecholamines van de paraventriculaire nuclei (PVN) van de hypothalamus in gang zetten, wordt eveneens bevorderd. Deze innervatie blijkt een belangrijke rol te spelen in de controle van het ritmische patroon van de hypothalamus/hypofyse/bijnier as tijdens stressrespons en secretie. Vermindering van catecholaminergisch innervatie ter hoogte van PVN vermindert de secretie van CRF en andere perifere hormonen.
2. CRF zorgt verhoogde ACTH concentraties van de hypofyse met verhoogde bijnierproductie van glucocorticoiden (die de immuunfunctie verminderen). Er zijn CRF-receptoren op verschillende leukocyten en de bijnier gevonden. CRF vanuit het CZS kan via de bloedsomloop direct invloed uitoefenen op de immunitaire cel- en endocrienfunctie.
3. Daarnaast beïnvloeden de door PVN geproduceerde NA en CRF de activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Onderzoek heeft uitgewezen dat stress maagzweren, atrofie van thymus en milt, en een verhoging van catecholamines en plasma-cortisol tot gevolg kan hebben.
4. Stress induceert CRF-synthese wat het zoals Na, serotonine, Ach en A in de bloedsomloop met receptoren van immuuncellen interacteert.

Immunitaire of interne stress (infectie en inflammatie), auto-immuundisfuncties en fysisch trauma stimuleren direct het immuunsysteem. Deze informatie wordt via verschillende cytokine verder gegeven (zoals boven beschreven). Cytokines kunnen op verschillende manier invloed uitoefenen op het neurotransmitter-metabolisme en de hormoonsecretie, die op hun beurt de respons van het CZS en de endocriene systeem verandert.

Auto-immuunziektes en immuundeficiëntie hebben een hechte relatie met corticosteroïden. Onvoldoende productie of afwezigheid van reactiemogelijkheid (desensibiliteit) kunnen autoimmuunziektes bevorderen. Aan de andere kant wordt het immunosuppressieve en anti-inflammatoire effect van glucocorticoiden als fysiologische feedbackloop aan de immuun- en inflammatierespons gezien. Overmatige productie van deze hormonen kan de normale immuunrespons onderdrukken. De exogene corticosteroïd-toediening kan tot het afsterven van thymocyten en de thymus leiden. Door hypersecretie van bovengenoemde stoffen wordt de functie van lymfocyten, granulocyten geïnhibeerd, door bijvoorbeeld reductie van de proliferatie en fagocytosis.

## **Bijlage neurotransmitters en cytokines**

### **Neurotransmitters**

#### **Serotonin (5-HT)**

Is een neurohumorale stof die immuunfuncties via de centrale serotonergische verbindingen moduleert. Het wordt met een inhiberende invloed op de immuunrespons in verbinding gebracht.

In vitro-studies hebben aangetoond dat 5-HT de cytotoxiciteit van natuurlijke killer-cellen (NK), lymfocytoproliferatie en antilichaampjes-productie vermindert. Reductie van de T-celactivatie is het gevolg van verlaagde serotoninegehalten. Onderzoek toont de rol van 5-HT bij de macrofagenfunctie voor T-celactivatie aan. Er is bewijs dat menselijke T-lymfocyten en monocyten eveneens 5-HT secreteren na stimulatie door bijvoorbeeld interferon ( $\text{INF}$ )- $\gamma$ . Ook zijn er complexe relaties tussen de verschillende serotonine-receptoren (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) en de immuunfuncties aangetoond.

Een tekort van serotonine kan bepaalde vormen van depressies laten ontstaan.

De aanwezigheid en productie van serotonine in de enterische plexussen kon in recente onderzoeken aangetoond worden (Gerschon).

#### **Catecholamine**

is de verzamelnaam voor de sympathische neurotransmitters nor/adrenaline (NA/A), dopamine (DA) en producten van de bij nier. Deze worden actief geproduceerd door lymfocyten en kunnen fungeren als auto- en paracrine regulatoren van de lymfocyt-activiteit door inductie van apoptose. Zij oefenen een sterk inhiberend effect uit op de proliferatie van lymfocyten en cytokine-productie. Bij onderzoek met dosisafhankelijke testen met DA op lymfocyten, induceert DA apoptose, wat voor een deel het suppressieve effect op lymfocyten verklaart. Onderzoekresultaten tonen ook aan dat catecholamines verantwoordelijk zijn voor de veranderde immuunfuncties na fases van acute stress.

#### **Dopamine (DA)**

is een catecholamine die als weefselhormoon en neurotransmitter in het CZS werkt (Coelho). Naast de DA-opname in beenmerg, milt en lymfeknopen, zijn er in menselijke perifere lymfocyten diverse DA-receptoren gevonden. De aanwezigheid van verschillende DA-receptoren op immuunorganen (zoals thymus) of in circulerende bloedcellen, steunen de hypothese dat dopamine een rol speelt in de controle van de immuunfunctie.

Het centrale dopaminerge-systeem blijkt een groot aantal invloeden op het immuunsysteem uit te oefenen. Deze conclusie is gebaseerd op veranderingen in het immuunsysteem bij patiënten met neurologische ziektes zoals Parkinson. De onttrekking van DA in het gebied van de striata onderdrukt de release van tumor necrosis factor (TNF) van macrofagen en stimuleert tumorgroei.

#### **Noradrenaline (NA) en Adrenaline (A)**

In het sympathische zenuwstelsel oefenen NA en A een onderdrukkend effect vooral in het immuunsysteem uit, in tegenstelling tot het centrale zenuwstelsel waar NA een immuunbevorderend effect heeft. NA- en A-toediening heeft een verhoogd aantal van NK-cellen, een reductie van CD3<sup>+</sup> en CD4<sup>+</sup> cellen (T-Helper cellen) en een verhoogde CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (T-Helper/T-Killer cellen) verhouding tot gevolg.

#### **Acetylcholine (ACh)**

De thymus heeft naast cholinerge receptoren, en heeft een door acetylcholinesterase beïnvloede activiteit. De hypothese dat een ACh – lymfocyt interactie kan plaatsvinden wordt gesteund door de aanwezigheid van een rijke innervatie door parasymphatische

zenuwvezels in immuunitaire organen. In de hersenen speelt ACh een immunoinhibitoire rol. Inhibitie van ACh-synthese in het CZS veroorzaakt een verhoging van de humorale immuunrespons. Het effect van ACh kan door atropine (een muscarine antagonist) geblokkeerd worden, maar niet door nicotine-antagonisten (para/sympathische invloed).

#### **Opioïde**

Opoïde-receptoren zijn op granulocyten, monotypen, lymfocyten en terminale complementcomplexen geïdentificeerd. Opoïde veroorzaken vooral een verhoogde lymfocytenproliferatie, verhoogde NK-celcytotoxiciteit en cytokinesecretie. Het zijn dynamische signaalmoleculen binnen het immuunsysteem en actieve regulatoren van het immuunsysteem.

#### **Cytokines**

Interleukine-1 (IL-1) is de meest bestudeerde cytokine met betrekking tot de hersenen-immuunsysteem-communicatie. Zo veroorzaakt perifeer toegediende IL-1 o.a. veranderingen in het neurotransmitter metabolisme in de hypothalamus en hypocampus. Hier wordt de verhouding tussen neurotransmitters en hun antagonisten veranderd. Deze veranderingen worden door IL-1 antagonisten of IL-1 receptor-antagonisten geblokkeerd. Tijdens inflammaties reduceert IL-1 de T3, T4 en TSH concentraties in het plasma door inhiberend op cAMP productie van thyroidcellen in te werken en door stimulering van de synthese van somato-statine. Andere belangrijke cytokine, TNF en interferon (IFN) hebben een soortgelijk effect op de hypothalamus-hypofyse-thyroid as (HPT as). Vermindering van de reproductieve functie van immuuncellen staat vaak in relatie tot infectie en inflammaties. Dus kunnen deze cytokines in verband worden gebracht met een verminderde afweer.

Perifere en centrale cytokines oefenen invloed uit op neurotransmitters en de neuromodulatie. De mechanismen waarbij cytokines modulerend op neurotransmissie ingrijpen zijn o.a. de activatie van cAMP, proteïn kinase C, vrijmaking van arachidonzuur, verandering in de Ca<sup>2+</sup> en K<sup>+</sup> flux.

Cytokines hebben grote invloed op interacties ter hoogte van de hypothalamus-hypofyse-adrenal (HPA) as, de hypothalamus-hypofyse-thyroid (HPT) as en de hypothalamus-hypofyse-gonadeale (HPG) as.

Zo verhoogt intracerebroventriculaire IL-1 administratie, door op het CZS ter hoogte van de HPA as in te werken, ACTH-productie. Gevolg hiervan is ook de verhoogde prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) concentratie ter hoogte van de hypothalamus. Cytokines stimuleren niet alleen de hypothalamus, maar ook de hypofyse en de bijniere om ACTH en glucocorticoïde vrij te maken. Glucocorticoïde oefenen een negatieve feedback op de HPA as uit en inhiberen leukocyten bij de productie van cytokines voor cytokine-feedback.

## **Samenvatting**

### Hoofdstukken 1. t/m 3.:

Hier is de inhoudsopgave, de vraagstellingen met betrekking tot de casus en de ziektegeschiedenis van de patiënt en de plaatsgevonden osteopathische onderzoeken en behandelingen te vinden.

### Hoofdstuk 4. Embryologie:

Aan hand van de embryologische ontwikkeling van structuren (bijvoorbeeld neurologisch, vasculair,..) wordt de interrelatie van deze structuren met het bindweefsel besproken. Deze reciproke afhankelijkheid is de basis voor het behoud van de homeostase en dus de functie.

### Hoofdstuk 5. Peritoneum :

De zowel mechanische (mobiliteit) als ook immunologische (o.a. productie van peritoneale vloeistof) betekenis van het peritoneum wordt hier beschreven. Door zijn mechanische relaties, zijn steunend bindweefsel en innervatie, wordt de overdracht van informatie (bijvoorbeeld veranderde tensie of tonus van viscerale organen) naar gerelateerde structuren mogelijk.

### Hoofdstukken 6. De tractus gastrointestinalis en 7. viscerale organen en stress/trauma:

Hier worden de anatomische opbouw, vasculaire, neurologische relaties en de reactie van viscerale organen op stress/trauma beschreven. De bidirectionele informatiesnelweg tussen centrale structuren zoals de hypothalamus, hypofyse en de periferie (bijvoorbeeld viscerale organen) vormt een belangrijk feedbackmechanisme voor het aan-, en bijsturen van processen van het behoud van de homeostase.

### Hoofdstuk 8. Het vegetatieve zenuwstelsel t/m 11. Neurotransmitters en Cytokines:

Hier wordt getracht een beschrijving te geven van systemen en overdrachtsstoffen die betrokken zijn bij de instandhouding van de homeostase en afweer. Overdracht van afferente informatie, verwerking van deze informatie en de efferente respons vinden via deze feedbacksystemen plaats. Veranderingen in de overdracht als gevolg van een stressor kan op ieder niveau plaatsvinden, met gevolg dat het efferente antwoord aangepast wordt.

### Hoofdstuk 12. Psychoneuroimmunologie:

Hier wordt een korte beschrijving van deze nieuwe tak in de wetenschap gegeven. De verwerking van diverse stressoren en hun uitwerking op de immuunrespons en het gedrag staan in het middelpunt van deze wetenschap. Ook wordt een link gelegd met de individuele weerstand van elk mens.

### Hoofdstuk 13. Invloed van stress:

In dit hoofdstuk wordt op verschillende soorten van stress en hun variabele effecten op gedrag en het immuunsysteem ingegaan.

### Hoofdstuk 14. Mogelijke verklaringsmodellen:

Eerder besproken systemen en invloeden worden gerelateerd aan de casus van patiënt K..

### Hoofdstuk 15. Conclusie met betrekking tot deze casus.