

Nieuws uit de wetenschap: de neurovasculaire eenheid

door Jeroen De Block DO-MRO

Inleiding

De eerste tekenen dat er een grens moest bestaan tussen de vascularisatie van het lichaam en de hersenen werd in een experiment in 1885 gevonden door Paul Ehrlich, een Duits chemicus en arts. Hij noemde het de Blut-Hirn-Schranke, ofwel de bloed-hersenbarrière (BBB).

Veel later, met behulp van een elektronenmicroscop die 5000 keer sterker was dan die van Paul Ehrlich, kon men effectief deze grens lokaliseren. Momenteel is er grote interesse uit de medische hoek voor de samenhang tussen de hersencapillairen, neuronen en astrocyten. Deze dynamische eenheid wordt nu de functionele neurovasculaire eenheid genoemd.¹

Dit artikel beschrijft een korte geschiedenis van de BBB, de cytologisch-histologische eigenschappen en functies, de mogelijke samenhang met het recent ontdekte glymfatische systeem en de osteopathische relevantie voor de praktijk.

Geschiedenis

In 1885 deed de Duitse chemicus en arts Paul Ehrlich een experiment. Hij injecteerde een kleurstof in muizen en stelde vast dat het hele organisme kleurde, behalve het centrale zenuwstelsel. Eén van zijn studenten injecteerde de kleurstof direct in de hersenen, waarop de hersenen kleurden, maar de andere organen niet. De studenten dachten dat er een grens moest bestaan tussen de hersenen en de rest van het lichaam. De BBB was geboren.

Fysiologische studies in de jaren 50, 60 en 70 deden het beeld van een ondoordringbare barrière veranderen. Elektronenmicroscopiestudies in 1967 en 1969 bewezen dat de BBB zich ter hoogte van de zonula occludens (ook wel: tight junctions) bevond.² In de jaren zeventig en daarna kreeg men steeds meer inzicht in het reguleren van transportsystemen voor ionen, glucose, aminozuren, enz.

In de jaren tachtig werd aangetoond dat de astrocyten de BBB induceren, maar waarschijnlijk ook in stand houden.³

Het laatste decennium is het aantal onderzoeken geëxplodeerd. Dit komt mede door de grotere aandacht voor de pathogenese van talloze hersenziekten en de toenemende interesse van de farmacie om de BBB te 'kraken', met als doel werkzame stoffen in de hersenen te krijgen.

Momenteel zijn de elektronenmicroscopen vele malen sterker dan vroeger en kunnen wetenschappers steeds meer in vivo zien hoe de BBB of de neurovasculaire eenheid werkt.

Cytologie

De neurovasculaire eenheid bestaat uit endotheelcellen van hersencapillairen, astrocyten en neuronen (zie figuur 1). Pericyten zoals microglia schijnen ook een rol te spelen in dit complexe systeem. De structuur van de cel en de celorganellen weerspiegelen hun functie.

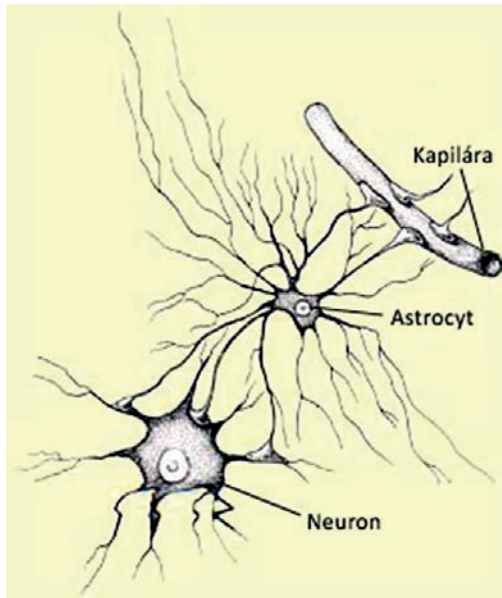
- Endotheelcellen: in het centrale zenuwstelsel hebben de capillairen geen fenestraties tussen de verschillende endotheelcellen, zoals elders in het lichaam. De cellen worden hier als het ware tegen elkaar aan geplakt door zonula occludens^a en de membraan wordt zo impermeabel voor vloeistof en opgeloste stoffen (zie figuur 2). Zo controleert en reguleert dit systeem alles wat erdoor mag. Uitzonderingen zijn stoffen die lipofiel zijn, zoals alcohol, vitamine ADEK, cocaïne. Zij kunnen vrij door de BBB omdat ze niet tegengehouden worden door de fosfolipiden in de celmembraan. Dit betekent dat deze stoffen potentieel neurotoxisch zijn.
- Astrocyten: zijn cellen afkomstig van de neurale buis. Het zijn relatief grote cellen met uitlopers eindigend met een soort voetje, de podocyten. Het cytoskelet in de podocyten is goed ontwikkeld met veel actine en microtubuli voor transport. Ze maken aan de ene kant contact met de bloedcapillairen, en aan de andere kant met de cellichamen van de neuronen. De functie van de astrocyt is dus onder andere het transport tussen deze twee structuren. Een tweede functie is dat het astrocyten-podocytcomplex prikkels geeft voor de vorming van zonula occludens tussen endotheelcellen. Met andere woorden: astrocyten induceren de vorming van de neurovasculaire eenheid.
- Neuronen: vertegenwoordigen slechts 10% van de cellen in onze hersenen.⁶ Ze zijn echter wel de meest sensibele cellen in ons lijf. Het elektrochemisch micro-evenwicht in de extracellulaire matrix van de neuronen is dus van groot belang voor hun functie. Dit wordt onder andere bewaakt door astrocyten en microglia.

a. De zonula occludens is een intercellulaire structuur die adhesie geeft tussen epitheelcellen en zo de celmembranen impermeabel maakt voor vloeibare stoffen.

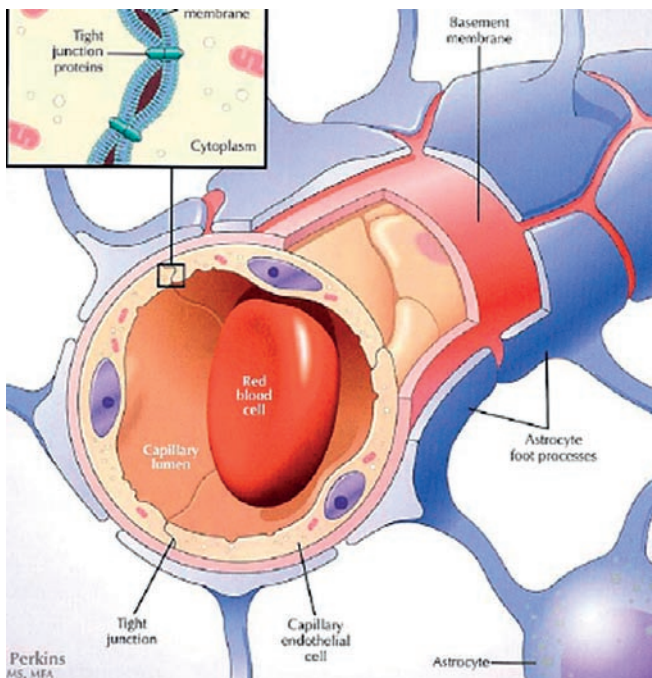
Maar er komt steeds meer bewijs dat ze ook een rol spelen bij verschillende celfuncties.⁴ Recente biochemische studies laten onder andere een belangrijke rol zien van eiwitten van de zonula occludens (zoals occludine en claudine) bij de polariteit van de celmembraan.⁵

- Microglia: van oorsprong mesodermale cellen. Hun functie is bescherming van het interne milieu. Dit zijn een soort macrofagen maar dan in het centrale zenuwstelsel. Ze patrouilleren het hele centrale zenuwstelsel en zijn dus constant in beweging.^{7,8}

Ze worden eerder geactiveerd dan de astrocyten, maar reeds geactiveerde astrocyten kunnen op afstand ook microglia activeren en inhiberen.⁹



Figuur 1 Neurovasculaire eenheid met astrocyt met podocyten, neuron en endotheelcel (Bron: www.poranenimozku.cz).



Figuur 2 Zonula occludens tussen de endotheelcellen van de neurovasculaire eenheid (Bron: www.studyblue.com).

Functies en symptomen

Alle bloedcapillairen van het centrale zenuwstelsel zijn omsloten door de podocyten van de astrocyten en met behulp van de zonula occludens onderhouden ze een stabiel intern milieu, dat van belang is voor het uitvoeren van de neuronale functies. Er is echter een aantal plaatsen zonder een neurovasculaire eenheid:

- Hypofyse
- Epifyse
- Hypothalamus

Dat betekent dat deze structuren direct metabole informatie ontvangen vanuit de rest van het lichaam. Het belang van optimaal functionerende ontgiftingsystemen in ons lijf, zowel op micro- als op macroniveau, wordt hierdoor duidelijk.

Functies:¹⁰

- Hypofyse: is het hormonale uitvoeringsorgaan van de hypothalamus. Het bestaat uit twee delen, de neuro- en adeno-hypofyse. De neurohypofyse is een structuur van de hypothalamus, en de adeno-hypofyse is een klier die uit het epitheel van het monddak groeit, uit het zakje van Rathke.
- Epifyse: van belang bij circadiaanse ritmes. Produceert o.a. melatonine voor slaap-waakritme.
- Hypothalamus: neuro-endocrien regelcentrum voor ademhaling, bloedsomloop, lichaamstemperatuur, voedsel- en vochtopname, enz.

Aangezien er geen grens aanwezig is tussen het bloed en de cellen van bovengenoemde klieren, is er een directe metabole informatiestroom. Bij een niet optimale ontgiftiging zouden deze klieren mogelijk in de problemen kunnen komen, zonder dat er in het begin een pathologie aanwezig is (subklinisch). Hieronder een aantal mogelijke symptomen.

- Epifyse: problemen met bioritme en slapen.
- Hypofyse en hypothalamus: problemen met het neurohormonale systeem zoals verminderde vruchtbaarheid, menstruele klachten, stemmingsstoornissen, warmteaanvallen, enz.

Een ander belangrijk gegeven is dat hoge concentraties van glucose in het bloed de zonula occludens kapotmaken (hyperosmotisch effect). Het gevolg is dat het centrale zenuwstelsel direct contact maakt met het bloed en de aanwezige katabolieten. De astrocyten induceren daarna opnieuw de vorming van de zonula occludens en de neurovasculaire eenheid.

Het glymfatische systeem

Het glymfatische systeem is het vorig jaar in beeld gebrachte wash-out systeem van de hersenen. Dit is een mogelijk verklaringmechanisme voor de manier waarop het centrale zenuwstelsel zijn katabolieten opruimt, bij gebrek aan lymfevaten.

Volgens de wetenschappers spelen de astrocyten een rol in het faciliteren van dit systeem. De podocyten van de astrocyten die de arteriën omwikkelen bevatten een waterkanaal dat mede verantwoordelijk lijkt te zijn voor de sturing van de vloeistof-

stroom.¹¹ De astrocyten hebben de belangrijke functie dat ze de zonula occludens tussen de cellen van de neurovasculaire eenheid induceren.

Het glymfatische systeem en de neurovasculaire eenheid werken dus mogelijk functioneel samen. De astrocyten induceren de zonula occludens, die de neurovasculaire eenheid vormen om de micro-omgeving van het centrale zenuwstelsel stabiel te houden, en ze zorgen voor de wash-out via het glymfatische systeem.

Aangezien er geen lymfevaten zijn in het centrale zenuwstelsel vervullen de microglia een belangrijke rol bij de immunrespons. Ze variëren van vorm en positie en bewegen door de extracellulaire matrix om het zenuwstelsel te surveilleren. Ze zorgen vervolgens via een ontstekingsreactie voor het herstellen van de balans.

De communicatie en wisselwerking met de astrocyten zou een belangrijke rol kunnen spelen bij het in stand houden van de neurovasculaire eenheid.

Osteopathische relevantie

Kennis over de structuur en functie van de neurovasculaire eenheid kan ons een ondersteuning geven in de dagelijkse praktijk.

Het belang van een optimale wash-out lokaal en ontgiftiging via systemen zoals nieren, lever-gal, darm en longen spelen een rol in het bewaken van het interne milieu. Subklinisch kan een aantal symptomen optreden die wijzen op een mogelijke neurohormonale disbalans als gevolg van een verminderde ontgiftiging en wash-out. Het metabole systeem en perifere aandoeningen hebben waarschijnlijk ook een invloed op de neurovasculaire eenheid. Een experimentele studie bij obese, niet-diabetische adolescenten met metabool syndroom liet lagere testwaarden zien bij aritmische, spellings-, concentratie- en mentale flexibi-liteitsvaardigheden, in vergelijking met een groep zonder metabool syndroom.¹² Metabool syndroom kenmerkt zich onder andere door een verhoogd bloedglucosegehalte, waardoor de neurovasculaire eenheid kapot kan gaan.

De symptomatiek waarmee de patiënt zich presenteert (slaapstoornissen, concentratieproblemen, hoofdpijn, menstruatieklasten, stemmingswisselingen, enz.), en het lichamelijk onderzoek geven ons de handvatten om een adequate diagnose en behandelplan uit te stippelen. Een verminderde glymfatische drainage van de hersenen zou een voelbaar verhoogde spanning kunnen geven in de craniale dura mater. Disfuncties van het bindweefsel rond ontgiftingsorganen zoals de nieren, de darm en lever, wijzen mogelijk op een verminderde functie waardoor er een verhoogde metabole belasting van hypofyse, hypothalamus en epifyse kan ontstaan.

De samenhang van de neurovasculaire eenheid met het glymfatische systeem van de hersenen, alsook het belang van het ontbreken van dit systeem op andere plaatsen (hypofyse, epifyse, hypothalamus), geeft duidelijkheid waarom sommige klachten kunnen ontstaan. Een verhoogd bloedglucosegehalte maakt de neurovasculaire eenheid kapot, waardoor de cortex blootgesteld wordt aan de katabolieten uit het bloed. Hierdoor wordt het glymfatische systeem meer belast en kunnen er mogelijk ontstekingsreacties optreden door het activeren van de microglia.

Bovengenoemde fysiologische gegevens kunnen ons een theoretische ondersteuning geven in de mogelijke verklaringsmo-dellen die we gebruiken.

Correspondentie Redactie

E-mail redactie@osteopathie.nl

Literatuur

1. Messing with the Blood-Brain Barrier may be the key to treating a host of diseases. *Scientific American* 2013 June;308(6).
2. Berislav V, Zlokovic. The Blood-Brain Barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):178-201.
3. Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987 Jan 15-21;325(6101):253-7.
4. Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *American journal of physiology* 2004 Jun; 286(6):C1213-28.
5. Shin K, Fogg VC, Margolis B. Tight junctions and cell polarity. *Annual review of cell and developmental biology* 2006;22:207-35.
6. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E.. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience* januari 2006 Jan;7(1):41-53.
7. Hughes V. Microglia:the constant gardeners. *Nature* 2012 May 30;485(7400):570-2.
8. Cronk JC, Kipnis J. Microglia, the brain's busy bees. *F1000Prime Rep*. 2013 Dec 3;5:53. eCollection 2013.
9. Liu W, Tang Y, Feng J. Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system. *Life Sciences* August 2011;89(5-6):141-146. Epub 2011 Jun 13.
10. Trepel M. *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer Verlag, 2004.
11. Iliff JJ et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine* 2012 Aug 15;4(147):147ra111.
12. Yau PL et al. Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics* 2012 Sept 1; 130(4):856-864.