

TOPTOPIC

Een verenigd zenuwstelsel: het aangepaste verhaal van de liquor cerebrospinalis-stroom



Patrick van Dun

Een studie met betrekking tot de stroom van liquor cerebrospinalis en die onlangs werd gepubliceerd in *Science Advances* maakt van het zenuwstelsel weer een geheel.¹ Ze sluit mooi aan bij het artikel waar we jullie in de vorige uitgave over berichten, namelijk dit van Broggin et al. over de lange-golfbewegingen van vasomotie die de perfusie van de cortex moduleren.²

In de introductie lezen we dat het liquor cerebrospinalis (LCS)-stromingssysteem in essentie cruciaal is voor het handhaven van de homeostase in het zenuwweefsel. Buiten het ventrikelsysteem is de LCS fysiek opgesloten in de subarachnoïdale ruimte (SAR) van de hersenen en het ruggenmerg, een ruimte die ontstaat tussen de twee binnenste hersenvliezen: de pia mater en de arachnoïda. De buitenste meningeale laag, de dura mater, bevat veneuze sinussen en lymfvezels, die functioneren als een uitredeplaats en immuunbewaking van LCS. Perifere zenuwen hebben vergelijkbare meerslagige bindweefselcompartimenten die grenzen aan de meningen van het centrale zenuwstelsel (CZS) bij de perifere wortelaanhechtingszones (WAZ). Het epineurium (vergelijkbaar met de dura) bundelt meerdere zenuwfasciculi, die elk worden omsloten door het perineurium (vergelijkbaar met de arachnoïda). Deze afgesloten ruimte bevat het endoneurium, een losse bindweefselruimte gevuld

met een vloeistof die qua samenstelling lijkt op LCS. Het endoneurium bevat gebundelde axonen in een met vloeistof gevulde ruimte die een ideale omgeving voor zenuwfunctie creëert. De oorsprong van endoneurale vloeistof (ENV) is echter omstreden. Eerdere kleurstofonderzoeken identificeerden accumulatie van kleurstoffen in de subarachnoïdale hoek, een "cul de sac" gevormd door hersenvliezen van het CZS, waar perifere zenuwen uit het CZS komen. Deze onderzoeken hielpen bij het vaststellen van patronen van LCS-stroming en sommige onderzoeken suggereerden dat de stroming zich kan uitstrekken tot in het perifere zenuwstelsel (PZS), maar veranderde niet de algehele conclusie van LCS-beperking tot het centrale zenuwstelsel.

De onderzoekers van deze studie¹ traceerden de LCS-stroom van de productieplaatsen in het CZS naar de perifere zenuwen in levende muizen. Ze infuseerden gouden nanopartikels in de laterale ventrikels en toonden de goudafgifte aan distale perifere zenuwen aan, inclusief in het axoplasma van distale ischiasneuronen. Elektronenmicroscopie bevestigde de afgifte van nanogoud van de laterale ventrikels naar het axoplasma van distale perifere zenuwen. Deze resultaten ondersteunen een aaneengesloten en continu LCS-stroomsysteem van het CZS naar de distale uiteinden van perifere zenuwen, een functie die waarschijnlijk integraal is in het ondersteunen van perifere zenuwen door levering van voedingsstoffen en verwijdering van afvalstoffen.

De heersende opvatting dat de LCS-stroom beperkt was binnen het CZS werd

vastgesteld door verschillende vitale kleurstofstudies met *tracers* van verschillende grootte, die niet konden worden verbeterd voor een meer gevoelige detectie. Deze onderzoeken vormden de basis voor het huidige dogma, dat inherent is aan de naam LCS, dat de LCS-stroom en -functie beperkt tot de grenzen van het hersen- en het ruggenmergsvlies zonder wezenlijke bijdrage aan het onderhoud en de functie van het PZS. Het zenuwstelsel werd dus van oudsher onderverdeeld in afzonderlijke centrale en perifere componenten. Het huidige onderzoek toont echter de onderlinge verbondenheid van het zenuwstelsel aan door de continuïteit van de LCS-stroom van het CZS naar de perifere zenuwen en suggereert een belangrijke rol voor LCS in het onderhoud van het PZS. De aanwezigheid van nanogoud in het endoneurium identificeert de endoneurale ruimte als de plaats waar de liquor van het CZS naar het PZS stroomt.

Hoewel de precieze manier van perifeer nanogoudtransport nog moet worden bepaald, is het waarschijnlijk dat perifere LCS-stroming wordt aangedreven door zowel convectieve als pulsatiele vloeistofstroming, een model dat wordt weerspiegeld door wat bekend is over centrale LCS-stroming. De hydrostatische gradiënt van het CZS naar het PZS drijft waarschijnlijk de convectieve vloeistofstroom van de SAR van het CZS naar het endoneurium langs perifere zenuwen aan. Het endoneurium kan dus functioneel



analoog zijn van de SAR van het CZS bij het ondersteunen van de LCS-stroom door perifere zenuwen. Daarnaast kan de nabijheid van perifere zenuwen tot bloedvaten helpen bij de stroming van LCS langs perifere zenuwen.

De aanwezigheid van een aaneengesloten LCS stroomroute vanuit het CZS langs perifere zenuwen heeft verstrekkende gevolgen voor de gezondheid van perifere zenuwen en neuropathologieën. Een verenigd LCS stroomsysteem dat het hele zenuwstelsel omvat, stelt LCS in staat om consistent te functioneren bij het leveren van voedingsstoffen, het verwijderen van afvalstoffen en het bieden van fysieke demping voor alle neurale weefsels. Gezien de lage druk van het LCS in het neurale systeem, zouden kleine veranderingen in de productie of stroming van LCS in het CZS grote gevolgen hebben voor de gezondheid van perifere zenuwen.

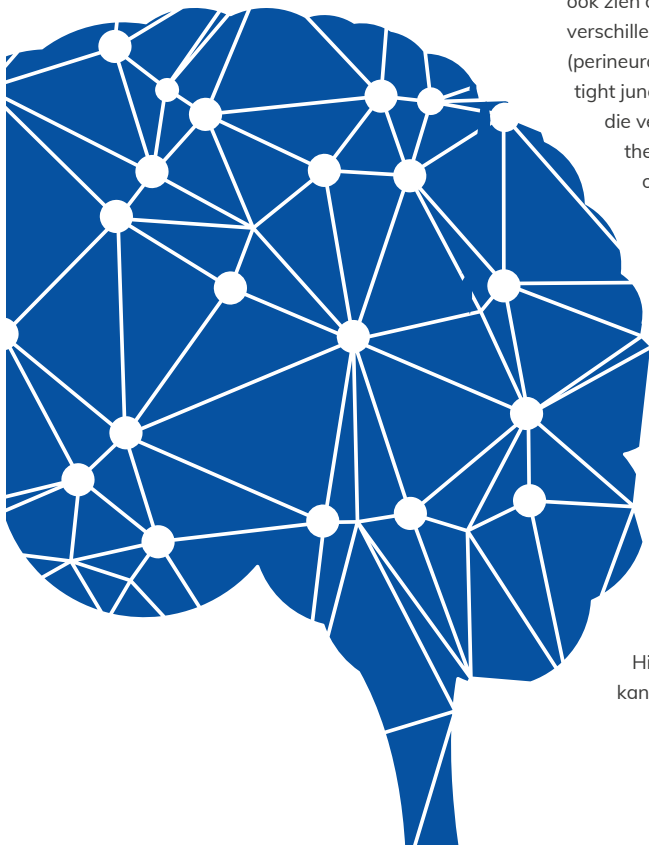
De identificatie van centrale invloed van LCS op het PZS en meer specifiek op perifere axonen duidt op een onderlinge verbondenheid van het zenuwstelsel die voorheen niet geïdentificeerd was. De auteurs besluiten dat deze ontdekking een revolutie zou kunnen teweegbrengen

in de manier waarop we zenuwaandoeningen bekijken en behandelen.

Dit staaltje van *wholistic anatomy* is een bevestiging van de hypothesen die Max Girardin en ikzelf bijna 20 jaar geleden publiceerden in een artikel in IJOM.³ In onze discussie hadden we het namelijk over een holistische anatomo-fysiologische interpretatie van de embryologische ontwikkeling van de spinale meninges. Onze embryo-histologische observatiestudie samen met de toen voorhanden literatuur lieten ons toe om de osteopathische visie van een cranio-sacrale eenheid in vraag te stellen en ze bij te stellen naar een cranio-vertebro-sacrale entiteit die haar continuïteit krijgt ter hoogte van het foramen intervertebrale in de periferie. Hierbij vervolgen de drie cerebrospinale meninges van het centrale zenuwstelsel hun weg langs de perifere zenuwen, als epineurium, perineurium en endoneurium. Het LCS dat subarachnoïdaal door het centrale zenuwstelsel stroomt, stroomt distaal door de perifere zenuwen in de endoneurale ruimte (d.w.z. subperineuraal), waar het geleidelijk wordt gereabsorbeerd door het lymfestelsel. De hersenventrikels, de cerebrale en spinale subarachnoïdale ruimte vormen samen met de endoneurale ruimte een liquorroimte waar het LCS stroomt. Histologisch kunnen we ook zien dat het perineurium bestaat uit verschillende lagen epitheelachtige cellen (perineurale cellen), bijeengehouden door tight junctions, die een structuur vormen die vergelijkbaar is met het neurothelium van de arachnoïdea en ook een vloeistof-bloedbarrière ("liquid-blood barrier") vormen.

Ik hoop dat de auteurs van het artikel betreffende de osteopathische denkfout van het anatomisch *possibilisme* de twee voornoemde studies eens zouden consulteren.⁴ Ze zijn exemplarisch voor een hele resem aan anatomo-fysiologische (her)ontdekkingen die ons klinisch denken en handelen kunnen sturen. Volgens Hidalgo, MacMillan en Thomson kan het anatomisch *possibilisme*

gebruikt worden om uitgebreide osteopathische diagnostische verklaringen en kaders voor klinische beoordeling en behandeling te construeren, en kan het ertoe leiden dat de osteopathische beroepsgroep tijd, energie en intellectueel kapitaal verspilt en daardoor kansen mist om meer plausibele, ethische en persoonsgerichte benaderingen van patiëntenzorg te ontwikkelen. Het is mijn overtuiging dat dit gevaar bestaat wanneer bepaalde rationele denkprocessen in de opbouw van een hypothese en de correcte methodologische uitwerking van zulke studies niet worden gerespecteerd. Anderzijds, wanneer men gedurende decennia, zoals dit hier het geval is, steeds verder weet te bouwen om een bepaalde anatomo-fysiologische hypothese/vraag met vergaande klinische implicaties uit te werken tot een vrij robuust verhaal, dient men er minstens de nodige aandacht aan te besteden en meer genuanceerd te communiceren. Want, zoals in dit verhaal: "*it is indeed all connected, and that's why it matters!*"



1. Ligocki AP, Vinson AV, Yachnis AT, Dunn WA Jr, Smith DE, Scott EA, Alvarez-Castanon JV, Baez Montalvo DE, Frisone OG, Brown GAJ, Pessa JE, Scott EW. Cerebrospinal fluid flow extends to peripheral nerves further unifying the nervous system. *Sci Adv*. 2024 Sep 6;10(36):eadn3259. doi: 10.1126/sciadv.adn3259. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39231237; PMCID: PMC11373606.

2. Patrick van Dun. Bloedstroom maakt golven over het oppervlak van muizenhersen: een link met het PRM/CRI? *About Osteopathy*, 2024; 3: 36-37.

3. van Dun P.L.S, Girardin M (2006). Embryological study of the spinal dura and its attachment into the vertebral canal, *International Journal of Osteopathic Medicine*, 9 (3): 85-93.

4. Diego F. Hidalgo, Andrew MacMillan, Oliver P. Thomson. 'It's all connected, so it all matters' - the fallacy of osteopathic anatomical possibilism. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 2024, 100718, ISSN 1746-0689, doi.org/10.1016/j.ijosm.2024.100718.