

INHOUDSOPGAVE via

Via <https://www.routledge.com/Reversibility-of-Chronic-Degenerative-Disease-and-Hypersensitivity-Volume-1-Regulating-Mechanisms-of-Chemical-Sensitivity/Rea-Patel/p/book/9781032918341>

INHOUD-LIJST

	<u>Hfd-2 / Hfd-3 / Hfd-4</u>	
	<u>Voorwoord</u>	014
	<u>Dankbetuiging</u>	016
	<u>Algemeen perspectief</u>	018
	<u>Over de auteurs</u>	020
DEEL – I	<u>De fysiologische basis van homeostase</u>	022
1-1	<u>Inleiding</u>	022
1-2	<u>Overzicht van de dynamiek van het binnendringen en het lot van schadelijke prikkels</u>	024
1-2-1	<u>De aard van de stimulerende prikkel</u>	025
1-2-2	<u>De aard van de homeostatische reactie van het lichaam</u>	027
1-2-3	<u>De aard van informatie-inname en -distributie</u>	028
1-2-4	<u>Automatisme van het lichaam — Energie</u>	029
1-2-5	<u>De klinische tekenen en symptomen na chronische binnenkomst van schadelijke prikkels</u>	030
1-3	<u>Het communicatiesysteem van het lichaam - het grondregulatiesysteem</u>	031
1-3-1	<u>Anatomische categorieën die in communicatie worden gebruikt voor het reguleren van het</u>	033

	<u>homeostatische mechanisme</u>	
1-3-2	<u>Huid en slijmvliezen</u>	033
1-3-2-1	<u>Bindweefselmatrix</u>	033
1-3-2-1-1	<u>Mechanisch ondersteuningssysteem (ondersteuningsstructuur)</u>	033
1-3-2-2	<u>Eigenschappen van het communicatiesysteem</u>	034
1-3-2-3	<u>Bindweefsel en elektromagnetische energie</u>	046
1-3-2-3-1	<u>Moleculaire zeef</u>	050
1-3-2-3-2	<u>Latente reactie op vrije radicalen</u>	053
1-3-3	<u>Vasculaire functie - homeostase</u>	069
1-3-3-1	<u>Diffusie</u>	069
1-3-3-2	<u>Vasculaire zeef</u>	070
1-3-3-3	<u>Microcirculatie</u>	073
1-3-3-4	<u>Vasculaire tonus</u>	076
1-3-3-5	<u>Lymfevaten</u>	077
1-3-4	<u>Intravasculaire inhoud</u>	083
1-3-4-1	<u>Cellen</u>	088
1-3-4-2	<u>Plasma-eiwitten</u>	103
1-3-4-3	<u>Plasma-lipiden</u>	105
1-3-4-4	<u>Neurologische aspecten van homeostase</u>	106
1-4	<u>Binnenkomst van verontreinigende stoffen en de homeostatische reactie van het lichaam op en het lot van de schadelijke prikkels</u>	106
1-4-1	<u>Totale milieubelasting</u>	106
1-4-2	<u>Totale lichaamsbelasting</u>	119
1-4-3	<u>De lokale receptoren</u>	120

1-4-3-1	<u>Lokale homeostatische reacties en informatie-ontvangst</u>	120
1-4-3-2	<u>Matrixreceptor</u>	124
1-4-4	<u>Aanpassingsreacties</u>	128
1-4-4-1	<u>Lokale cel- en matrixreacties voor de aanpassingsreactie</u>	128
1-4-4-2	<u>Regionale homeostatische aanpassing</u>	131
1-4-4-3	<u>Centrale homeostatische aanpassing</u>	133
1-4-4-4	<u>Principes en feiten over aanpassingsreacties</u>	138
1-4-5	<u>Verdedigingssysteem</u>	153
1-4-5-1	<u>Redoxsysteemlatentie</u>	153
1-4-5-2	<u>Het vroege afweermechanisme</u>	154
1-4-5-3	<u>Weefselreactie op lokale toegang (initieel subinflammatoir)</u>	156
1-4-5-4	<u>Immuunrespons</u>	158
1-4-5-5	<u>Niet-immuun detoxificatie in relatie tot homeostase en het afweermechanisme</u>	160
1-4-6	<u>Reparatiemechanisme - genezing</u>	164
1-4-6-1	<u>De niet-specifieke mesenchymreactie</u>	165
1-4-6-2	<u>Snelheid van enzym- en voedingstekort</u>	176
1-5	<u>Homeostatische disfunctie die leidt tot een verstoorde homeostatische respons</u>	177
1-5-1	<u>Periodieke respons</u>	177
1-5-2	<u>Aperiodieke respons</u>	179
1-6	<u>De specifieke mechanismen van ontsteking en functie van neutrofielen en macrofagen</u>	180

1-6-1	<u>Pro-inflammatoire cytokinen</u>	186
1-6-2	<u>Interleukine-6</u>	186
1-7	<u>Neurologisch systeem Verbinding met het bindweefsel Matrix en ontsteking</u>	187
1-8	<u>Samenvatting</u>	188
	Referenties – niet opgenomen	188
Hfd.-2	VERSTERKINGSSYSTEMEN: NEUROLOGISCH, IMMUN EN ENDOCRINE	
2-1	<u>Inleiding tot het zenuwstelsel</u>	206
2-1-1	<u>Lineaire en bifasische effecten van schadelijke stimuli</u>	208
2-2	<u>Ingang-receptoren#236-hoofdstuk-2-3-5</u>	209
2-3	<u>Autonoom zenuwstelsel</u>	211
2-3-1	<u>Anatomie en fysiologie van het perifere autonome zenuwstelsel</u>	211
2-3-2	<u>Centrale verbinding van het autonome zenuwstelsel met de hypothalamus</u>	219
2-3-3	<u>Reflexbanen</u>	223
2-3-4	<u>Disfunctie van het autonome zenuwstelsel</u>	226
2-3-4-1	<u>Denervatie Overgevoeligheid</u>	233
2-3-5	<u>Wet van denervatie</u>	236
2-3-6	<u>Denervatie en spondylose: neuropathische pijn</u>	240
2-3-7	<u>Neuraal gemedieerde hypotensie en tachycardie</u>	241
2-3-8	<u>Neuromusculaire hypotensie en chronische vermoeidheid</u>	244

2-3-9	<u>Reflex Sympathische dystrofie (causalgie)</u>	248
2-4	<u>Schade door verontreinigende stoffen aan het oog</u>	249
2-5	<u>Schade door verontreinigende stoffen aan het zenuwstelsel van het oog</u>	249
2-6	<u>Hersenzenuwen</u>	249
2-7	<u>Autonome zenuwen</u>	256
2-8	<u>Neurogene vasculaire reacties op verontreinigende stimuli</u>	258
2-9	<u>Pathogenese van neuro-immunologische mediators (neuropeptide-triggering door schadelijke stimuli)</u>	264
2-10	<u>Het acupunctuur-energiestroomsysteem (AES)</u>	272
2-11	<u>NAET</u>	281
2-12	<u>Vrijwillig centraal Zenuwstelsel</u>	281
2-13	<u>Schadelijke schade aan de bloed-hersenbarrière</u>	281
2-14	<u>Schadelijke schade na penetratie van de bloed-hersenbarrière</u>	285
2-14-1	<u>Unike Biochemie</u>	287
2-15	<u>Algemene principes van neuronale fysiologie</u>	292
2-16	<u>Principes van respons na toxische blootstelling</u>	299
2-17	<u>Omkeerbaarheid versus onomkeerbaarheid van celschade na blootstelling aan verontreinigende stoffen</u>	299
2-18	<u>Mechanisme van acute schade aan het centrale zenuwstelsel</u>	300
2-19	<u>Neurologische effecten van toxische chemicaliën</u>	307
2-20	<u>Gevestigde ziekte met naam ??</u>	309

2-21	<u>Toxische neuropathie</u>	309
2-22	<u>Samenvatting</u>	338
	Referenties	338
Hfd.-3	<u>Immuunsysteem</u>	358
3-1	<u>Inleiding</u>	258
3-2	<u>Eigenschappen van binnendringende schadelijke excitanten</u>	358
3-2-1	<u>Stamcellen</u>	359
3-3	<u>Lymfeklieren, lymfeorganen en het lymfestelsel</u>	363
3-3-1	<u>Ontwikkeling van lymfatische kanalen en lymfocyten</u>	363
3-4	<u>Regionalisatie van de immuunrespons door lymfeweefselknopen en -kanalen na binnendringing in het slijmvlies</u>	365
3-4-1	<u>Mucosa-geassocieerd lymfoïde weefsel (MALT); Nasaal geassocieerd lymfoïde weefsel (NALT); Bronchiaal geassocieerd lymfoïde Weefsel (BALT); Darmgeassocieerd lymfoïde weefsel (GALT)</u>	
3-5	<u>Neuro-immuunregulatie</u>	371
3-6	<u>De klinische implicaties van voedsel- en chemische gevoeligheid in relatie tot het autonome zenuwstelsel en het immuunsysteem</u>	372
3-7	<u>Immunititeit</u>	374
3-7-1	<u>Aangeboren immunititeit</u>	374
3-7-2	<u>Overgang naar aangeboren en humorale immunititeit bij pasgeborenen en zuigelingen</u>	376

3-7-3	<u>Verworven immuniteit</u>	378
3-8	<u>Lymfocyten</u>	381
3-8-1	<u>De T-lymfocyten</u>	383
3-8-2	<u>Algemene intrinsieke mechanismen</u>	385
3-9	<u>B-lymfocyten</u>	389
3-10	<u>Aanvang van antilichamen</u>	393
3-10-1	<u>Klassen van antilichamen</u>	395
3-10-2	<u>Ontstekingseffecten</u>	397
3-10-3	<u>Klinische regulatie van het immuunsysteem</u>	398
3-10-4	<u>De celcyclus</u>	410
3-10-5	<u>Abnormale celcyclusprogressie bij patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS)</u>	413
3-10-6	<u>Celcyclus en kanker</u>	414
3-10-7	<u>Auto-immuniteit</u>	416
3-11	<u>Falen van het tolerantiemechanisme Veroorzaakt auto-immuunziekten</u>	416
3-12	<u>Autogene lymfocytische factor (ALF)</u>	417
3-13	<u>Celdood</u>	417
3-14	<u>Allergie en overgevoeligheid</u>	422
3-15	<u>Veroudering en het immuunsysteem</u>	423
3-16	<u>Samenvatting</u>	427
	Referenties	
Hfd.-4	<u>INLEIDING TOT HET ENDOCRIENE SYSTEEM</u>	440
4-1	<u>Geïntegreerde fysiologie</u>	440

4-2	<u>Hypofyse</u>	449
4-2-1	<u>Verontreinigende effecten op het zenuwstelsel van de hypofyse</u>	450
4-2-1-1	<u>Verontreinigende effecten op de fysiologie van de hypofyse</u>	450
4-2-2	<u>Groeihormoon</u>	454
4-3	<u>Pijnappelklier</u>	455
4-4	<u>Neuro-endocrien systeem (paraganglia, paraneuron)</u>	457
4-4-1	<u>Neuro-endocrien fenotype</u>	458
4-4-2	<u>Biosynthetisch profiel</u>	460
4-4-2-1	<u>Secretoire korrels</u>	461
4-4-3	<u>Specialisatie van neuro-endocriene cellen</u>	461
4-4-4	<u>Topografie van neuro-endocriene celsubgroepen</u>	463
4-4-5	<u>Branchiomere groep</u>	463
4-4-6	<u>Intravagale neuro-endocriene cellen</u>	465
4-4-7	<u>Visceraal-autonome paraganglioncellen</u>	465
4-4-8	<u>Genito-urinaire paraganglioncellen</u>	466
4-4-9	<u>Paragangliomen</u>	467
4-4-10	<u>Klinische manifestaties van neuro-endocriene stimulatie</u>	468
4-5	<u>Bijnieren</u>	468
4-5-1	<u>Fysiologie van de dynamiek van homeostase en dyshomeostase in de bijnieren</u>	468
4-5-2	<u>Klinisch beeld van verontreinigende stoffenletsel en bijnierdisfunctie</u>	475

4-5-3	<u>Hyperadrenalisme</u>	475
4-5-4	<u>Bijnierinsufficiëntie / hypoadrenalisme</u>	475
4-6	<u>Bijschildklier</u>	477
4-7	<u>Eierstokken</u>	478
4-7-1	<u>Organization /activeringshypothese</u>	481
4-7-2	<u>Man Homoseksualiteit</u>	482
4-7-3	<u>Seksuele disfunctie</u>	489
4-8	<u>Baarmoeder en eileiders</u>	490
4-8-1	<u>Premenstrueel syndroom</u>	490
4-8-2	<u>Vasculitis van het voortplantingssysteem</u>	493
4-8-3	<u>Endometriose</u>	494
4-8-4	<u>Spontane abortus</u>	499
4-8-5	<u>Hormonen</u>	500
4-8-6	<u>De invloed van toxische stoffen op hormonale homeostase</u>	500
4-8-6-1	<u>PCB's</u>	500
4-8-6-2	<u>Pesticiden/herbiciden</u>	500
4-8-6-3	<u>Menopauze Disfunctie</u>	500
4-9	<u>Vagina en vulva</u>	501
4-10	<u>Testikels en zaadblaasjes</u>	501
4-10-1	<u>Werkingsmechanismen en kwetsbaarheid van de foetus</u>	505
4-10-2	<u>Hormonen en neurogedragsmatige effecten</u>	505
4-10-3	<u>Verder dan endocriene verstoring</u>	507
4-10-3-1	<u>Implicaties en lopende activiteiten</u>	508

4-10-3-2	<u>Exogene oestrogenen</u>	508
4-10-4	<u>Fyto-oestrogenen</u>	509
4-10-5	<u>Oestrogenen in melk</u>	512
4-11	<u>Oestrogene chemicaliën</u>	513
4-11-1	<u>Sertoli-celaantal en spermaproductie</u>	513
4-12	<u>Schildklier</u>	514
4-12-1	<u>Fysiologie en pathofysiologie</u>	514
4-12-2	<u>Middelen die direct op de schildklier werken</u>	516
4-12-2-1	<u>Klasse I</u>	516
4-12-2-2	<u>Klasse II</u>	517
4-12-2-3	<u>Klasse III</u>	517
4-12-2-4	<u>Klasse IV</u>	517
4-12-2-5	<u>Klasse V</u>	517
<u>4-12-3</u>	<u>Middelen die indirect op de schildklier werken</u>	518
4-12-4	<u>Algemene eigenschappen, distributie en epidemiologie</u>	519
4-12-4-1	<u>Gezwavelde organische stoffen Thiocynaat (SCN), isothiocyanaaten en thioglycosiden (goitrine)</u>	519
4-12-4-2	<u>Alifatische disulfiden</u>	520
4-12-4-3	<u>Polyfenolen en Fenolische-carbonzuurderivaten</u>	520
4-12-4-4	<u>Resorcinol (1,3 dihydroxybenzene)</u>	521
4-12-4-5	<u>2,4-DNP</u>	522
4-12-4-6	<u>Ftaalatesters en ftaalzuurderivaten: DHBA's</u>	522
4-12-4-7	<u>PCB's en PBB's</u>	523
4-12-4-8	<u>PAK, 3,4,-BaP, MCA en 7,12-DMBA</u>	525

4-13	<u>Samenvatting</u>	526
	Referenties niet geplaatst	

[014]

Voorwoord

Het lijkt misschien vreemd dat een chirurg en een kinderarts samenwerken om de omkeerbaarheid van de mechanismen en anatomie van overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten te beschrijven. Deze unieke combinatie heeft ons echter in staat gesteld om een zo breed mogelijk beeld te krijgen van waarom mensen ziek worden en wat we kunnen doen om patiënten te helpen genezen.

Chronische ziekten, of het nu gaat om overgevoeligheid, chronische degeneratieve ziekten of een combinatie daarvan, komen veel voor en zouden nu de basis moeten vormen voor het denken van alle artsen, wetenschappers en leken in de samenleving. We hopen dat dit boek klinici zal helpen om schadelijke stoffen in onze omgeving te traceren tot hun oorspronkelijke verstoring van de stofwisselingsprocessen, tot het in gang zetten van de aanpassingsreactie, gevolgd

door het op gang brengen van het afweer- en herstelmechanisme. Deze prikkels activeren het homeostatische mechanisme om tegenslagen te overwinnen, waardoor de patiënt een goede gezondheid kan verkrijgen en behouden zonder medicijnen te gebruiken. We benadrukken ook dat de meeste overgevoeligheid en veel chronische degeneratieve ziekten, indien vroeg gediagnosticeerd, kunnen worden genezen als de omgevingsfactoren die ze veroorzaken worden verwijderd of geneutraliseerd.

William J. Rea / Kalpana Patel

Dankwoord

Dank aan alle grote anatomen en fysiologen door de eeuwen heen, in het bijzonder Arthur Guyton, MD; Alfred Pischinger, MD; Jonathan Brostoff, MD; Joe Miller, MD; Manfred von Ardenne, PhD; Hans Selye, MD; Walter Cannon, MD; Chan Gunn, MD; J. Alexander Bralley, PhD; Richard S. Lord, PhD; Jon Pangborn, PhD; Jean Monto, MD; Sherry Rogers, MD; en vele anderen wier ideeën en feiten we vrijelijk hebben gebruikt om de concepten van overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten te onderbouwen. Speciale dank gaat uit naar Martha Stark, MD, voor haar uitdagende vragen en belangrijke inzichten in de specifieke details van het grondreguleringssysteem en de homeostase.

Ook dank aan de leden van de American Academy of Environmental Medicine, de Pan American Medical Society, de American Academy of Otolaryngic Allergy, het American College of Nutrition, de Society of Thoracic Surgeons en het American College of Surgeons voor hun bijdragen in de vorm van ideeën, casusrapporten en klinische aspecten van overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.

Dank aan Ya Qin Pan, MD, voor haar werk met referenties en het tabelleren van gegevens; Irwin Fenyves, PhD, voor zijn statistische analyse; Bertie Griffiths, PhD, voor zijn bacteriële en immuunstudies en de ontwikkeling van auto-gene lymfocytische factor; Ron Overberg, PhD, Jon Pangborn, PhD, Jeff Bland, PhD, en Jonathan Wright, MD, voor

hun voedingsconcepten en -analyses; en Patricia Smith, MD, voor het verzamelen en analyseren van gegevens. Ook dank aan Joel Butler, PhD, en Nancy Didrikson, PhD, voor hun advies op het gebied van gedragsgeneeskunde; Dr. David Hickey voor zijn onderzoek naar thermografie; Dr. Theodore Simon voor zijn SPECT-scanonderzoek; Dr. Daniel Martinez en Dr. Kaye Kilburn voor het onderzoek naar evenwicht; en Dr. Satoshi Isikawa voor de ontwikkeling van de ANS-metingen door middel van pupil-lografie. We willen ook Deborah Singleton en haar team van de Arasini Foundation hartelijk bedanken voor de ontwikkeling en toepassing van energiebalanswerk dat patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten helpt om beter te worden. Dank aan Judith Lyle voor haar vermogen om dit hele boek te digitaliseren en aan professor Chris Bishop en dr. Stephanie McCarter, die het Engels hebben gecorrigeerd en hebben geholpen om onze ideeën begrijpelijk te maken. Last but not least bedanken we onze families – Bills vrouw Vera, Kalpana's man Dilup en haar moeder Sharda Desai – die dit moeizame werk hebben doorstaan. We bedanken ook Jeanette Plusnik voor haar genereuze steun aan dit werk.

Algemeen perspectief

Er is veel informatie beschikbaar over de functie van subunits van het lichaam in relatie tot chronische degeneratieve ziekten en overgevoeligheid (*chemische gevoeligheid*), maar er is weinig uniforme informatie over de holistische reactie van de geïntegreerde functie van het homeostatische mechanisme van het lichaam. De auteurs zijn van mening dat chronische overbelasting van dit mechanisme leidt tot homeostatische disfunctie, van het binnendringen van verontreinigende stoffen, de verspreiding en ontvangst van informatie en veranderingen in het aanpassingsmechanisme tot metabole veranderingen (hypoxie, pH-veranderingen), weefselveranderingen (solen naar gels, gels naar solen), niet-specifieke mesenchymreacties en uiteindelijk tot een vast eindstadium van de ziekte. De clinicus moet zo goed mogelijk inzicht hebben in de bekende kinetica van schadelijke prikkels (halfwaardetijd, biotransformatietoxiciteit en lot) en de geïntegreerde fysiologie van hoe de totale omgeving, zowel extern als intern, de omgevingsreceptoren in het lichaam beïnvloedt en de bijna automatische aanpassingsmechanismen in gang zet om het organisme te stabiliseren en chronische degeneratieve ziekten en chemische gevoeligheid te voorkomen. Het is te hopen dat een beter begrip van het dynamische mechanisme van homeostase en de integratie van de duizenden en misschien wel miljoenen subeenhe-

den ervan, de arts in staat zal stellen ziekten te voorkomen voordat ze vast komen te zitten en dus onomkeerbaar worden. Het waren de professoren Alfred Pischinger en Hartmut Heine die het concept van de geïntegreerde relatie tussen fysiologie en de dynamiek van het grondreguleringssysteem ontwikkelden, dat de basis vormt voor het communicatiesysteem van het lichaam.

Daarnaast benadrukt dit boek hoe de totale milieubelasting, evenals de specifieke milieubelasting, de niet-genetische, epigenetische en genetische reacties van het homeostatische mechanisme beïnvloedt, verandert en activeert bij het ontstaan van chronische degeneratieve ziekten en chemische overgevoeligheid. De auteurs hebben informatie geput uit hun eigen ervaringen en die van andere milieugeneeskundigen, met name Theron Randolph, MD, en chirurgen, voedingsgerichte artsen, milieuwetenschappers, biochemici, immunologen, fysiologen, pathologen en andere bronnen. In de afgelopen twintig jaar hebben artsen en chirurgen die zich richten op milieu en voeding, en die patiënten met chronische degeneratieve ziekten en/of chemische overgevoeligheid hebben bestudeerd en behandeld, een enorme ervaring opgedaan, die wereldwijd meer dan een miljoen mensen omvat. De auteurs van dit boek hebben in totaal 40.000 patiënten onderzocht en behandeld die door het milieu waren aangetast en die chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten hadden ontwikkeld. Door fundamentele wetenschappelijke feiten te integreren met deze uitgebreide klinische ervaring hebben we een holistisch perspectief gekregen voor de preventie en behandeling

van lichaamsstoornissen **voordat er eindorgaanfalen optreedt**. De ontwikkeling van de milieucontrole-eenheid door Dr. Theron Randolph voor de studie en behandeling van chronisch zieke patiënten is een belangrijke stap voorwaarts in de diagnose en behandeling van de milieuaspecten van chronische ziekten. De principes en feiten over de constructie van deze eenheden hebben nieuwe kennis opgeleverd die kan worden gebruikt voor de bouw en renovatie van vervuilde woningen, klinieken en ziekenhuisafdelingen.

De ontwikkeling door Dr. Carlton Lee van de intradermale injectie-provocatie-neutralisatietechniek (die lijkt te zijn gebaseerd op het concept van hormese) heeft ons een ander prachtig hulpmiddel gegeven dat kan worden gebruikt voor de behandeling van bijwerkingen van voedsel, schimmels, chemicaliën, bacteriën, virussen en andere stoffen. Deze injectietechnieken bieden klinici mogelijkheden om de door de omgeving veroorzaakte dyshomeostase terug te brengen naar een normale functie zonder de complicaties van langdurige medicamenteuze behandeling. Het is te hopen dat studenten geneeskunde in alle specialismen dit holistische perspectief in hun praktijk zullen integreren.

We willen benadrukken dat de term homeostase door sommigen als achterhaald kan worden beschouwd, aangezien alle lichaamsfuncties dynamisch zijn en voortdurend fluctueren, maar dat er rekening moet worden gehouden met de moderne betekenis, namelijk dat een normale lichaamsfunctie, hoewel deze binnen een bepaald bereik fluctueert wanneer deze goed functioneert, een stabiele situatie is. We zullen in dit boek homeostase als algemene term blijven ge-

bruiken om een normale, stabiele dynamische functie aan te duiden. We zullen echter vaak homeodynamica en de dynamica van homeostase gebruiken om te benadrukken dat homeostase *een dynamisch evenwicht* inhoudt. Professor Hartmut Heine heeft deze dynamische functie gecrystalliseerd met zijn concepten van informatieoverdracht via het grondreguleringsysteem, waarbij hij de nadruk legt op de dynamische holistische homeostatische reactie.

Over de auteurs

William J. Rea, MD, is een thorax-, cardiovasculair en algemeen chirurg, met een extra interesse in de milieuaspecten van gezondheid en ziekte. Dr. Rea is oprichter van het Environmental Health Center– Dallas (EHC–D) in 1974 en is momenteel directeur van deze zeer gespecialiseerde medische instelling in Dallas.

Dr. Rea ontving in 1987 de Jonathan Forman Gold Medal Award voor uitmuntend onderzoek op het gebied van milieugeneeskunde, in 1993 de Herbert J. Rinkle Award voor uitmuntend onderwijs en in 1998 de Service Award, alle drie uitgereikt door de American Academy of Environmental Medicine. In 1991 werd hij door Otterbein College uitgeroepen tot Outstanding Alumnus. Andere onderscheidingen zijn onder meer de Mountain Valley Water Hall of Fame in 1987 voor onderzoek op het gebied van water en gezondheid, de Special Achievement Award van Otterbein College in 1991, de Distinguished Pioneers in Alternative Medicine Award van de Foundation for the Advancement of Innovative Medicine Education Fund in 1994, de Gold Star Award van het International Biographical Center in 1997, een Five Hundred Leaders of Influence Award in 1997, een vermelding in Who's Who in the South and Southwest in 1997, de Twentieth Century Award for Achievement in 1997, de Dor W. Brown, Jr., MD, Lectureship Award van de Pan American Allergy Society in 2002 en de O. Spurgeon English Huma-

nitarian Award van Temple University in 2002. Hij is auteur van vier medische studieboeken, waaronder *Chemical Sensitivity*, en coauteur van *Your Home, Your Health and Well-Being*. Daarnaast publiceerde hij het populaire doe-het-zelfboek *Optimum Environments for Optimum Health and Creativity* over het bouwen van minder vervuilde huizen. Dr. Rea heeft meer dan 150 peer-reviewed onderzoeksartikelen gepubliceerd over thoracale en cardiovasculaire chirurgie en milieugeneeskunde.

Dr. Rea is momenteel lid van het bestuur en voorzitter van de American Environmental Health Foundation, vicevoorzitter van de American Environmental Board of Medicine en was eerder lid van het bestuur van de American Academy of Environmental Medicine. Eerder was hij hoofd chirurgie bij het Brookhaven Medical Center en hoofd cardiovasculaire chirurgie bij het Dallas Veteran's Hospital, en hij is voormalig voorzitter van de American Academy of Environmental Medicine en de Pan American Allergy Society. Hij heeft ook zitting gehad in de Wetenschappelijke Adviesraad van het Amerikaanse Environmental Protection Agency, de Onderzoekscommissie van de American Academy of Otolaryngic Allergy, de Commissie voor aspecten van cardiovasculaire, endocriene en auto-immuunziekten van het American College of Allergists, de Commissie voor immunotoxicologie van het Office of Technology Assessment en het panel voor chemische gevoeligheid van de National Academy of Sciences. Voorheen was hij adjunct-hoogleraar aan het University of Oklahoma Health Science Center College of Public Health. Dr. Rea is fellow van het American College of Surgeons, de

American Academy of Environmental Medicine, het American College of Allergists, het American College of Preventive Medicine, het American College of Nutrition en de Royal Society of Medicine. Hij is lid van de redactieraad van het Journal of Implant Complications, het Journal of Environmental Biology en Management of Environmental Quality. Dr. Rea is geboren in Jefferson, Ohio, en opgegroeid in Woodville, Ohio. Hij studeerde af aan het Otterbein College in Westerville, Ohio, en aan het Ohio State University College of Medicine in Columbus. Daarna voltooide hij een stage in het Parkland Memorial Hospital in Dallas, Texas. Van 1963 tot 1967 was hij algemeen chirurg in opleiding en van 1967 tot 1969 volgde hij een fellowship en opleiding tot cardiovasculair chirurg aan de University of Texas Southwestern Medical School, waartoe het Parkland Memorial Hospital, het Baylor Medical Center, het Veteran's Hospital en het Children's Medical Center behoren. Hij maakte ook deel uit van het team dat gouverneur Connelly behandelde toen president Kennedy werd vermoord.

Van 1969 tot 1972 was Dr. Rea assistent-professor cardiovasculaire chirurgie aan de University of Texas Southwestern Medical School. van 1984 tot 1985 bekleedde Dr. Rea de functie van adjunct-hoogleraar milieuwetenschappen en wiskunde aan de Universiteit van Texas, en van 1972 tot 1982 was hij klinisch universitair hoofddocent thoracale chirurgie aan de University of Texas Southwestern Medical School. Dr. Rea bekleedde van 1988 tot 1998 de eerste leerstoel milieugeneeskunde aan de Universiteit van Surrey in Guildford, Engeland. Hij was ook adjunct-hoogleraar psy-

chologie en gastdocent aan de North Texas State University.

Kalpana Patel, MD, is een gecertificeerd kinderarts met een extra interesse in de milieuaspecten van gezondheid en ziekte. Ze is diplomaat van de American Board of Environmental Medicine. Dr. Patel is in 1995 oprichter van het Environmental Health Center–Buffalo (EHC–Buffalo) en is momenteel directeur van deze zeer gespecialiseerde medische instelling.

Dr. Patel ontving in 2006 de Jonathan Forman Gold Medal Award voor haar bijdrage en onderzoek op het gebied van milieugeneeskunde en in 2008 de Herbert J. Rinkle Award voor uitmuntendheid in het onderwijzen van milieugeneeskundige technieken door de American Academy of Environmental Medicine. Ze ontving ook de Physician of the Year Award 2003 en de Pioneer of Healthcare Reform Award 2004. In 2006 ontving ze de B. J. Medical College Award for the Outstanding Alumnus van de B. J. Medical College Alumni Association. Andere onderscheidingen zijn onder meer de Hind Ratan Award van de Non Resident Indians (NRI) Society.

Dr. Patel is bestuurslid en voorzitter van de Environmental Health Foundation of Western New York (WNY), voorzitter van de American Board of Environmental Medicine en was eerder bestuurslid van de American Academy of Environmental Medicine. Eerder was zij hoofd kindergeneeskunde in het Deaconess Hospital in Buffalo, New York. Dr. Patel is fellow van de American Academy of Pediatrics en de American Academy of Environmental Medicine.

Dr. Patel is geboren in Poona, India, en opgegroeid in Ahmedabad, Gujarat, India. Ze studeerde af aan het St. Xavier's College in Ahmedabad, volgde een opleiding aan het B. J. Medical College in Ahmedabad en behaalde een medische graad aan de Gujarat University. Daarna voltooide ze een stage bij het Civil Hospital in Ahmedabad. Van 1969 tot 1971 liep ze stage en werkte ze als kinderarts aan de University of Texas Medical School in San Antonio, waar ook het Bexar County Hospital en het Santa Rosa Medical Center deel van uitmaken. In 1972 rondde ze haar senior stage af in het Albany Medical Center Hospital.

Van 1972 tot 1973 was Dr. Patel assistent-klinisch professor kindergeneeskunde aan het West Virginia University Medical Center in Morgantown. Van 1973 tot 1976 was ze directeur kindergezondheid bij het Erie County Health Department in Buffalo, New York. Van 1976 tot 1982 bekleedde Dr. Patel de functie van klinisch assistent-professor huisartsgeneeskunde aan de State University of New York in Buffalo. Sinds 1976 is zij klinisch assistent-professor kindergeneeskunde aan de State University of New York in Buffalo. Momenteel heeft zij een eigen praktijk voor kindergeneeskunde en milieugeneeskunde. Zij is actief betrokken bij nationaal en internationaal onderwijs, waar zij het vak milieugeneeskunde doceert.

HOOFDSTUK – 1

De fysiologische basis van homeostase

1-1 Inleiding

Tijdens hun onderzoek naar gezondheid en ziekte is het de auteurs duidelijk geworden dat er een omslagpunt is waarop de normale lichaamsfuncties veranderen in disfuncties. Als deze disfuncties gedurende langere tijd aanhouden, ontstaat er een chronische ziekte. Chronische degeneratieve ziekten en zowel acute als chronische overgevoeligheid zijn aandoeningen die optreden tijdens en na verslechtering van de gezondheid en voordat een vastomlijnde terminale ziekte optreedt. Inzicht in dit proces vormt de hoeksteen van de evaluatie van gezondheid en chronische ziekten. Er is veel informatie beschikbaar over de functie van subunits van het lichaam in relatie tot chronische degeneratieve ziekten en chemische overgevoeligheid. Er wordt echter weinig gesproken over de overgang van gezondheid naar lichaamsdisfunctie, die bij chronische vorm leidt tot overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.

Bovendien is er weinig uniforme informatie beschikbaar over de holistische reactie van de geïntegreerde functie van het homeostatische mechanisme van het lichaam op chronische schadelijke prikkels (bijv. chemicaliën, elektromagneti-

sche straling, bacteriën, virussen, pollen, schimmels, parasieten, enz. Deze uniforme informatie voor het begrijpen van chronische blootstelling aan schadelijke prikkels en de daaropvolgende homeostatische en dyshomeostatische reacties van het lichaam helpt de arts om vroegtijdige degeneratieve ziekten en overgevoeligheid te voorkomen of om te keren door middel van een reeks metabolische, immuun-, neurologische en biochemische manipulaties. De auteurs stellen dat chronische overbelasting van dit normale homeostatische mechanisme door verontreinigende stoffen leidt tot homeostatische disfunctie, variërend van constante blootstelling aan schadelijke prikkels tot informatieontvangst en vervolgens tot het in gang zetten van het aanpassings- en afweermechanisme en uiteindelijk tot het herstelmechanisme.

We zien deze reeks gebeurtenissen in de werking en disfunctie van het lichaam vaak als de oorzaak van ziekte, maar wanneer er geen overbelasting door verontreinigende stoffen is, als de garantie voor gezondheid. Het lijkt erop dat omgevingsfactoren die de genetische (tijdbom) of epigenetische aanleg activeren, zoals de totale niet-specifieke en specifieke schadelijke prikkels in de omgeving van het lichaam, metabole en fysiologische disfuncties veroorzaken, die in een neerwaartse spiraal terechtkomen, voortdurend verslechteren en, indien niet gecorrigeerd, uiteindelijk tot een terminale ziekte leiden. Het ontbreken van goede voeding zorgt voor een grotere gevoeligheid voor het normale niveau van schadelijke prikkels, wat sterk bijdraagt aan deze neerwaartse spiraal naar een terminale, vaste ziekte (hart-, nier-, longfalen, enz.).

Eenmaal geactiveerd door een of meerdere schadelijke omgevingsprikkels, leidt de homeostatische functie van het lichaam (zowel het proces van zelfherstel als het eindresultaat van een dergelijk proces) tot metabole veranderingen (pH-veranderingen, hypoxie, moleculaire veranderingen, op- en neerwaartse regulering van receptoren, enzymen en immuuncellen) die de activering of remming van het immuunsysteem, het sensorische en autonome zenuwstelsel en andere ontgiftingsprocessen signaleren. Deze processen leiden tot de normale aanpassingsfysiologie van het lichaam, weefselveranderingen (van sol naar gel, van gel naar sol) en de activering van de niet-specifieke mesenchymale reactie, die de activering van het herstelmechanisme signaleert. Als de schadelijke prikkels uiteindelijk niet worden geëlimineerd, raakt het normale herstelmechanisme chronisch overbelast en leidt dit tot afwijkende fysiologische functies en tot een vast eindstadium van de ziekte, bijvoorbeeld nier-, hart- of hersenfalen.

Om ziekte te voorkomen, om te keren en onder controle te houden, moet de arts zoveel mogelijk weten over de kinetica (halfwaardetijd, biotransformatie, toxiciteit en virulentie) van de bekende schadelijke prikkels die het lichaam binnenkomen.^{Q1} Dit is niet altijd eenvoudig, omdat de informatie over de verontreinigende stof(fen) vaak complex, samengesteld en onduidelijk is als gevolg van de gelijktijdige aanwezigheid van vele schadelijke prikkels en hun lineaire en bifasische (U- of J-vormige) dosiseffecten.^{Q2} De arts is niet altijd op de hoogte van deze feiten, wat het soms uiterst moeilijk maakt om het homeostatische verloop in kaart te bren-

gen of bijwerkingen te verminderen.

[023] Naast het lineaire toxische *dosis-respons* van verontreinigende stoffen, heeft Calabrese⁰² in zijn uitgebreide overzicht en door de integratie van de kennis over de *hormetische* (bifasische) effecten^{*1)} van alle prikkels, of deze nu chemisch, biologisch of fysisch zijn, de potentiële individuele en gecombineerde schadelijke effecten van de totale niet-specifieke en specifieke verontreinigende stoffen op het lichaam in kaart gebracht. Dit hormetische concept vormt een aanvulling op de lineaire dosis-responscurve en elimineert de waargenomen hiaten in de dosis-responsobservatie. Een beter begrip van het dynamische mechanisme van homeostase en de integratie van de functie van de duizenden en misschien wel miljoenen subeenheden en hun triggers zal de clinicus in staat stellen homeostatische disfuncties te herkennen en ziekten te voorkomen voordat ze vast komen te zitten en dus onomkeerbaar worden.

Ook van belang is hoe de geïntegreerde interacties van de totale omgeving, zowel extern als intern, de omgevingsreceptoren in het lichaam beïnvloeden. De werking van deze receptoren zet het bijna automatische aanpassingsproces van het normale homeostatische mechanisme in gang om het organisme te stabiliseren en chronische degeneratieve ziekten en/of chemische gevoeligheid te voorkomen.

Preventie, omkeerbaarheid en beheersing van ziekten hebben ook te maken met de voedingstoestand van het lichaam.

1 *) Hormese of hormesis (Grieks: 'prikkeling') is in de toxicologie het fenomeen dat een stof die in hoge dosis schadelijk is voor een organisme, bij lage dosis positieve effecten kan hebben

Een persoon met een tekort aan voedingsstoffen zal een lagere drempel hebben voor het activeren van schadelijke prikkels van vergelijkbare sterkte, wat een cascade van reacties in gang zet die leiden tot dyshomeostase en/of een vaststaande ziekte.

De professoren Pischinger en Hartmut Heine hebben het concept ontwikkeld van de geïntegreerde relatie tussen fysiologie en de dynamiek van het grondreguleringssysteem en de verzameling en verspreiding van informatie,^{Q3} dat de basis vormt voor het communicatiesysteem van het lichaam. Dit concept biedt artsen en chirurgen de basis voor het begrijpen van de fundamentele fysiologie van de opname van verontreinigende stoffen.

Naast het concept van Pischinger^{Q3} en Heine^{Q4} benadrukt dit boek hoe de totale niet-specifieke milieubelasting (het samengestelde gewicht van pollen, stof, schimmels, giftige stoffen, bacteriën, virussen, enz.), evenals de “specifieke” milieubelasting (bijv. *Streptococcus hemolyticus*, chloordaan, enz.) de niet-genetische, epigenetische en genetische reacties van het homeostatische mechanisme beïnvloeden, veranderen en activeren, wat, als de triggers niet voldoende worden geneutraliseerd, leidt tot het ontstaan van chronische degeneratieve ziekten en/of overgevoeligheid (d.w.z. chemische gevoeligheid). Door deze principes (de incitant hormetics, de homeostase van het lichaam, de totale niet-specifieke en specifieke milieubelasting) in de dagelijkse praktijk toe te passen, is de behandeling van chronische ziekten in een vroeg stadium omkeerbaar en kunnen ziekten worden voorkomen.

De auteurs hebben informatie geput uit hun eigen ervaringen en die van andere milieugeneeskundigen en chirurgen, voedingsgerichte artsen, milieuwetenschappers, biochemici, immunologen, fysiologen, pathologen en andere bronnen om informatie over het holistische klinische overzicht te kunnen integreren. In de afgelopen veertig jaar hebben artsen die zich richten op milieu en voeding, en die patiënten met chronische degeneratieve ziekten en/of overgevoeligheid (chemische gevoeligheid) hebben bestudeerd en behandeld, een enorme ervaring opgedaan, die wereldwijd meer dan een miljoen mensen omvat. De auteurs van dit boek hebben in totaal meer dan 40.000 patiënten onderzocht en behandeld die door het milieu waren aangetast en die een overgevoeligheidstoestand (bijv. chemische gevoeligheid en/of geluidsgevoeligheid), een chronische degeneratieve ziekte of beide hadden ontwikkeld. Door de talrijke wetenschappelijke basisfeiten te integreren met deze uitgebreide klinische ervaring, hebben we een holistisch perspectief gekregen voor de preventie en behandeling van **vroegtijdige** lichaamsstoornissen, voordat er sprake is van eindorgaanfalen. Onze ervaring leert dat de overgevoeligheidsfase, met zijn totale niet-specifieke en specifieke schadelijke prikkels van chronische ziekten, het vaakst verkeerd wordt behandeld of zelfs wordt genegeerd. De slechte behandeling van deze overgevoeligheidsfase leidt tot veel ongelukken en veranderingen in behandelingen die anders succesvol zouden kunnen zijn.

Er zijn verschillende concepten en hulpmiddelen voorgesteld en geïntegreerd voor het ontleden van complexe home-

ostatische disfuncties. De ontwikkeling van de minder vervuilde omgevingscontrole-eenheid door Dr. Theron Randolph^{Q5} voor de studie en behandeling van chronisch zieke patiënten is een belangrijke stap voorwaarts in de diagnose en behandeling van de omgevingsaspecten van chronische ziekten. De principes en feiten over de constructie van deze units hebben nieuwe kennis opgeleverd die kan worden gebruikt voor de bouw van nieuwe gebouwen en de renovatie van voorheen vervuilde woningen, klinieken en ziekenhuisafdelingen.^{Q6} [024] De praktische toepassing van deze kennis en informatie, gebaseerd op Selye's^{Q7} studies naar aanpassing in zijn gestreste diermodellen, heeft ons ook in staat gesteld om elk facet van het ontstaan van chronische ziekten onder gecontroleerde omstandigheden te ontleden, zonder het beeld van de werkelijke triggerende factoren en de begeleidende factoren te vertroebelen. Deze kennis biedt voor het eerst een adequate verklaring voor het belang van meerdere schadelijke prikkels voor elk orgaan en de inductie van hun specifieke reacties in het lichaam. Randolph^{Q5} werkte het concept van Selye^{Q7} verder uit om de praktische aspecten van het ontrafelen van de triggerende factoren van homeostase en dyshomeostase te humaniseren en individualiseren. Hij ontwikkelde en beschreef het fenomeen van chemische gevoeligheid dat door Pischinger en Heine was waargenomen, maar door hen niet verder was uitgewerkt.

Dr. Carlton Lee's^{Q8} ontwikkeling van de intradermale injectieprovocatie-neutralisatietechniek (die gedeeltelijk lijkt te zijn gebaseerd op het concept van hormese) en voortgekomen is uit Dr. Herbert Rinkle's^{Q9} studies naar eindpunt-titra-

tie van antigenen, heeft ons een ander prachtig hulpmiddel gegeven dat kan worden gebruikt voor de diagnose en behandeling van bijwerkingen van voedsel, biologische inhalatiemiddelen (d.w.z. schimmels, pollen, stof), chemische, bacteriële, virale en andere stoffen. Deze behandelingen, zodra een veilig eindpunt is gevonden, resulteren in intradermale en subcutane injecties of sublinguale therapie. Voor de behandeling van omgevingsgevoeligheden worden deze sublinguale^{10–26} en intradermale behandelingen^{27–41} met specifieke doses antigenen gecombineerd met vermijdings-technieken en optimale voeding. Deze technieken bieden de arts modaliteiten waarmee de door de totale niet-specifieke en specifieke belasting van de milieuverontreinigende stoffen veroorzaakte dyshomeostase weer naar een normale functie kan worden teruggebracht zonder de complicaties van langdurige medicamenteuze behandeling. De auteurs hopen dat studenten geneeskunde en chirurgie in alle specialismen dit holistische perspectief in hun praktijk zullen integreren, in combinatie met andere nieuwe langetermijnkennis uit hun specialisme.

De schadelijke effecten van de specifieke omgevingsfactoren (lage dosis stimulatie en hoge dosis remming) staan los van de homeostatische reactie van het lichaam, waardoor er een extra laag fysiologische reactie ontstaat voordat de eigen veranderingen van het lichaam een rol gaan spelen. Dit hormetische effect² van de binnenkomende prikkel bemoeilijkt de klinische observatie van de dosis-responsrelatie, omdat het kan worden verward met de homeostatische reactie van het lichaam. Deze hormetische effecten hebben het oude

concept van een uitsluitend lineaire dosis-responsrelatie tussen de opname van schadelijke stoffen en de reactie daarop radicaal veranderd, omdat nu verschillende reacties kunnen worden verklaard voor dezelfde stof, die bij verschillende doses remmend of stimulerend kan werken.

We willen benadrukken dat de term *homeostase*^{Q43} – zowel het proces als het eindresultaat – door sommigen als achterhaald kan worden beschouwd, aangezien alle lichaamsfuncties dynamisch zijn en voortdurend fluctueren. De moderne betekenis houdt echter rekening met het feit dat normale lichaamsfuncties, hoewel ze binnen een bepaald bereik fluctueren wanneer ze goed werken, een stabiele situatie vormen. In dit boek blijven we homeostase gebruiken als algemene term voor ‘normale stabiele dynamische functie’. We zullen vaak ‘homeodynamica’ en ‘dynamica van homeostase’ gebruiken om te benadrukken dat homeostase een dynamisch evenwicht impliceert. Dyshomeostase betekent dat de schommelingen van het lichaam buiten het fysiologische bereik vallen. Professor Pischinger³ en Heine⁴ hebben deze dynamische functie gekristalliseerd met hun concepten van informatieoverdracht via het grondreguleringsysteem, waarbij ze de nadruk leggen op de dynamische holistische homeostatische reactie in het lichaam. Hun nauwgezette werk op het gebied van anatomie, fysiologie en elektrodynamica van het communicatiesysteem is van cruciaal belang geweest voor het begrijpen van chronische degeneratieve ziekten en overgevoeligheid. In dit boek betekent overgevoeligheid, oorspronkelijk beschreven door Randolph⁵, een overdreven reactie van de normale fluctuerende fysiologie

van het lichaam, die periodiek van aard is. Dit type reactie ligt meestal boven de reactielijn. Chronische degeneratieve ziekten zijn een ingrijpende verslechtering onder de responslijn en zijn over het algemeen aperiodiek (beide worden later in dit hoofdstuk besproken).

1-2 Overzicht van de dynamiek van de opname en het lot van schadelijke prikkels

Het lichaam heeft het vermogen om via sensorische zenuwen, receptoren, het autonome zenuwstelsel en de bindweefselmatrix de opname van schadelijke prikkels waar te nemen en deze opname door te geven aan het homeostatische mechanisme van het lichaam, waaronder receptie, aanpassing, afweer en herstel, om de stof te neutraliseren of te elimineren [025]. Wanneer een schadelijke stof het lichaam binnendringt, gebeuren er verschillende dingen. Eerst daalt de pH als gevolg van de splitsing van sulfaten, acetaten enz. in de bindweefselmatrix (CTM) na neurologische en receptorperceptie. Het lokale calciumgehalte stijgt en het magnesiumgehalte daalt. De lokale vaste weefselmacrofagen worden vrijgegeven om de schadelijke prikkels (bijv. bacteriën, virussen en/of chemicaliën) te omringen. De lokale microcirculatie zet uit door vocht dat uit de bloedvaten lekt, waardoor er een toestroom van gammaglobuline ontstaat, de schadelijke prikkel wordt verdund, extra zuurstof wordt aangevoerd voor het metabolisme van de schadelijke prikkel en leukocyten worden aangevoerd om de lokale prikkel te bestrijden. Deze microcirculatie trekt vervolgens samen om de verspreiding van schadelijke stoffen te vertragen. Nadat

deze reeks gebeurtenissen zich in 5-7 dagen heeft voltrokken, komen de macrofagen vanuit het beenmerg en andere weefsels, zoals lymfeklieren en lever, naar de plek van de ontsteking. De macrofagen geven proteolytische enzymen af en nemen de afvalstoffen, de schadelijke stoffen en de beschadigde polymorfonucleaire leukocyten op. Vervolgens scheiden fibroblasten collageen en PG/GAG's af om de wond te genezen. Als de verwonding groot of chronisch genoeg is, treedt er een ontsteking op; zo niet, dan vindt genezing plaats. Als de verwonding groot is, ontstaat er een litteken en/of als de verwonding chronisch is, treedt er een ontsteking op. Als de wond niet geneest, komen er lymfocyten binnen die een chronische ziekte signaleren. Als de verwonding klein is, ontstaat er geen litteken en vindt genezing plaats.

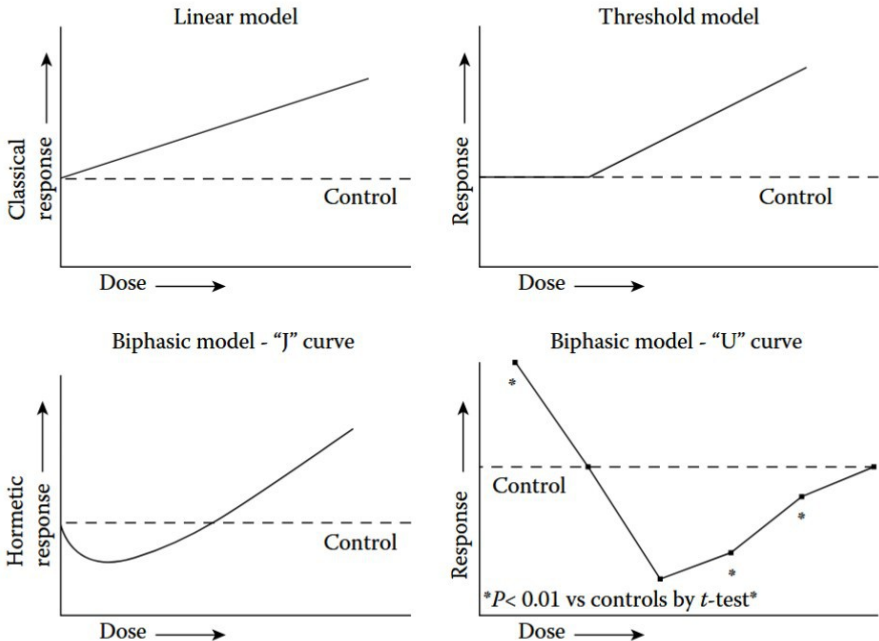
Als de lokale matrix en cellen de schadelijke prikkel niet kunnen beheersen, treedt regionalisatie op en wordt het centrale alarmsysteem in de hersenen geactiveerd. De regionalisatie vindt plaats in het ruggenmerg en op de plaats waar de regionale verwonding is opgetreden of waar een aangrenzende spiermassa aanwezig is. Het centrale homeostatische mechanisme omvat het reticulaire activeringssysteem, de hypothalamus, het limbisch systeem, het area postrema van het vierde ventrikel en mogelijk de pijnappelklier, die allemaal de rest van het lichaam activeren door middel van een alarmreactie via de autonome zenuwen en de bijnieren. Een deel van dit vermogen om een schadelijke prikkel waar te nemen en erop te reageren hangt af van de dynamische voedingsstatus van het lichaam, aangezien deze volledig moet

zijn voor een goede reactie.

Inzicht in de basis van de dynamiek van het homeostatische mechanisme van het lichaam, evenals het lineaire en hormonaire (bifasische) effect van de verontreinigende stof(fen) (hoge doses remmen, lage doses stimuleren of vice versa), zal de arts de vroege veranderingen begrijpen die bij de patiënt optreden vóór het ontstaan van chronische degeneratieve ziekten en/of overgevoeligheid, met name chemische overgevoeligheid. Als de afwijkingen van de holistische normale homeostase van het lichaam, die worden veroorzaakt door schadelijke prikkels en worden gemoduleerd door de voedingsstatus, in een vroeg stadium worden ontdekt, kan de arts vaak een behandeling instellen, waardoor dure behandelingen van vastgestelde terminale ziekten (long-, nier-, hart- of hersenfalen) kunnen worden vermeden, de disfunctie kan worden teruggebracht naar een normale homeodynamiek en de patiënt een weg terug naar gezondheid kan worden geboden zonder langdurig medicijngebruik of chirurgie. In sommige gevallen zal een nauwkeurige operatie na een nauwkeurige diagnose echter vaak de fysiologie van het lichaam weer in de normale toestand terugbrengen (bijv. blindedarmoperatie, galblaasverwijdering, tandextractie, enz.). Dit inzicht in de totale niet-specifieke en specifieke totale milieubelasting hangt af van de kinetika (halfwaardetijd, biotransformatievermogen, toxiciteit of virulentie) van de binnenkomende schadelijke prikkels, het gewicht van de totale gecombineerde binnenkomende verontreinigingsbelasting (totale lichaamsbelasting), de voedingsstatus van het lichaam en het vermogen van het holistische en specifieke homeosta-

tische mechanisme van het lichaam om de binnenkomende verontreinigende stof(fen) op een energie-efficiënte manier te verwerken.

Klassieke en hormetische dosis-responsmodellen



figuur 1.1 Gestileerde curven die het lineaire, drempel- en hormetische dosis-responsmodel illustreren, de J- en U-curve. (Met dank aan Calabrese, E.J., *The Scientist*. 22, Fig.7, 2005.)

Klassiek hangt de schadelijke prikkel, of deze nu chemisch, biologisch of fysisch is, af van de hoeveelheid en kwaliteit van de dosis (fysische en chemische eigenschappen) of van de metabolieten of omzettingsproducten ervan die de juiste stabiele sensorische en autonome zenuwen en receptoren in het lichaam bereiken in een concentratie en gedurende een

tijd die voldoende is om een verandering op gang te brengen. Uit nieuwe informatie blijkt nu dat er naast het lineaire doseereffect voor veel chemische stoffen ook bifasische effecten bestaan. Deze feiten bemoeilijken de receptie en aanpassingsreactie vanwege symptomen en overbelasting van het reactiemechanisme van het lichaam met informatie.

1-2-1 Aard van de prikkel

De gevoeligheid van de persoon (genetisch, verworven, epigenetisch, omgevings- en voedingsfactoren) en het specifieke biologische systeem dat betrokken is, zijn ook cruciaal voor een goede homeostatische respons. [026] De schadelijke stimuluspoort of -route is ook uiterst belangrijk, evenals de hoeveelheid van de dosis, waarbij een hogere dosis soms meer toxiciteit veroorzaakt of de functie verandert van stimulatie naar remming. Voor sommige chemische stoffen en prikkels bestaat er een lineaire dosis-responsrelatie, maar voor andere is er een bifasisch effect waarbij een lage dosis stimulatie en een hoge dosis remming optreedt, of zelfs omgekeerd.

Nieuwere gegevens tonen echter aan dat bij veel chemische stoffen en biologische stoffen een bifasisch effect optreedt dat de waarneming van de reactie bemoeilijkt. Hormese is de eigenschap van de schadelijke prikkel die de individuele eigenschappen van stimulatie bij lage doses en remming bij hoge doses kan hebben,² of een ander type bifasische reactie zou het tegenovergestelde effect zijn.^{Q44} Zie figuur 1.1.45

De bifasische dosis-responsrelatie daagt de al lang bestaan-

de lineaire dosis-responsmodellen in de toxicologie uit, maar heeft duidelijk een plaats in de klinische geneeskunde. Hormetische en andere niet-monotone dosis-responsrelaties zijn bifasisch en vertonen een omgekeerde U- of J-vorm, afhankelijk van het gemeten eindpunt, zoals weergegeven in figuur 1.1. Het is bijvoorbeeld algemeen erkend dat volwassenen die bijna elke dag een glas wijn drinken, minder risico lopen op hart- en vaatziekten dan niet-drinkers, terwijl overmatig gebruik dit risico juist verhoogt. Dit type J-vormige dosisrespons is nu bekend als vrij algemeen in de toxicologie en farmacologie en wordt waargenomen bij tientallen chemische stoffen en voor honderden belangrijke eindpunten, zoals het risico op kanker, levensduur, groei, prestaties op verschillende soorten intelligentietests en meer.^{Q45}

Uitgebreide evaluaties van de literatuur, met name door Calabrese, hebben aangetoond dat het hormetische model biologisch even fundamenteel is als de twee belangrijkste rivaliserende dosis-responsmodellen, namelijk de lineaire en de drempelrespons. De bifasische respons komt vaker voor en is geldiger in een rechtstreekse vergelijking, in een algemeen biologisch model (d.w.z. waarbij een plant wordt gestimuleerd met een groeibevorderaar in een bepaalde dosis, maar waarbij de groei bij een hogere dosis wordt geremd), waarbij het eindpunt wordt gemeten en de chemische klasse of fysische agentia worden bestudeerd. Op basis van deze conclusies zou het bifasische dosis-responsmodel gelijk moeten zijn aan zowel het drempelmodel als het lineaire model als model voor risicobeoordelingen voor niet-carcinogenen en carcinogenen. Verder moet volgens Calabrese

de bifasische dosis-respons niet alleen worden beschouwd als het dominante model in de toxicologie, maar ook in het bredere domein van de biomedische wetenschappen, waaronder immunologie, kankercelbiologie, neurowetenschappen en alle andere gebieden die gebaseerd zijn op de dosis-responsrelatie.^{Q45} [026] Naast het lineaire model is dit bifasische model van toepassing op het ontstaan en de verspreiding van chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten. Het suggereert ook effecten die kunnen worden toegepast op de omkeerbaarheid ervan.

Om te begrijpen onder welke omstandigheden lineaire effecten en bifasische effecten van de binnenkomende verontreinigende stof(fen) (schadelijke prikkels) kunnen worden verwacht, is het van cruciaal belang om het snelheidsbepalende proces of de snelheidsbeperkende processen en hun halfwaardetijden en de kinetica van de verbinding(en) bij het binnendringen van de specifieke verontreinigende stof(fen) te identificeren. Deze informatie stelt onderzoekers in staat om het juiste moment voor het nemen van monsters te kiezen en klinici om ongunstige omstandigheden in het voordeel van de patiënt te beïnvloeden. Door aandacht te besteden aan dit hormetische feit beschikt de clinicus over een breder instrumentarium om een ziekte in een vroeg stadium te keren.

Als de kinetica van de schadelijke prikkels de dynamiek van het effect op de homeostase bepaalt, kan een snelheidsbepalend effect voortkomen uit de absorptie (langzaam of snel) of uit de eliminatie van een stof (langzaam of snel). Meestal verloopt de eliminatie van de binnenkomende stoffen lang-

zamer dan de absorptie en vormt deze dus de cruciale stap in de evaluatie van het hormetische effect. Als een lage dosis bijvoorbeeld een duidelijk stimulerend effect heeft, kan de voortdurende absorptie een verklaring zijn voor het stimulerende effect bij een lage dosis (geleidelijke toename van de concentratie van de binnenkomende stof) en een remmend effect bij een hoge dosis (op weg naar een neutraliserend evenwicht), dat uiteindelijk in evenwicht komt wanneer de binnenkomende schadelijke stof wordt geneutraliseerd (zie het gedeelte over hormese).^{Q46}

Het is duidelijk dat de bifasische reactie van veel chemische stoffen die tegelijkertijd of bijna tegelijkertijd het lichaam binnenkomen, een sterke invloed kan hebben op de receptoren (gevoeligheid of aantal), aanpassing, afweer en herstelmechanismen, waardoor de homeostase wordt verstoord. Deze elementen kunnen ook de aanpassing van receptoren veranderen en de gevoeligheid of het aantal receptoren bepalen en herstellen. Als chronische stimuli gedurende een bepaalde periode optreden, zullen er fysiologische veranderingen optreden die leiden tot chronische degeneratieve ziekten en/of hypersensitiviteit (chemische gevoeligheid).

1-2-2 De aard van de homeostatische reactie van het lichaam

Naast het binnendringen van schadelijke prikkels met hun lineaire en hormetische effecten in het lichaam, is de dynamiek van de normale homeostase van het lichaam het belangrijkste en meest complexe proces in de menselijke fysi-

ologie. Homeostase heeft zowel lineaire als hormetische reacties. Het principe van deze dynamiek van homeostase wordt in sommige aspecten van de klinische geneeskunde en chirurgie vaak genegeerd of zelfs nooit onder woorden gebracht, omdat de effecten ervan worden verondersteld en dus over het hoofd worden gezien. Het gebruik van gegevens over fysiologische homeostatische processen en principes door de clinicus is echter heel gewoon wanneer deze worden begrepen, omdat ze een grote hulp zijn bij de behandeling van patiënten. Dit complexe proces van holistische homeostase moet zo goed mogelijk worden begrepen, zodat de arts de individuele patiënt kan helpen een optimale gezondheid te bereiken en te behouden en eindorgaanfalen te voorkomen.

De dynamiek van homeostase wordt in stand gehouden door voortdurende fluctuerende en compenserende micro-aanpassingen, die bestaan uit dynamische, harmonische, energie-efficiënte reacties in het interne milieu binnen fysiologische grenzen.^{Q4} Deze dynamiek wordt niet alleen bepaald door de eigenschappen van de schadelijke prikkels, of deze nu stimulerend of remmend zijn, en hun halfwaardetijd, maar ook door de geïntegreerde lokale, regionale en centrale fysiologische homeostatische reacties (stimulerend of remmend) die leiden tot automatische aanpassingen in de fysiologie van het lichaam, waardoor het individu in optimale gezondheid blijft. Homeostase is altijd dynamisch en niet statisch. Er zijn altijd schommelingen van alle componenten van het homeostatische mechanisme binnen een normaal variatiebereik. Het handhaven van de dynamiek van de ener-

gie-efficiënte holistische, homeodynamische reactie is essentieel voor optimale fysieke en mentale energie en creativiteit. Tot op zekere hoogte kan deze efficiënte reactie zelfs bij kleine storingen in het subsysteem worden bereikt. Langdurige en chronische veranderingen in dit proces kunnen echter leiden tot chronische degeneratieve ziekten en/of overgevoeligheid (chemische gevoeligheid).

1-2-3 Aard van informatie-inname en -distributie

[028] Het holistische homeostatische reactiesysteem heeft veel redundantie en reserves om gedurende het hele leven goed te kunnen functioneren. Dankzij enorme voedingsreserves kan het individu zelfs bij een acute toename van de totale toxische belasting van het milieu zijn welzijn behouden.

Om te overleven heeft het lichaam het aangeboren vermogen om op externe prikkels te reageren. Er zijn verschillende criteria waaraan moet worden voldaan om een normale homeostase te hebben. Deze omvatten informatieverzameling door de sensorische zenuwen, het autonome zenuwstelsel en receptoren van de elektromagnetische matrix van het bindweefsel van de huid, en automatisme en het goed functioneren van het redoxproces. Volgens Heine is de meest geschikte energievorm die het lichaam het vermogen geeft om zichzelf te corrigeren (homeostase) de invoer en verwerking van informatie.^{Q4} Informatie uit de binnenkomende prikkels zet de sterk met elkaar verweven open receptorsystemen van het lichaam (de huid en slijmvliezen en in het bijzonder de CTM) aan om hun eigen latente vermogen te activeren, niet

alleen om structuur en organisatie te vormen (d.w.z. matrix, cellen, organen, systemen), maar ook om deze in stand te houden voor een optimale werking. Het belangrijkste belang van informatie uit de binnenkomende prikkels als niet-chaotische energievorm is dat deze niet gebonden is aan een bepaalde energiedrager (d.w.z. geluidsgolven, zicht, tactiele verbinding, maag- en darmfunctie en opname van voedingsstoffen, enz.)^{Q4} en dus via meerdere transportmiddelen vaak gelijktijdig in meerdere delen van het lichaam kan binnenkomen. Elk type sensor in het lichaam kan bepaalde informatie-input van een binnenkomende stof zowel lokaal als centraal waarnemen, waardoor het lichaam over vele vroegtijdige waarschuwingssystemen kan beschikken, met of zonder geïntegreerde reacties. Informatie die een levend systeem binnenkomt, is dus de meest geschikte energiedrager voor het in gang zetten van zowel lokale als verre extracellulaire en intracellulaire wederzijdse feedback via het homeostatische mechanisme van het lichaam, met inbegrip van de aanpassings-, afweer- en herstelmechanismen. Binnenkomende informatie heeft bijna nooit een neutraal effect.^{Q4} Het heeft meestal een lineair effect of een bifasisch effect (bijv. een lage dosis veroorzaakt stimulatie, een hoge dosis veroorzaakt remming) of omgekeerd, en een homeostatisch respons-effect, waarbij een van beide of beide effecten veranderingen in de lichaamsfuncties kunnen veroorzaken. Het neutrale effect van de binnenkomende informatie wordt niet geregistreerd of wordt gewoonweg afgeschermd, terwijl de positieve informatie de holistische respons op een positieve manier lijkt te beïnvloeden in de vorm van welzijn en het evenwicht van het autonome zenuwstelsel wordt geregi-

streerd als een positieve respons.

Het fundamentele moleculaire mechanisme dat informatie in het lichaam in gang zet om homeostase te initiëren, lijkt elektromagnetische eigenschappen te hebben,^{Q4} die communicatiemiddelen worden. De elektrische en magnetische toon die wordt vastgesteld door isotonie, isoosmie, isionie en redoxreacties reageert op elke verandering in de huid en het slijmvlies, maar vooral in de extracellulaire matrix (ECM) met afwijkingen in het elektrisch potentieel.^{Q4} De ingevoerde informatie van een externe stimulus kan worden gecodeerd in het georganiseerde water in het lichaam en kan op deze manier de celmembraan informeren als een potentiële afwijking voor een wederzijdse feedbackreactie.^{Q4} Deze feiten benadrukken dus de rol van elektromagnetisme in een ordelijke lichaamsfunctie.

Elk orgaan is een verzameling van cellen, autonome of sensorische zenuwen en CTM die met elkaar communiceren via verschillende modaliteiten. Deze modaliteiten omvatten neurotransmitters, zenuwimpulsen, verschillende cytokineveranderingen, groeifactoren, enz., die informatie lokaal en uiteindelijk door het hele lichaam verspreiden. Deze modaliteiten, waaronder huid, slijmvliesen en CTM-receptoren, staan in wisselwerking met elkaar en maken deel uit van de geïntegreerde homeodynamische aanpassingsreactie, waaronder de afweer- en herstelmechanismen, die allemaal communiceren dat een stimulus het lichaam is binnengekomen, waarop moet worden gereageerd en die moet worden gecontroleerd. Op hun beurt communiceren de organen en CTM ook met andere organen en systemen en de rest van de om-

geving van het individu om een algemene bifasische, energie-efficiënte holistische homeodynamische functie te verkrijgen en te behouden. Veranderingen in deze reeks gebeurtenissen kunnen leiden tot chronische degeneratieve ziekten en/of overgevoeligheid (chemische gevoeligheid). Zie figuur 1.2.

Het feit dat we tot op zekere hoogte in leven blijven, ligt bijna buiten onze controle, omdat automatische homeodynamische functies de overhand hebben om te overleven.^{Q47} We worden bijvoorbeeld door het lichaam gedwongen om water en voedsel te zoeken door automatische dorst en honger. Gevoelens van kou of overmatige warmte dwingen ons om voor warmte te zorgen.

[029]

Volgorde van de dynamiek van homeostase tot pathologie

figuur 1.2 Volgorde van homeostase tot pathologie. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

1-2-4 Automatisme van het lichaam — energie

Dit automatisme van het lichaam om te overleven komt tot uiting in het dynamische holistische homeostatische mechanisme, dat bestaat uit het ontvangen van stimulusinformatie, het neutraliseren van schadelijke stimuli door het aanpassingsmechanisme, de afweer en de herstelprocessen om schade veroorzaakt door schadelijke stimuli te corrigeren en te herstellen, waarbij zowel externe als interne omgevingsstimuli worden verwerkt. De neurale, humorale en cellulaire

regelcircuits werken met elkaar en met de CTM samen als een onderling verweven holistisch homeostatisch regelsysteem.⁴ Ongunstige veranderingen in dit proces leiden tot chronische degeneratieve ziekten en/of chemische overgevoeligheid.

Om de energiestroom voor het homeostatische proces met het zuurstofreducerende elektrische potentieel (oxidatie-reductie, B 1 (TPP) en B2 (FAD)⁴-afhankelijke elektronen-overdrachtsreactie) als kern te waarborgen, blijven de cel en zijn CTM-omgeving op elkaar inwerken als regulatoren van elkaar. Deze interactieve processen die het vermogen van het lichaam om te functioneren niet alleen voor overleving maar ook voor optimale werking in stand houden, worden beïnvloed door zowel de totale som van de externe en interne omgevingsprikkels als de voedingsstatus, die gemiddeld, optimaal of uitgeput kan zijn. Deze redoxprocessen kunnen de lichaamsfuncties gemakkelijk positief of negatief beïnvloeden en kunnen met de huidige technologie worden gemeten door de evaluatie van redoxpotentialen (Eh) met behulp van Nehm (redox-assays) vergelijkingen, potentio-metrisch door middel van geschikte werk- en referentie-elektroden, en chemoluminescentie (lichtreactiemetingen). De geregistreerde potentie kan worden gewijzigd door redox-actieve verbindingen toe te voegen die oxidosie (giftige chemicaliën) of redosis (voedingsmiddelen, kruiden en voedingsstoffen) bevorderen.

Elke groep organische cellen en hun CTM hebben hun eigen vaste zuurstofreducerende potentieel en hun eigen energie-potentieel nodig om efficiënt te kunnen functioneren. Het

normale individu functioneert volgens de principes van efficiënte receptie en verzameling. [030] Deze functies omvatten de toestand van het binnenkomen van stimulusinformatie, het tegenhouden van schadelijke stimuli, de coördinatie van informatieontvangst, aanpassing, neutraliserende processen, afweer- en herstelmechanismen. Het doel is een energie-efficiënte regulering van het lichaam als geheel. De dynamiek van de homeostase kan alleen in stand worden gehouden als het organisme zuinig werkt, anders ontstaan ziekteprocessen zoals overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten. De taak van de regulerende en controlerende systemen is om alle metabolische processen volgens economische principes aan te passen aan de energiebehoefte op elk moment, via de kortste route, in de kortste tijd en met een minimum aan energie. Dit is natuurlijk niet altijd even gemakkelijk vanwege de kinetica van sommige milieutoxines en de slechte voedingstoestand van veel patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten. Sommige soorten dioxines hebben bijvoorbeeld een halfwaardetijd van meer dan een half jaar tot een jaar, waardoor een korte neutralisatieperiode onmogelijk is en ontgifting bij een tekort aan voedingsstoffen langer duurt of zelfs onbepaald kan zijn.^{Q48}

Bij zieke personen kunnen symptomen (pijn, jeuk, zwakte en vermoeidheid) worden beschouwd als weerspiegelingen van verstoringen in de homeodynamische regulatie. Veel andere soorten symptomen, waaronder voorbijgaande angst, depressie, tachy- en bradycardie, extrasystolen, hartkloppingen, kortademigheid, hoesten, opgeblazen gevoel, krampen,

hoofdpijn, duizeligheid, gevoelloosheid, tintelingen, hyper- en hypotensie, droge mond, anorexia, misselijkheid, constipatie, diarree, fibromyalgie, urine-urgentie en -frequentie, enz. zijn reacties van een veranderde fysiologie. Veel van deze symptomen werden voorheen door de medische wereld als functioneel beschouwd. In het licht van nieuwe inzichten moeten het proces van homeostase en dyshomeostase nu echter worden beschouwd als klinische weerspiegelingen van de homeostatische reactie. De bovengenoemde symptomen zijn van voorbijgaande aard en periodiek. Ziekte is het gevolg van een aanhoudende verstoring van de inputstoffen (informatie) en het feedbackmechanisme van de dynamiek van de homeostase. Deze symptomen weerspiegelen deze veranderde fysiologie.

1-2-5 Klinische tekenen en symptomen na chronische noxieve inbreng

Na blootstelling aan een schadelijke prikkel verstrijkt er een bepaalde tijd tussen het optreden van symptomen zoals algemene pijn, jeuk, vermoeidheid of zwakte of een van de bovengenoemde symptomen, die het gevolg zijn van vroege homeodynamische verstoringen, en het moment waarop ziekten een vaste naam krijgen en onomkeerbaar zijn, zoals hypertensie, myocardinfarct en beroerte. Om de ziekte in een vroeg stadium van homeodynamische disfunctie (pijn, jeuk, vermoeidheid, zwakte) te diagnosticeren in plaats van te wachten op het optreden van een vastgestelde ziekte (hartinfarct, ademhalings- of nierfalen), is dit meestal het beste moment voor de arts om het proces om te keren. De

arts moet dus de lineaire en bifasische effecten van de binnenkomende schadelijke prikkels en de dynamiek van de homeostase van het lichaam begrijpen om ernstige metabole veranderingen en uiteindelijk eindorgaanfalen te voorkomen. Onze indruk is dat de meeste ziekten, vooral chronische ziekten, prodromen hebben die minuten, uren, dagen, weken of jaren duren, afhankelijk van de kinetica van de binnenkomende prikkels, hun absorptiesnelheid en hun halfwaardetijd, evenals het vermogen van het lichaam om te reageren via zijn homeostatische neutralisatie- en aanpassingsreacties. Daarom is dit stadium van initiële binnenkomst en letsel het moment voor therapeutische manipulatie voordat de dyshomeostase vast komt te zitten.

Hoewel dit boek een schat aan informatie bevat over systeem- en subsysteemreacties, moet de lezer in gedachten houden dat het begrijpen en beïnvloeden van de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen, de kinetica van de binnenkomende prikkels en hun potentiële lineaire en bifasische effecten, evenals de holistische reactie van het homeostatische mechanisme van het lichaam, van cruciaal belang is voor het verkrijgen en behouden van een optimale gezondheid. Een holistische benadering wordt in de moderne geneeskunde vaak vergeten omdat we overspoeld worden met feiten over de werking van subsystemen en we versnipperd zijn door subspecialisaties in bijna alle gebieden van de geneeskunde en chirurgie. We worden bijvoorbeeld overspoeld met feiten over de nieren, de lever, het immuunsysteem en niet-immuun ontgiftingssystemen, hoe de endocriene en neurologische systemen werken, inclusief meningen

van medische en chirurgische therapeuten op elk gebied, maar er wordt weinig gezegd over hoe de holistische, harmonieuze, geïntegreerde functie van al deze systemen tot stand komt (reactie op binnenkomende vreemde informatie, ontvangst, neutralisatie, aanpassing, afweer en herstel) en hoe deze wordt gebruikt om de gezondheid te behouden. **[031]** Het begrip van deze geïntegreerde holistische reactie is de sleutel tot preventie en mogelijke omkeerbaarheid van ziekten. Veel nieuwe auteurs denken dat hun eigen enkele modaliteit, zoals lichaamsbeweging, voeding of immuunmanipulatie, de oplossing voor gezondheid is. Natuurlijk is dit soms waar, maar op de lange termijn is hun beperkte therapie meestal slechts een gedeeltelijke oplossing. Voor het behoud van de gezondheid en het voorkomen van ziekte is een volledig holistisch diagnose- en behandelingsprogramma nodig. Het doel van dit boek is om deze kennis te integreren voor de ontwikkeling van een holistisch behandelingsprogramma.

Wanneer de clinicus probeert om vroegtijdige homeostatische disfunctie te diagnosticeren om ziekte te voorkomen en vroegtijdige periodieke homeostatische verstoringen, zoals gezien bij chemische gevoeligheid (de bijwerking op omgevingsdoses van toxische en niet-toxische chemicaliën), (aperiodieke homeostatische verstoring) of bij chronische degeneratieve ziekten (een ingrijpende verslechtering van de dynamiek van de homeostase, die nooit meer terugkeert naar normaal, bijvoorbeeld spondylose en spondylitis), is het van het grootste belang om zoveel mogelijk feiten te begrijpen over de dynamiek van het holistische homeostatische proces

in de eindorganen.

1-3 Het communicatiesysteem van het lichaam — grondreguleringsysteem

Het communicatiesysteem van het lichaam begint bij de huid en slijmvliezen van de darmen, de luchtwegen en het urogenitale stelsel, die in eerste instantie veel giftige prikkels uit de omgeving waarnemen en afweren, waaronder bacteriën, virussen, parasieten, giftige chemicaliën, pollen, stof, schimmels, elektromagnetische straling en zelfs giftige voedingsmiddelen. Het lichaam verzamelt deze informatie en activeert aanpassings- en afweermechanismen door middel van een reeks fysiologische en mechanische functies, waaronder speciale informatieontvangstlijnen die zijn verbonden met diepe gebieden zoals de CTM, de hersenen, mechanische (eiwitten, lipiden, celbarrières), immunologische (IGA) en enzymatische (bijv. superoxide-dismutase, glutathionperoxide, catalase, enz.) en andere voedingsstoffen (vitamine A, C, E).

Het concept en de feiten over het communicatiesysteem waarin de CTM-receptoren, evenals andere receptoren zoals de huid, slijmvliezen, ogen en oren, een belangrijke rol spelen in het verzamelen van informatie door het lichaam en het holistisch reageren daarop. Deze relatie tussen functie en omgeving is ontstaan in de Germaanse landen. Van hieruit verspreidde de informatie en communicatie van het lichaam over de omgeving zich over het grootste deel van Midden- en Oost-Europa. Het basisreguleringsysteem voor commu-

nicatie begint nu ook in de Verenigde Staten begrepen te worden, waar men het bespreekt als het cellulaire communicatienetwerk. Beide maken deel uit van het algemene wederzijdse communicatiesysteem van de informatie die door waarneming van de omgeving wordt verkregen voor het reguleren van de dynamiek van de homeostase in het lichaam. De dynamiek van deze reeks gebeurtenissen zal in dit boek worden opgenomen als het grondreguleringssysteem. Deze communicatie met schadelijke omgevingsprikkels en het lot daarvan hebben een grote invloed op het ontstaan en de verspreiding van chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.

Het wetenschappelijk begrip van de functionele integratie van de binnenkomst van vreemde informatie en de ontvangst ervan is fragmentarisch en niet goed onder woorden te brengen. Er is echter een overvloed aan feiten bekend over de lokale communicatie tussen de huid, slijmvliezen, CTM en de versterkingssystemen,^{Q4} waaronder het immuunsysteem, het autonome zenuwstelsel en het endocriene systeem. De omvang van de dynamische functie van het lokale bindweefsel is tot nu toe niet goed geïntegreerd in het Noord-Amerikaanse denken en een poging om het begrip van deze functie te vergroten zal een doelstelling zijn die in dit boek wordt opgenomen. Ons doel is om de integratie van de communicatie van de huid en slijmvliezen en het lokale CTM en zijn cellulaire componenten met de amplificatiesystemen voor complexere reacties waarbij het immuunsysteem, het endocriene en het autonome zenuwstelsel, en de dynamiek van de regionale en centrale homeostatische controlecentra

in de hersenen te beschrijven.^{Q49-51} Dit communicatienetwerk moet worden geïntegreerd tussen de balans tussen verontreinigende stoffen en voedingsstoffen en de overbelasting door verontreinigende stoffen, die beide ziekten kunnen veroorzaken. Dit hoofdstuk is gewijd aan het beschrijven van de feiten die het communicatiesysteem laten werken, door de mechanismen te laten zien die het lichaam in staat stellen disfuncties te ontwikkelen zonder echte vaste ziekten te veroorzaken door het ontstaan van ontstekingen en littekens. [032] Ook zal dit boek laten zien hoe het herstelmechanisme werkt en hoe de verspreiding van chronische ontstekingen plaatsvindt.

Het grondregulerende communicatiesysteem (GRS) is een lokaal systeem voor het ontvangen en verzamelen van informatie, aanpassing, afweer, herstel en wederzijdse feedback, waarvan de functionele eenheid bestaat uit het bindweefsel (CT) en de cellen daarvan, waaronder de fibroblast, macrofaag, leukocyt en mestcel.^{Q4} Het CTM maakt 40% uit van het lichaamsweefsel dat elke cel en elk orgaan omgeeft en vormt 87% van de dermis en het submucosale gebied. Dit systeem bestaat ook uit het losse areolaire weefsel dat glucose-aminoglycanen (GAG's), proteoglycanen (PG's), collageenvezels en elastine bevat, die worden geproduceerd door de fibroblasten.

Het grondreguleringsysteem omvat ook de endovasculaire route, waaronder lymfevaten, de autonome zenuwuiteinden en soms ook de somatische sensorische zenuwen. Al het bovenstaande vormt de communicatieverbindingen van het grondreguleringsysteem voor lokale, regionale (spinale re-

flexen) en centrale functies en feedback (reticulaire formatie, hypothalamus, pijnappelklier, area postrema van het vierde ventrikel en limbisch systeem). De totale respons van dit systeem resulteert in de algemene homeostatische respons.⁴ Zie figuur 1.3.^{Q4}

Lokaal grondregulerend communicatiesysteem

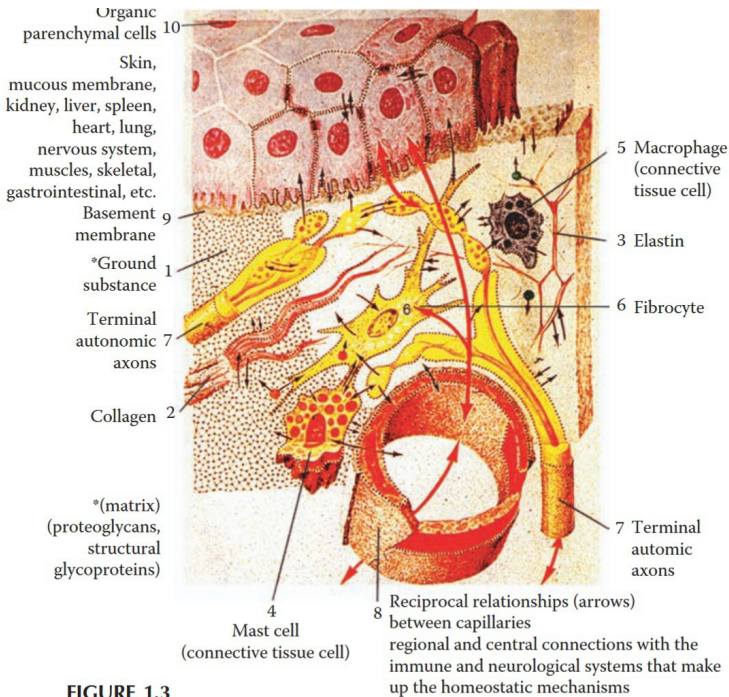


FIGURE 1.3

figuur 1.3 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Wederzijdse relaties (pijlen) tussen capillairen (8), grondsubstantie (matrix), (proteoglycane en structurele glycoproteïnen 1, collageen 2, elastine 3), bindweefselcellen (mestcel 4, afweercel 5), fibrocyten (6), terminale autonome axonen (7) en organische parenchymcellen (10). Komt voor in het basismembraan (9), de fibrocyt (6) is het regulerende centrum van de grondsubstantie. Alleen dit type cel is in staat om extracellulaire

componenten te synthetiseren. De belangrijkste mediators en filters van informatie zijn de proteoglycanen, structurele glycoproteïnen en de suikerfilm op het celoppervlak, glycocalyx (stippellijn op alle cellen, collageen en elastine). (Aangepast uit Pischinger, A., Matrix and Matrix Regulation: Basis for a Holistic Theory in Medicine, Ed. H. Heine, Eng. Trans. N. MacLean, Brussel, België: Editions Haug International, 21, 1991.)

1-3-1 Anatomische categorieën gebruikt in de communicatie voor het reguleren van het homeostatisch mechanisme

[033] De dynamiek van homeostase, die wordt aangestuurd door schadelijke prikkels en tot uiting komt in het communicatiesysteem, kan worden onderverdeeld in vier grote anatomische categorieën van lichaamsfuncties. Er is een geïntegreerde harmonieuze afstemming van anatomische categorieën en hun functies via het basisreguleringsysteem dat globale reacties genereert. De functie van deze anatomische categorieën zal vanwege hun complexiteit en omvang als afzonderlijke entiteiten worden besproken. Vanwege al hun fysiologische reacties kunnen deze anatomische categorieën worden gebruikt voor communicatie. Deze categorieën omvatten het bindweefsel (ECM), de neurovasculaire boom, de intravasculaire inhoud en de cel, die samen het grondreguleringsysteem vormen dat wordt gebruikt voor communicatie voor homeostase.^{Q4} De harmonieuze coördinatie van de dynamiek van de totale homeostase van het lichaam, die wordt gebruikt voor communicatie, evenals de individuele subfunctie van deze complexe interacties wanneer ze ernstig verstoord zijn, resulteert in overgevoeligheid en met name

aandoeningen zoals chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.^{Q4}

Er worden vier algemene anatomische categorieën van het communicatiesysteem voor homeostatische regulatie gepresenteerd, die elk afzonderlijk worden besproken. Deze categorieën omvatten de huid, het slijmvlies, het CTM-complex, de bloedvaten, de intravasculaire inhoud en het neurologische systeem.

1-3-2 Huid en slijmvlies

De huid en het slijmvlies hebben een barrière- en zeefeffect voor de meeste belangrijke verontreinigende stoffen. Ze hebben ook een communicatiefysiologie die nauw verbonden is met het CTM voor de communicatie van milieuverontreinigende stoffen en binnenkomende stoffen die als schadelijke prikkels kunnen fungeren en de inwendige organen en hun fysiologie kunnen verstoren. De huid is vanwege haar stevigheid en dikte veel moeilijker te penetreren door schadelijke prikkels, maar ze heeft ook receptoren die naar het CTM kunnen gaan of rechtstreeks via bepaalde receptoren en zenuwen naar de hersenen. (Dit wordt later besproken onder receptoren.)

De slijmvliesen vormen geen moeilijke barrière om te doorbreken vanwege hun dunheid en zijn daarom veel gemakkelijker te beschadigen. Bovendien zijn hun receptoren veel gevoeliger, waardoor ze sneller en gemakkelijker worden geactiveerd en het interne milieu eerder wordt gewaarschuwd. Beide organen (de huid en het slijmvlies) bestaan

voor 80-89% uit CTM. Daarom functioneren deze twee organen fysiologisch samen met de bindweefselmatrix en de fysiologie daarvan.

1-3-2-1 Bindweefselmatrix

1-3-2-1-1 Mechanisch ondersteuningssysteem (ondersteunende structuur)

Bindweefsel is een ondersteunende structuur voor veel delen van het lichaam, waaronder de huid, het maag-darmkanaal, de luchtwegen, het urogenitale systeem, de lever, de milt, de longen, het hart en de bloedvaten, de nieren, de blaas, de bijnieren, de slagaders en aders, het kraakbeen en de botten, het lymfestelsel, een deel van het beenmerg en het zenuwstelsel. Het vormt 40% van het lichaamsweefsel en ondersteunt organen en systemen zodat ze goed kunnen functioneren. Het bindweefsel werkt als een veer en beschermt het bovenliggende en onderliggende weefsel tegen kleine en soms zelfs grote beschadigingen. Door deze netachtige bovenbouw fungeren PG/GAG's als een schokabsorberend systeem dat werkt als een smeermiddel (gewrichts-smeermiddel), dat bij herhaalde zware mechanische belasting verandert in een viskeuze elastische (gel naar sol, sol naar gel) substantie en bovendien door de mechanische druk elektrische reacties opwekt.

Professionele atleten, hardlopers en mensen met meerdere episodes van skeletletsel ervaren dit schokabsorberende schadefenomeen, waardoor de matrix vaak gevoeliger wordt en andere secundaire gevoeligheden voor voedingsmidde-

len, schimmels en chemicaliën worden geactiveerd. [034] Dit type letsel is zeer elastisch vervormbaar en heeft een hoog energieverbruikend effect. We zien dit fenomeen, niet alleen als gevolg van trauma, maar ook door fasciale sekwestratie van verontreinigende stoffen, bij een subgroep van chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten die meerdere terugkerende blessures hebben gehad. Deze patiënten zijn vaak zwak en hebben ernstige spier-, fasciale en gewrichtspijn omdat ze zoveel energie overbrengen in hun pogingen om een harmonische energiestroom te verkrijgen. Bij dit type letsel is het moeilijk om homeostase te bereiken en te behouden, waardoor vaak fysiotherapie, craniale manipulatie, acupunctuur, energiebalans, ontgiftig, voedingstherapie en soms zelfs chirurgie nodig zijn. Deze patiënten hebben ook vaak last van weersveranderingen die de gewrichten, fascia en spierpijn verergeren. Interne gewrichtspathologie vertoont veranderingen, die op hun beurt de colloïdale chemie en respons transformeren, waardoor de elektrische en homeostatische reacties worden beïnvloed. Recent onderzoek heeft aangetoond dat in vitro gels die in de drukindustrie worden gebruikt, vlak voor en tijdens weersveranderingen aanzienlijke vormveranderingen ondergaan. Vermoedelijk vindt dezelfde verandering plaats in de colloïde in de matrix van gewonde patiënten.⁴

Bindweefsel bestaat uit cellen, fibroblasten, macrofagen, mestcellen, plasmacellen, extracellulaire vezels en extracellulaire amorfe grondsubstantie.⁴ Zacht bindweefsel (SCT) wordt gekenmerkt door een relatief kleine hoeveelheid losjes gerangschikt collageen met een overvloedige amorfe

gronds substantie (PG's en GAG's) rondom de cellen.⁴ Alle vezeltypes en alle celtypes kunnen aanwezig zijn. Zoals eerder vermeld, zoeken zwervende celtypen zoals monocyten-macrofagen en leukocyten hun werkterrein in dit type weefsel, waar confrontatie met antigenen veel voorkomt. Traumatisch letsel maakt dit weefsel zeer vatbaar voor veel milieuverontreinigende stoffen die tot totale lichaamsdisfunctie kunnen leiden.

Harder bindweefsel bestaat uit dicht onregelmatig bindweefsel (dermis, vaginale wand, periosteum, perichondrium, perineuron en orgaancapsules) en regelmatig bindweefsel (fascia), evenals los areolair weefsel met reticulair vezels.⁵¹ Dit laatste type weefsel (los areolair en reticulair) bevat een overvloed aan reticulair vezels, die eindigen in proteoglycanen en GAG's. Deze vezels vormen een los netvormig stroma voor organen zoals lymfeklieren, milt en beenmerg. De term stroma verwijst naar mesenchymale afgeleiden van een orgaan, d.w.z. bindweefsel en vaatweefsel. Het parenchym is het functioneel gedifferentieerde epitheel dat geschikt is voor een bepaald orgaan.

1-3-2-2 Communicatiesysteem Eigenschappen

Het bindweefsel is een verweven interne mediator tussen de bloedvaten en zenuwen aan de ene kant en het eindorgaan aan de andere kant. Het terrein van de matrix waar lokale verstoringen plaatsvinden, bestaat uit drie delen: het parenchym, het basismembraan en de amorfe gronds substantie, inclusief de capillairen en de zenuwuiteinden. De ECM is voornamelijk betrokken bij de communicatie van verstorin-

gen van andere weefsels en vormt een ondersteunende structuur voor de cellen van de huid, het maag-darmkanaal of elk ander orgaan.

Het bindweefsel, dat een belangrijk onderdeel vormt van het communicatiesysteem, speelt een dominante rol bij de ontvangst, overdracht, aanpassing en genezing van informatie in het dynamische proces van homeostase.⁴ Ongeveer een zesde van het lichaam bestaat uit ruimtes tussen de cellen, die worden gevuld door het interstitium en de vloeistof tussen de ruimtes.⁴ Het bindweefsel is het grootste systeem in het lichaam, doordringt elk orgaan en reguleert volledig de voeding en afvalstoffen. Het maakt ook deel uit van elke ontstekings- en afweerreactie, waarmee het vrij communiceert en zo het celmilieu reguleert.

Een andere categorie van informatieverspreiding voor communicatie is de driedimensionale architectuur van de ECM, die onder bepaalde omstandigheden de expressie van de genetica van de cel kan wijzigen en veranderen.^{Q4} Deze driedimensionale configuratie en receptorinformatie van de matrix lijkt van belang te zijn bij de eliminatie van tumoren en kan dus een krachtig hulpmiddel worden bij de eliminatie van carcinoom.

Alle organische cellen zijn voor hun bestaan afhankelijk van de intacte functie van het bindweefsel, omdat het bindweefsel de directe omgeving van de cellen vormt. De CTM omringt alle celsegmenten en organen. **[035]** De twee soorten vaste structuren van het bindweefsel zijn de collageenvezelbundels en het losse areolaire weefsel, dat bestaat uit fibrillen van type III collageen, PG's en glucoseaminoglycaanfi-

lamente, verweven op een hyaluronzuurboom.^{Q4} Deze structuren vormen een belangrijk deel van het communicatienetwerk waarvan de receptoren informatie opnemen en via banen doorgeven. De informatiebanen sturen aanpassingen en veranderingen in de reactie op het binnendringen van schadelijke prikkels.

De CTM bepaalt de fysieke eigenschappen van het weefsel en vormt het architecturale raamwerk van het lichaam, waarbij de hoeveelheden per orgaan verschillen. Zo is bindweefsel een belangrijk bestanddeel van de huid en botten en een minder belangrijk bestanddeel van de hersenen en het ruggenmerg. Variatie in de relatieve hoeveelheden van de verschillende soorten matrixmacromoleculen en in de manier waarop ze in de ECM zijn georganiseerd, leidt tot een verbazingwekkende diversiteit aan vormen die elk zijn aangepast aan de functionele eisen van het specifieke weefsel. Deze vormen vertonen vervolgens een diversiteit aan functies. Bissal et al. hebben aangetoond dat de driedimensionale architectuur van CTM een communicatiesysteem heeft dat de genfunctie waarschijnlijk via epigenetica kan controleren en wijzigen; de celfunctie is dus afhankelijk van de juiste architectonische configuratie van de matrix.⁴ De matrix speelt een veel actievere en complexere rol bij het reguleren van het gedrag van de cellen waarmee hij in contact komt door de ontwikkeling, migratie, proliferatie, vorm en functie te beïnvloeden.^{Q3,4} Zie figuur 1.4.

Collageen wordt voornamelijk aangemaakt door fibroblasten, maar ook door chondroblasten, osteoblasten, gladde spiercellen, endotheelcellen en epitheelcellen. Collageen

wordt over het algemeen ingedeeld in vijf typen: Type I: fibrillen, bundels van de dermis, botten, pezen, darmslijmvlies en fibrocartilage; Type II: fibrillen, omvat alle soorten kraakbeen; Type III: fibrillen; bloedvaten, dermis, stroma van inwendige organen, lamina reticularis van basale membranen; Type IV: geen gedefinieerde organisatie — basale lamina; Type V: geen gedefinieerde organisatie — placenta en foetale lamina. Er zijn ook reticulaire vezels (0,05-2 gM), die voornamelijk bestaan uit type III collageen, maar met enkele bijbehorende glycoproteïnen en PG's. [036] Er komen ook elastische vezels voor. De collageenvezelbundels strekken zich over lange afstanden uit in het interstitium en zorgen voor het grootste deel van de treksterkte en elasticiteit van het bindweefsel.^{Q4}

PG/GAG's op een hyaluronzuurboom

figuur 1.4 Linkproteïnen (1) binden de proteoglycaanmoleculen aan hyaluronzuur (2). Dit wordt uitgerekt door de negatieve lading. Hetzelfde gebeurt met de polysaccharideketens (3), die worden uitgerekt van hun eiwitruuggengraat. De onderbroken lijnen geven het “domein” van een proteoglycaanmolecuul weer. De dubbele pijl geeft het vloeibaar-kristalgebonden water en de ionenuitwisselingscapaciteit (pijl) tussen de polysaccharideketens weer. (Aangepast uit Pischinger, A., *Matrix and Matrix Regulation: Basis for a Holistic Theory in Medicine*, Ed. H. Heine, Eng. Trans. By Ingeborg Eibl, North Atlantic Books, 25, 1991. Met toestemming.)

Volgens Linsenmayer^{Q52} heeft collageen tal van andere eigenschappen dan alleen een ondersteunende structuur. Deze andere functionele eigenschappen voor communicatie om-

vatten betrokkenheid bij celhechting (celadhesie) en differentiatie, als chemotactische middelen, als antigenen in immunopathologische processen en als detectieve componenten in centrale pathologische processen.

De amorfe grondsubstantie van het CTM omhult alle cellen en vezels en is een gel die veel water bevat. GAG's, voorheen zure mucopolysacchariden genoemd, zijn lange negatief geladen polysaccharideketens die bestaan uit herhalende disaccharide-eenheden.^{Q4} De zeven soorten GAG's omvatten hyaluronzuur, chondroïtine 4-sulfaat, chondroïtine 6-sulfaat, keratinesulfaat, heparinesulfaat, dermatinesulfaat en heparine.^{Q4}

Alle GAG's, behalve hyaluronzuur, verbinden zich met kernproteïnen tot gigantische glycoproteïnen (mucoproteïnen). Dit zijn gigantische moleculen die voor 90-95% uit koolhydraten bestaan. Ze trekken water aan, wat de matrix turgor geeft, wat niet alleen compressie voorkomt, maar ook fungeert als een omgevingsreceptor en communicatiemiddel.

Glycoproteïnen voor celadhesie zijn ook eiwit-koolhydraat-verbindingen, maar eiwit vormt het grootste deel (90-95%). Hiertoe behoren fibronectine en chondronectine.

De PG's en glucoseaminoglycanen (PG/GAG's) zijn extreem dunne, spiraalvormige moleculen die voor 98% bestaan uit hyaluronzuur met glucosemoleculen en voor 2% uit eiwitten. Ze vormen een mat van zeer fijne reticulaire filamenten (los areolair weefsel) die lijken op een borstelbos.

De vloeistof in het interstitium, die bijna alle componenten

van plasma bevat, met uitzondering van een gefilterd eiwitgehalte dat nog lager is dan dat van plasma, wordt aangevoerd door filtratie en diffusie vanuit de capillairen. De interstitiële vloeistof (IF) – de vloeistof die zich buiten de cellen in het lichaam bevindt, in de ruimtes tussen de cellen – zit voornamelijk opgesloten in minuscule ruimtes in de matrix van de proteoglycaanfilamenten, waardoor het complex een perifere lokale regulator is van IF en lymfestroom voor regionale en centrale homeostase.^{Q4} Dit fenomeen is een andere manier waarop communicatie plaatsvindt.

De combinatie van 53 proteoglycaanfilamenten en de vloeistof die daarin opgesloten zit, heeft de eigenschap van een gel. Vloeistof kan moeilijk door deze gel stromen en diffundeert daarom langzaam, molecuul voor molecuul, in een kinetische beweging. Deze diffusie van vloeistof, die vrij door de gel stroomt, is 95-99% zo snel als wanneer deze de capillairen verlaat. Voor de korte afstanden tussen de capillairen en het eindorgaangewebe en de cellen maakt deze diffusie een snelle transport door het interstitium mogelijk, niet alleen van water en in water oplosbare stoffen, maar ook van elektrolyten, voedingsstoffen, celafval, in vet oplosbare stoffen, met name zuurstof, kooldioxide en helaas ook de meeste organische giftige stoffen.^{Q54} Omdat deze stoffen alle delen van het capillaire membraan kunnen doordringen zonder alleen door de poriën te gaan (zoals alleen in water oplosbare stoffen doen), is de transportsnelheid door het capillaire membraan vele malen hoger dan die van stoffen zoals natriumionen en glucose. Daardoor kunnen toxische stoffen veel sneller worden verspreid, wat gedeeltelijk verklaart waarom

veel chemisch gevoelige patiënten binnen enkele seconden tot minuten na blootstelling reageren. Verspreiding wordt ook beschouwd als een effectief communicatiesysteem.

De kleine bloedvaten filteren een groter deel van de grote eiwitten, wat niet alleen betekent dat de communicatie verandert, maar ook dat de toxische stoffen die aan dat specifieke eiwit zijn gebonden, in de vaatboom worden vastgehouden. Deze toxische stoffen kunnen vervolgens herhaaldelijk door de bloedvaten naar de lever, de nieren en de longen worden afgevoerd voor verdere ontgifting, maar kunnen ook schade aan de vaatwand veroorzaken door de terugkerende reacties die ontstekingen, endotheelbeschadiging en uiteindelijk door de omgeving veroorzaakte vasculitis veroorzaken.

De extracellulaire vloeistof omhult de cellen in het lichaam gelijkmatig. Hierdoor kan informatie worden overgedragen door middel van de juiste signalen en reacties via groeifactoren, neurotransmitters en andere hormonen die van en naar de intracellulaire ruimte reizen. Door dit proces is de communicatie goed geregeld.

Door deze anatomische organisatie, waarbij elke lichaamscel wordt omhuld, kan de arts op elke plaats in het grondreguleringsysteem ingrijpen om reacties op gang te brengen of de therapie te versterken. Aanvankelijk werd gedacht dat dit GRS uniform en volledig reageerde op elke stimulus.⁴ [037] Verder onderzoek in ons centrum (en door anderen) toont echter aan dat er, met of zonder schade door verontreinigende stoffen, uitzonderingen kunnen zijn waarbij de informatie over de initiële lokale aantasting niet verder reikt

dan het lokale of regionale gebied en de schadelijke stimuli lokaal worden tegengehouden. Een alternatieve reden voor het ontbreken van informatieoverdracht zou kunnen zijn dat de verspreiding van de schadelijke prikkels door de afweer in dit gebied wordt tegengehouden of geminimaliseerd. Het kan ook zijn dat de weerstand van het lichaam rond het beschadigde gebied is toegenomen, of dat de prikkels alleen distaal naar bepaalde regionale gebieden in het lichaam zijn gegaan, of misschien dat de prikkels minder intens waren dan de oorspronkelijke lokale prikkel. Met begrip van dit concept en deze feiten is een van de strategieën die wordt gebruikt bij de preventie en beheersing van de verspreiding van ziekten en het omkeren van periodieke focale homeostatische stoornissen (chemische gevoeligheid) en aperiodieke homeostatische stoornissen (chronische degeneratieve ziekten) het stoppen van de verspreiding en feedback van gewijzigde informatie. (Zie het hoofdstuk Behandeling in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische gevoeligheid.) Deze constante schadelijke prikkels zouden een algemene ontsteking veroorzaken als het aangetaste gebied de reactie niet lokaal zou kunnen beperken.

De arts wil de reactie op schadelijke prikkels als een farmacologische reactie (eindig) houden in plaats van een pathologische reactie (ontsteking). Deze farmacologische reactie houdt binnen één tot vier uur op, waardoor een herhaalde sterke reactie die een ontsteking zou veroorzaken, wordt voorkomen. Ook deze aanpassingsreactie komt overeen met de alarmfase van Selye⁷ voor lokale, regionale en centrale communicatie. Maar al te vaak wordt de totale belasting van

het lichaam met verontreinigende stoffen chronisch overschreden, waardoor een latente redoxreactie met vrijkomende vrije radicalen wordt geactiveerd en de patiënt vervolgens een chronische ontsteking met pijn en zwelling in bepaalde gebieden ontwikkelt.

Door veel mensen is waargenomen dat de daaruit voortvloeiende negatieve lichaamsreactie kan worden verlicht door verschillende therapieën, waaronder vermindering van de totale lichaamsbelasting, injectietherapie, goede voeding en nauwkeurige immuunmodaliteiten zoals injectie van gammaglobuline of autogene lymfocytische factor (ALF). Door de anatomische configuratie van de Heine-cilinders⁴ en de opslag van toxische stoffen in spieren en fascia kunnen verschillende technieken worden toegepast op de acupunctuurpunten om toxische stoffen die gevoeligheid veroorzaken af te voeren, zoals massage, craniale manipulatie, osteopathische manipulatie, toepassing van magneten en ELF-velden, acupunctuur en andere naaldmodaliteiten, lokale anesthesie en laserstralen. Injectie van anesthetica, voedingsstoffen en ontstekingsremmende stoffen op het punt van maximale spasme kan ook worden gebruikt om de homeostatische regulatieprocessen bij patiënten met musculoskeletale klachten te herstellen. We benadrukken ook het belang van het verminderen van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen en het verbeteren van de voeding als therapie om de opbouw van gevoeligheid te voorkomen.

Losse SCT die overeenkomt met het embryonale mesenchym is bijzonder rijk aan ECM en is daardoor ook bijzon-

der reactief.⁵⁵ Het heeft een typisch distributiepatroon dat alle capillairen begeleidt en vormt het reticulaire celweefsel dat ten grondslag ligt aan epitheelgroepen zoals de epidermis en het slijmvlies (bijv. de tunica propria van de slokdarm en het maagdarmkanaal), de miltpulpa, het lymfeweefsel, het vetweefsel, het baarmoederslijmvlies, de ovariumcortex, de tandpulpa en de Virchow-Robin-ruimtes in het centrale zenuwstelsel (CNS). Zie figuur 1.5.

Als los endoneurium, endomysium en peritonium internum begeleidt bindweefsel de vaten tussen zenuw-, spier- en peesvezels.⁵⁵ Het SCT vormt interstitieel bindweefsel, waardoor het communicatiesysteem wordt verbeterd. Dit losse bindweefsel (LCT) verdeelt onder andere klierweefsels in lobben als vasculair en zenuwgeleidend interstitieel bindweefsel. LCT omvat de adventitia van de grote bloedvaten, de sereuze membraanweefsels, het endocardium, de zachte hersenvliezen en de binnenste laag van het periostium.⁵⁶ Zie figuur 1.6.

Het fijn gestructureerde CTM van de orgaancapsules vormt een overgang naar stijve en harde bindweefseltypes (HCT). Pezen, fascia, ligamenten, aponeurose, dura mater, het stratum texticulare van de huid, het hoornvlies, kraakbeen, bot en dentine hebben al het karakter van organen. Deze organen zijn ook voorzien van LCT, begeleidende vaten en zenuwen (bijv. Havers en Volkmann's kanaal in bot, dentine, canaliculi in de tanden).⁵⁷ Alleen het hoornvlies, de postnasale kraakbeentjes en andere gewrichtskraakbeentjes zijn vrij van bloedvaten en dus ook van LCT.

[038]

Eindbloedvaten ingebed in C.T. Matrix

figuur 1.5 Eindbloedvaten ingebed in de bindweefselmatrix, die bestaat uit los areolair weefsel. (Aangepast uit Woodburne, R.T., *Essentials of Human Anatomy*, New York: Oxford University Press, 21, 1957. Met toestemming.)

[038] De verbinding tussen de HCT-stoffen die door SCT worden doordrongen, vergezeld van bloedvaten en zenuwen, illustreert duidelijk het belang van het losse bindweefsel dat ECM draagt. De reden voor dit belang is volgens Pischinger³ en Heine⁴ dat de LCT informatie en energie laat stromen en acupunctuurcentra bevat die de basis vormen voor intradermale neutralisatietherapie, die nodig is voor de behandeling van gevoeligheden voor biologische prikkels, voedingsmiddelen en sommige chemicaliën.⁴ Het doel van de LCT lijkt onder meer te zijn het in stand houden van de functionele capaciteit van de harde CT-substantie door het leveren van voeding en energie. Onlangs is aangetoond dat de nauw omschreven perforaties in de oppervlakkige lichaamsfascia (diameter 3-7 mm) van bijzonder belang zijn, omdat ze zijn ingebed in LCT die de bloedvaten en zenuwbanen van de fascia bevatten, die er diep in doordringen. De morfologische correlatie van de acupunctuurpunten^{58,59} ondersteunt deze observatie en heeft aangetoond dat de subdermale dubbele papillen die de autonome zenuw, de bloedvaten en het losse areolaire bindweefsel bevatten, acupunctuurpunten zijn. Zie figuur 1.7.

Na verbinding met de bloedvaten en zenuwen bereiken de

fasciale zenuwen uiteindelijk de spinale zenuwen van het centrale zenuwstelsel; omgekeerd verlaten fijne vaat- en zenuwbundels, die in LCT zijn ingewikkeld, het ruggenmerg, wat resulteert in een andere anatomische configuratie voor communicatie. Deze zenuwverbindingen vormen reflexlusen voor regionale homeostatische feedbacklusen.

Het gebied van de verbenende sulci van de dura mater dringt door het bot van de schedel en verschijnt in de huid van de hoofdhuid. De uitgangspunten in het bot komen ook overeen met acupunctuurpunten.⁶⁰ Aangezien de ‘punten’ (of beter gezegd perforaties) altijd op dezelfde plaats worden aangetroffen, ongeacht rasverschillen of het feit of de persoon in leven is of dood, lijken ze een genetische oorsprong te hebben. [039] In normale omstandigheden zijn deze punten echter blijkbaar doorgangen voor energiestromen via acupunctuurmeridianen. Het is duidelijk dat de acupunctuurpunten zelf ook ziek kunnen worden (misschien is dit een oorzakelijke verklaring voor sommige perifere neuropathieën, Sudett-atrofie, dystrofiesyndroom, pijnlijke triggerpoints, enz.

[039]

twee afbeeldingen

figuur 1.6 (A) Schematische reconstructie van los bindweefsel met karakteristieke celtypen, vezels en intercellulaire ruimtes. (B) Mesenterium met kleine slagaders en aders in los bindweefsel. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

[040]

vier afbeeldingen

Los bindweefsel met de acupunctuurpunten in de huid

figuur 1.7 Volgens Croley zijn twee dermale papillen, die de autonome zenuw bevatten die rond het bloedvat is gewikkeld, de acupunctuurpunten. (Overgenomen uit Croley, T. E. en Carlson M., *American Journal of Acupuncture*, 19(3), 247–253, 1991. Met toestemming.)

[040] Een van de tekenen van neurotoxiciteit bij chemisch gevoelige patiënten, die wordt aangetoond op een driedimensionale SPECT-hersenscan, is de reactiviteit van het zachte weefsel, wat kan duiden op schade aan de matrix en acupunctuursystemen. Wanneer de anatomie beschadigd is en de communicatie vaak verstoord is, vindt er een foutieve informatieoverdracht plaats (figuur 1.8).

Deze bevindingen bieden ook een rationele basis voor neurotherapie en aanverwante therapieën.⁶⁰ Maar ook als het organisme disfunctioneel wordt door een te hoge totale lichaamsbelasting, is het een waargenomen feit dat acupunctuur, neurale, homeopathische en elektrische frequentietherapieën de dynamiek van de homeostase meestal slechts enkele uren tot enkele dagen in stand houden, waarna de symptomen weer verergeren. Als de totale lichaamsbelasting niet wordt verminderd, wordt de structurele stabiliteit niet hersteld of in stand gehouden. We hebben dit fenomeen waargenomen in ons onderzoek onder meer dan 40.000 chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten. Zodra de totale lichaamsbelasting door schadelijke prikkels is verminderd tot een niveau onder de drempelwaarde, blijft

het effect van deze therapieën in het lichaam behouden en verbetert de toestand van de patiënt aanzienlijk.

Dynamische eigenschappen en fysiologie van de bindweefselmatrix De arts moet begrijpen dat het bindweefsel een uiterst dynamisch en elektrisch actief weefsel is vanwege de netachtige PG's, GAG's en hyaluronzuur, evenals de structurele eiwitten zoals fibrine, elastine, collageen en de glycoproteïnen op het celoppervlak zoals laminine, selectine, fibronectine⁶¹ en immunomoduline⁶² van de matrix. Deze stoffen maken het lichaam klaar voor uitstekende communicatie. [041] Dit weefsel is uiterst dynamisch en heeft het vermogen om warmte-energie te vormen en te absorberen die wordt gegenereerd door redoxreacties⁶³ plus hun weefselbeschadigende vrije radicalen),⁶⁴ om piëzo-elektrische energie te genereren door veranderingen in de lichaamsdruk als gevolg van lichaamsbewegingen,⁶⁵ om energie te absorberen en te genereren uit de afbraak van glucose⁶⁶ zoals ATP, en om als omgevingsreceptor en responsstelsel te fungeren.

[041]

Drievoudige spect-hersenscan met betrokkenheid van zacht weefsel

figuur 1.8 Abnormale SPECT-scan na fenolprovocatie. Let op de betrokkenheid van zacht weefsel, weergegeven als donkere gebieden met verhoogde opname terwijl de kleurstof door de uitgangskanalen in de dura, de schedel en naar het zachte weefsel van de neus reisde. (Van EHC-Dallas, drs. Simon en Hickey).

Dit vermogen om de door redox gegenereerde warmte en vrije radicalen te verwerken is bij een normaal individu buitengewoon groot. Wanneer de patiënt echter wordt aangetast door een toename van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen, met als gevolg een tekort aan voedingsstoffen, neemt het vermogen om een grote chronische totale lichaamsbelasting te neutraliseren af totdat er een ontsteking optreedt. Ontsteking verandert de ordelijke dynamiek van het homeostatische mechanisme verder, waardoor vaak minder vrije radicalen nodig zijn om een reactie op gang te brengen, omdat de hoeveelheid vrije radicalen in het weefsel al overvloedig aanwezig is of de weefseldrempel is verlaagd door eerdere beschadiging.

De matrix heeft sterke elektrische eigenschappen die de ontvangst en verspreiding van informatie en communicatie door het hele lichaam mogelijk maken.⁶⁷ Door zijn elektrische labiliteit kan dit CTM ook reageren op elke externe energie uit de omgeving (schimmels, voedsel, giftige chemicaliën, bacteriën, virussen, parasieten) en elektromagnetische energie (radiofrequenties, zenderemissies, muziek), subtiele energieën en andere energieën van andere individuen en het universum in het algemeen, waardoor de CTM een gigantisch omgevingsreceptorsysteem (ERS) vormt. De CTM heeft het vermogen om bio-informatie (geheugen) te absorberen,⁶⁸ door te geven en op te slaan dankzij de structuur van GAG's, PG's en de configuratie en ordening van water⁶⁸ (zie figuur 1.4). Deze overdracht en verspreiding van informatie geeft biologische systemen hun vorm (mor-

fologie) en onderhoud, waardoor het lichaam nieuw weefsel kan aanmaken en oud weefsel kan controleren en herstellen.

Open systeem — instabiliteit van de extracellulaire matrix

Biologische receptorsystemen voor omgevingsinformatie, zoals die in de CTM, zijn energetisch open, d.w.z. ze nemen geschikte ‘dissipatieve’ energie (voeding, O₂, enz.) uit hun omgeving op en stoten afvalstoffen (ontlasting, CO₂, enz.) met een lagere energie weer uit naar de omgeving.

[042] Aangezien de CTM een open systeem is, ontvangt het alle prikkels, hoe klein ook, en reageert het daarop. Dit feit benadrukt nogmaals de aanwezigheid van uiteenlopende lokale reacties waarmee het organisme omgaat met de opname van omgevingsinformatie uit externe stoffen of omgevingen die het lichaam binnenkomen (bijv. complementverandering, zenuwlusreactie, serum, verandering in T-cellen en antipolluente enzymen [d.w.z. glutathionperoxidase, catalase, superoxide dismutase] of slijmstroom). Energetisch open systemen zoals het CTM slingeren heen en weer als een pendule als gevolg van stimulatie, remming en het veereflect. Naast een reactie op een schadelijke prikkel treden er spontane moleculaire veranderingen op in de matrix, die verantwoordelijk zijn voor een aantal niet-lineaire kenmerken van de reactie. Het open systeem ontvangt en verspreidt informatie door het hele lichaam, maar is vanwege zijn fysiologie en anatomie uiterst instabiel. Wanneer een schadelijke prikkel het CTM binnenkomt, treedt er een onmiddellijke depolarisatiereactie op die ofwel lokaal of regionaal wordt beperkt, of zich door het hele systeem verspreidt. Zodra de

informatie is verzonden, meestal door depolarisatie van het receptorweefsel en afhankelijk van de ernst of chroniciteit van de prikkel, vindt er normaal gesproken onmiddellijk repolarisatie plaats, waardoor het weefsel klaar is om een nieuwe prikkel op te vangen.

Organismen met energetisch open informatieverzamelings- en reactiesystemen worden gekenmerkt door onstabiele omstandigheden die normaal gesproken heen en weer schommelen, waardoor de lokale temperatuur en zelfs de algemene thermische balans (thermisch evenwicht) en de elektromagnetische toon veranderen. Wanneer er een pathologie optreedt, wordt de patiënt met chemische gevoeligheid of een chronische degeneratieve ziekte instabieler en kwetsbaarder voor zowel schadelijke als niet-schadelijke prikkels, wat leidt tot verdere schommelingen in zijn/haar fysiologie. Deze instabiliteit wordt vooral gezien bij overbelaste chemisch gevoelige patiënten die plotseling geen blootstelling aan schadelijke en niet-schadelijke stoffen meer kunnen verdragen, bijvoorbeeld voedsel of hun neutraliserende injecties. Hun temperatuur schommelt tussen 31,7 en 36,1 °C (wat vaak wordt verward met hypothyreoïdie) en ze vertonen ook elektrische veranderingen die sterk fluctueren op de huid en CTM die vergelijkbaar zijn met die van een normaal individu, hoewel deze reacties tot een abnormaal niveau zijn versterkt. Deze chemisch gevoelige of chronisch degeneratieve patiënten die een overgevoelige fase doormaken, zullen nog steeds fysiologische schommelingen vertonen, maar bij lagere temperaturen. Vaak zijn er rigide (geen of slechte lokale temperatuurreacties) of overmatige lokale homeosta-

tische thermische reacties (hoge lokale temperaturen) wanneer de arts een specifiek deel van het lichaam meet met behulp van specifieke lokale thermografie, zoals we hebben gedaan bij duizenden personen met chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.

Men kan zien hoe deze lokale temperatuurveranderingen in meerdere eindorganen de stabiele, efficiënte dynamische homeostatische fysiologie kunnen veranderen en wanneer deze verandering chronisch optreedt, zal de patiënt niet alleen onderkoeling voelen, maar ook zwakte, vermoeidheid en mogelijk pijn.

Thermodynamische fluctuaties worden klinisch waargenomen in veranderingen in de elektromagnetische toon wanneer deze worden gemeten met een thermogram, een huidgalvanometer,⁶⁹ een pupilograaf,⁷⁰ of een apparaat voor het meten van de hartslagvariabiliteit⁷¹ bij deze patiënten (zie het hoofdstuk Cardiovasculair in deel 2 - Mechanismen van chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten voor meer informatie).

De abnormale thermodynamische reactie, of deze nu verlaagd of verhoogd is, benadrukt hoe overmatige chronische schadelijke prikkels uit de omgeving in eerste instantie de homeostatische reactie van het lichaam op subtiele wijze veranderen. Als de binnendringende verontreinigende stof niet wordt afgebroken of geneutraliseerd, zal deze het fysiologische aanpassingsproces blijven stimuleren of remmen, waardoor uiteindelijk een verslechtering optreedt als gevolg van uitputting van voedingsstoffen, totdat de halfwaardetijd van de schadelijke prikkel in evenwicht is. Daarom zal de

arts vervolgens een abnormale fluctuatie van de reactie waarnemen bij zowel de periodieke (chemisch gevoelige) als de aperiodieke (chronisch degeneratieve) homeostatisch verstoorde patiënt, wat resulteert in een daaropvolgend verlies van voedingsstoffen.

Er treden vaak elektrische veranderingen op als gevolg van chronische blootstelling aan verontreinigende stoffen, meestal in de CTM, maar ook in de eindorgaancellen bij periodieke homeostatische verstoring (chemisch gevoelig) of aperiodieke homeostatische verstoring (chronisch degeneratieve ziekte) als gevolg van dit open systeem. Deze instabiliteit maakt de patiënt steeds kwetsbaarder voor nieuwe prikkels. Deze elektrische veranderingen lijken het gevolg te zijn van de snellere fluctuatie en oscillatie van de PG's en GAG's als gevolg van stimulatie, remming en het veereflect.⁷² [043] Door dit open systeem maken deze kenmerken en de slechte integriteit van de voedingsstoffen het weefsel elektrisch instabiel, waardoor een groter aantal minder intense prikkels een reactie kan uitlokken vanwege de elektrische labiliteit van het weefsel. Aangezien het systeem open is en de labiliteit is toegenomen, kan een minder intense totale omgevingsbelasting (niet-specifiek) of een minder virulente specifieke prikkel (bijv. stafylokokkenepidermis) gemakkelijk de homeostatische aanpassingsreactie uitlokken, waarvoor deze minder intense stimuli voorheen niet in staat waren. Aangezien de CTM altijd open is, blijft deze labiele toestand de patiënt met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten achteruitgaan. Deze onstabiele toestanden kunnen spontaan ontstaan en veranderen,

en zijn niet alleen afhankelijk van de intensiteit, chroniciteit en het type omgevingsfactoren waaraan hij/zij wordt blootgesteld, maar ook van hoe snel de patiënt de voeding van zijn lichaam kan vervangen.

Open systemen laten zien dat wanneer geschikte energiebronnen (zoals voedingsstoffen, zuurstof, enz.) aan het systeem worden toegevoerd, de informatie zich plotseling door het hele systeem kan verspreiden. Deze homeostatische informatie voor het daaropvolgende genezingsproces leidt tot de fysieke inductie van nieuwe structuren om de door de omgeving veroorzaakte autokatalytische beschadigde structuren te herstellen die het gevolg zijn van proteasen, hydrolasen, enz., die door macrofagen en andere cellen in lokale weefsels worden afgegeven.⁷³

Door het open systeem is er vaak sprake van een niet-lineaire respons. Deze niet-lineariteit is een noodzakelijke eigenschap voor spontane organisatie, autokatalytische afbraak en reorganisatie van het ECM-weefsel. Deze veranderingen treden op na een schadelijke prikkel,⁷⁴ of elektromagnetische invloeden,⁷⁵ of soms spontaan. Deze waargenomen spontane reactie kan ook het gevolg zijn van subtiele externe krachten, zoals veranderingen in de elektromagnetische velden van de zon en de aarde, maar kan ook het gevolg zijn van spontane oxidatie.

Deze dynamische open ontvangst van externe prikkels van informatie en de daaropvolgende aanpassingscyclus wordt morfologisch en histologisch in de CTM bereikt door de nieuwe productie van PG/GAG's en collageen uit door prikkels gestimuleerde fibroblasten.⁷⁶ Vervolgens vindt ma-

trixafbraak plaats door het vrijkomen van lokale proteasen, lysozymen, hydrolasen, enz. die worden afgescheiden door macrofagen, mestcellen, leukocyten,⁷⁷ enz. Deze afbraak wordt weer gevolgd door fibroblastische productie van nieuwe PG/GAG, collageen, enz., met hervorming van een nieuwe matrix. Als de laesie niet groot genoeg is, ontstaat er meestal geen litteken. Deze cyclus vindt voortdurend plaats in het lichaam met een normale homeostatische functie. Het lichaam betaalt altijd een prijs in termen van voeding en energie voor het binnenkomen van schadelijke prikkels of het verplaatsen van interne prikkels, hoe klein of intens de schadelijke prikkels ook zijn.

Als er ontsteking optreedt door overmatige schadelijke prikkels omdat vrije radicalen doorbreken, ontstaat in ernstige gevallen littekenvorming. In dit dynamische spontane proces of bij stimulatie met lage intensiteit, die door open systemen wordt toegestaan, worden echter voortdurend nieuwe kanaaltjes of kanalen gevormd en afgebroken in de matrix zonder dat er littekens ontstaan, omdat het latente ontstekingspotentieel van de matrix niet wordt overschreden.⁷⁴ Dit weefselafbraak- en genezingsproces is uiterst belangrijk omdat het subinflammatoir is zolang de prikkel niet te sterk of te chronisch is en de juiste voeding wordt gehandhaafd.

Met andere woorden, zodra de schadelijke prikkel het lichaam binnenkomt, wordt deze waargenomen door de matrix en andere receptoren, die lokaal informatie doorgeven aan de rest van het lichaam. Deze informatie stimuleert het homeostatische aanpassingsmechanisme om een afweer op te bouwen. Het aanpassingsmechanisme integreert vervol-

gens de som van de kleinste homeostatische aanpassingsveranderingen om de prikkel fysiek te neutraliseren. Dit proces van aanpassing, neutralisatie en integratie resulteert in een verhoogde vraag aan het energiesysteem. Er wordt meer energie gebruikt voor het proces van veranderde dynamiek van de homeostase dan voor het normale, ordelijke proces van dynamische homeostase. Als dit energieverlies niet wordt gecorrigeerd, is dit de oorzaak van ziekte. De werkelijke kosten van efficiënt energiegebruik van de fysiologische processen kunnen op dit niveau worden gerealiseerd, als de prikkel wordt weggenomen en de dynamiek van de homeostase wordt gecorrigeerd. Dit open informatiefed-backsysteem maakt voortdurende aanpassingen aan veranderende interne en externe omstandigheden mogelijk, ten koste van een verhoogde energiebehoefte en -verbruik. Wanneer de dynamiek van de homeostase wordt verstoord (bijvoorbeeld door toxische stoffen, infecties, voedingstekorten en trauma's), kan de feedbackinformatie verloren gaan of worden gewijzigd en raakt het systeem overbelast. Klinisch kunnen deze overmatige energieverbruik, als gevolg van stress op de mitochondriën en hun energieverspreidingssystemen in de CTM, de macrofagen en de leukocyten, leiden tot aanvankelijke zwakte, lusteloosheid, traagheid, chronische vermoeidheid, subtiele hersendisfunctie met mentale verwardheid en fibromyalgie. [044] Deze symptomen worden in een vroeg stadium waargenomen bij zowel periodieke homeostatische verstoringen (d.w.z. chemische gevoeligheid) als bij aperiodieke homeostatische verstoringen (chronische degeneratieve ziekten).

Er is een opeenvolging van het vermogen van het individu om in eerste instantie om te gaan met een verscheidenheid aan omgevingsprikkels van verschillende intensiteit en richting, en vervolgens meerdere soorten informatie door het hele lichaam te sturen. Dit vermogen is daarom gebaseerd op de niet-lineaire eigenschap van een open informatiereceptorsysteem (CTM) met zijn energie-efficiënte ontvangst en aanpassingsreactie. Het lijkt erop dat de energie van het individuele informatiefeedbackproces dat betrokken is bij de reacties van de homeostase groter is dan de som van de energie van het volledig geïntegreerde homeostatische mechanisme dat betrokken is bij de normale lichaamsfuncties zonder trigger.

Het activeren van het lokale homeostatische mechanisme en de daaruit voortvloeiende verandering in kleine aanpassingsreacties als gevolg van diverse omgevingsprikkels uit verschillende delen van het lichaam, maakt dat het in niet-lineaire systemen, zoals de ECM, niet mogelijk is om de uiteindelijke uitkomsten of toestanden van de dynamiek van de homeostase te voorspellen. Binnen dit systeem vindt echter een uitstekende communicatie plaats.

Deze gevarieerde fluctuaties van de homeostatische reacties van de open matrix zijn kenmerkend voor een chaotisch systeem. Energetisch open systemen kunnen daarom binnen hun grenzen worden omschreven als een “bepaalde chaos”, die in wiskundige zin uiteindelijk een energiecentrum kan ontwikkelen; en als de prikkel niet chronisch is, kan de dynamiek van de homeostase plaatsvinden om het lichaam weer normaal te laten functioneren.^{78,79} Een voorbeeld van

deze gevarieerde reactie is waargenomen bij het bestuderen van patiënten in de milieucontrole-eenheid, waar de totale lichaamsbelasting wordt verminderd en de patiënt zich in een gedesadapteerde basale toestand bevindt. Er wordt een prikkel (oraal of geïnhaleerd) toegediend en als de patiënt gevoelig is voor die stof, zal er altijd een reactie en afwijking van de respons optreden ten opzichte van de basale toestand. Vaak vertoont de patiënt echter symptomen en tekenen die verband houden met verschillende eindorganen na blootstelling aan dezelfde hoeveelheid en intensiteit van stoffen op één moment, bijvoorbeeld rhinorroe, heesheid en diarree, terwijl bij een volgende blootstelling rhinorroe, myalgie en oedeem van de voeten kunnen optreden. De consistentie is dat de overgevoelige of chronisch degeneratieve patiënt altijd reageert, maar soms met een andere reactie, afhankelijk van de totale toxische belasting van het lichaam, de voedingsstatus van het lichaam, enz. op het moment van blootstelling. Met andere woorden, er kunnen niet-lineaire reacties optreden na blootstelling aan dezelfde kwaliteit en hoeveelheid schadelijke prikkels.

Dit type milieu-informatierceptiesysteem dat in de ECM voorkomt, maakt flexibele reacties van het open systeem mogelijk. Deze reacties omvatten de dynamiek van de homeostase en het energiesysteem. Deze bijna automatische informatiefedback- en aanpassingslusen van de homeostase reageren op niet-fysiologische veranderingen en maken zo homeostatische aanpassingsprocessen mogelijk voordat overmatige chronische schadelijke prikkels chronische ziekten veroorzaken met als gevolg een bijna totale energie-uit-

putting. Wanneer er sprake is van overmatige chronische schadelijke prikkels en een totale overbelasting van het lichaam, treedt er een dyshomeostatische aanpassing op, wat betekent dat ziekten, zodra ze zich eenmaal hebben voorgedaan, altijd van invloed blijven op de homeostase en het energieverbruik. De symptomen die hieruit voortvloeien, zoals chronische zwakte, vermoeidheid, pijn, enz., zijn het gevolg van de overmatige energiebehoefte die nodig is voor de moeilijke poging tot fysiologische correctie en communicatie voor correctie van de dynamiek van de homeostase. Het lijkt erop dat pijn meestal het gevolg is van een ophoping van overvloedige energie in het beschadigde gebied en pas zal verdwijnen wanneer de homeostatische fysiologie is hersteld door energieafvoer en herstel van de normale energiestroom.

Labiliteit van de bindweefselmatrix

Bij gezonde mensen kunnen de PG/GAG's de warmte van de redoxreactie absorberen, die als brandstof voor het systeem fungeert. Bovendien kan de matrix vrije radicalen absorberen, waardoor de weefselintegriteit behouden blijft en tot op zekere hoogte ontstekingen worden voorkomen. Deze eigenschappen van de CTM zijn essentieel voor normale homeostatische aanpassingsprocessen en harmonische resonantie van informatieverspreiding en wederzijdse responsinformatie. Zie figuur 1.9.

[045]



Labiliteit

figuur 1.9 Instabiliteit en labiliteit na overbelasting met verontreinigende stoffen van een open bindweefselmatrix als gevolg van de anatomie en fysiologie ervan. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

Bij overmatige schadelijke prikkels raken de CTM en zijn receptoren beschadigd door overmatige vorming van vrije radicalen, worden ze kwetsbaar en vervolgens instabiel (labië). [045] De elektrische isolerende eigenschappen van aminozuren, de configuratie en communicatie-eigenschappen van glucose, met inbegrip van de ordening en wanorde van water, dragen ook bij tot deze instabiele toestand van de omgevingsreceptor van de matrix. Naast de functie van informatieopslag en -verspreiding⁸⁰ kan water gemakkelijk configuratief worden veranderd door een externe of interne schadelijke prikkel. Hetzelfde geldt voor de verandering van PG/GAG's door proteasen, lysozymen en andere weefselproteolytische enzymen, die worden afgescheiden door leukocyten en macrofagen. Hun veranderingen leiden niet alleen tot anatomische veranderingen, maar ook tot veranderingen in de elektrische en elektromagnetische toon van de CTM, omdat ze de matrix fysiek en morfologisch veranderen (weefselveranderingen) en daarmee het vermogen van de matrix om duidelijke informatie door te geven. Informatieveranderingen kunnen vervolgens de dynamiek van de homeostase veranderen. Er ontstaat een vicieuze neerwaartse spiraal totdat een vaststaande ziekte optreedt.

De dynamiek van de homeostase op moleculair niveau in de

CTM wordt beschouwd als een voortdurend veranderende spontane beweging van moleculen, variërend van enthalpie (extreme orde) tot entropie (willekeurige verdeling van de moleculen). Deze veranderingen kunnen worden versterkt door een overbelasting van verontreinigende stoffen, waardoor de communicatiekanalen en de genezingsinformatie worden veranderd. Zie figuur 1.10.

Aangezien de CTM het ERS is, wordt deze beïnvloed door elektromagnetische frequenties (EMF), externe drukveranderingen, redox-elektronenoverdracht, piëzo-elektrische anatomische drukveranderingen en andere veranderingen. Het is daarom waarschijnlijk dat de moleculaire veranderingen in hoge mate worden aangestuurd door deze krachten, die snel invloed uitoefenen op de 'spontane bewegingen'. De redoxreacties zijn zeker spontaan, omdat oxidatie kan plaatsvinden zonder energieverbruik, op dezelfde manier als de natuur biologisch materiaal afbreekt tot het niet meer bestaat. Het lijkt erop dat de spontane oxidatie-reductiereactie ook vaak een van de bronnen is van matrixinstabiliteit.⁸¹

Deze spontane flux van moleculen maakt het mogelijk om dagelijks, elk uur en elke minuut snel te reageren op externe en interne prikkels. Deze eb en vloed van de dynamiek van homeostase in de bindweefselmatrix gaat door totdat een grote schadelijke prikkel het lichaam binnenkomt en het hele evenwichtsmechanisme in gang zet. Deze dynamische fysiologie neutraliseert ook snel kleine hoeveelheden schadelijke prikkels die voortdurend het lichaam binnenkomen of die lokaal in het lichaam zelf worden gegenereerd.

Verdeling van moleculen

figuur 1.10 Willekeurige verdeling van moleculen leidt tot entropie, en een te grote ordening van moleculen leidt tot enthalpie. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

Verschillende factoren benadrukken dat EM-velden die voortkomen uit de spontane moleculaire flux uiterst belangrijk zijn voor het begrijpen van de CTM-functie. Het lijkt erop dat water dat door de PG/GAG's is geordend, EMF-afdrücken opneemt en dat de informatie die in de matrix is opgeslagen soms vaak en snel verandert en soms langzaam kan veranderen. [046] In een bepaald stadium van een verwonding of ziekte wordt de matrix bedrukt met elektrische impulsen, die moeilijk te wissen zijn. Sommigen zijn van mening dat hoge koorts ook afdrücken kan wissen. Trinch82 heeft echter vastgesteld dat het aandeel kristallijn water afneemt bij koken, wat zou suggereren dat een lichaamstemperatuur van 40 °C niet voldoende is om de EMF-afdruk te wissen. Smith83 heeft aangetoond dat water zijn EMF-afdruk verliest bij koken of verwijdering van het elektromagnetische veld door weefsel uit de CTM in een metaalendoos te plaatsen of in sommige gevallen te overschrijven met een andere frequentie, die endogeen of exogeen kan zijn. Daarom kunnen giftige stoffen, bacteriën en diverse andere prikkels in de CTM ervoor zorgen dat het weefsel

onder bepaalde omgevingsomstandigheden zijn polarisatie, structuur en orde verandert of verliest. Door een dergelijke beschadiging van de ordening van het water als gevolg van schadelijke prikkels door een verandering in het regulatiesysteem van de grond, verdwijnt de organisatiefactor voor homeostase.

1-3-2-3 Bindweefsel en elektromagnetische energie

Volgens Pischinger⁸⁴ en Heine⁸⁵ is de cel de interne generator van elektromagnetische informatie. Elektromagnetische ontladingen en golven zijn de manier waarop de cel communiceert met de rest van het lichaam. Wanneer de elektromagnetische velden verstoord raken, verandert het hele communicatiesysteem. Deze celgeneratie van verstoorde elektromagnetische velden wordt herhaaldelijk benadrukt bij patiënten die elektromagnetisch gevoelig zijn geworden. Dit type patiënt heeft een disfunctie van deze celgeneratoren voor elektromagnetisme en heeft meer kans op een extreem lage drempel voor het activeren van EMV, wat resulteert in een metabole reactie. Deze aandoening wordt vaak veroorzaakt door een ernstige blootstelling aan pesticiden, gevolgd door een elektromagnetische belasting. Een patiënte bijvoorbeeld heeft haar huis laten besproeien met pesticiden en ze is ook een intensieve gebruiker van mobiele telefoons, tot wel acht uur per dag. Door deze combinatie van blootstelling aan pesticiden en EMV-blootstelling wordt zij overgevoelig voor externe EMV-blootstelling. Fysiologisch gezien

is deze gevoeligheid het gevolg van een combinatie van de verstoring van de CTM en de cel.

Casusverslag: Een voorbeeld van deze EMV-reactie kwam klinisch tot uiting bij een 38-jarige blanke vrouwelijke arts die extreme overgevoeligheid voor haar omgeving (luchtverontreinigende stoffen, voedsel, waterverontreinigende stoffen) ontwikkelde, samen met episodes van hoofdpijn in het linker temporale gebied, kortetermijngeheugenverlies en een onvermogen om zich te concentreren. [047] Drie jaar lang had ze de mobiele telefoon de hele dag door aan haar linkeroor gebruikt. Haar huis werd maandelijks besproeid met een pyrethrum pesticide en raakte ook besmet met schimmel en mycotoxine. Ze raakte arbeidsongeschikt. Een drievoudige SPECT-herenscan toonde een groot beschadigd gebied in het linker temporale gebied.

Uit dit casusverslag en vele andere gevallen zijn fundamentele wetenschappelijke gegevens afkomstig die helpen de elektrische reacties van de matrix te verduidelijken. Volgens berekeningen van Frohlich^{Q86} is er een membraandikte van 6 nanometer en een potentiaalverschil van 0,1 volt. Daarom kan een elektrische veldsterkte van 107 V/m cm/lc worden verwacht. Deze hoge, onstabiele veldsterktes veroorzaken polarisatie van dipolen in het membraan. De relatie tussen de geluidssnelheid en de membraandikte van 6 nm geeft een resonerende trilling in het microgolfbereik (ongeveer 1000 GHz of 0,1 TeraHz).^{Q82} Deze resonantie zou eerst in de cel optreden en vervolgens in de CTM en de PG/GAG's. Informatie zou efficiënt door het hele lichaam worden verzonden door middel van resonantie (figuur 1.11).

Resonantie-effecten op verschillende organen

Reactie op verontreinigende stoffen

Figuur 1.11 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Wanneer het lichaam zijn totale verontreinigende stoffen overschrijdt, treden dyshomeostatische reacties op, die uiteindelijk leiden tot ontstekingen. (Uit EHC-Dallas.)

[048]

Toroïde-effect van lage frequenties

Figuur 1.12 Toroïde-effect van Smith. De toroïde bevat het magnetische veld in zichzelf, maar straalt de magnetische vectorpotentiaal uit in de omringende ruimte. De magnetische vectorpotentiaal kan verschijnen als een chemische potentiaalterm in de golffunctie. (Met dank aan Dr. Cyril Smith, Universiteit van Salford, Engeland. Persoonlijke communicatie.)

[048] Popp (1983)^{Q87} en Klina^{Q88,89} toonden aan dat de elektromagnetische oscillaties van coherent licht een informatiesysteem vormen voor alle levende organismen en dat deze feiten het model vormen voor de communicatie in het grondreguleringssysteem. Hier werd de overgang van zuurstof van de gestimuleerde enkelvoudige toestand, die zowel in de matrix als in de cel kan optreden, naar de moleculaire drievoudige toestand herkend als een laserbron met een golflengte van 634 nm. De elektromagnetische functie van het grondreguleringssysteem lijkt dus van groot belang te zijn op het gebied van metabolische weefselregeneratie en is (volgens waarnemingen van Bergsman90) in staat om reso-

nantie en dempende effecten van extreem lage frequenties (ELF) vrij te maken. Extern gegenereerde lage frequenties zouden de ordelijke werking van de weefselcommunicatie verstoren, omdat het weefsel met lage frequenties functioneert. Smith stelt een toroïdaal effect voor, dat alle resonantie-effecten zou verklaren. Zie figuur 1.12. De toroïde bevat het magnetische veld in zichzelf, maar straalt de magnetische vectorpotential uit in de omringende ruimte. De magnetische vectorpotential kan verschijnen als een chemische potentiaalterm in de golf functie. In studies bij de EHC-Dallas91 met elektromagnetisch gevoelige patiënten is aangetoond dat specifieke lage frequenties een reactie veroorzaken.

Mechanische coherentie

Een ander kenmerk van de CTM (volgens Balasz en Gibbs 1929,92 Buddecke 192193) is dat de gaasachtige macromoleculaire driedimensionale superstructuur van PG/GAG's een belangrijke rol speelt in de mechanische coherentie van weefsels, wat ook helpt bij het communicatieproces. Door deze structuur staan bijvoorbeeld de terminale axonen van de autonome zenuwvezels onder een specifieke mechanische en elektrische spanning en kunnen ze op deze prikkels reageren met het vrijgeven van neurotransmitters zoals acetylcholine, epinefrine en talrijke neuropeptiden.

Zoals eerder vermeld, is het fundamentele wetenschappelijke feit met betrekking tot elektrische eigenschappen dat PG's en GAG's geladen suikermoleculen zijn,^{Q94} die aminozuren als isolatoren gebruiken.^{Q94} De PG/GAG-suikermole-

culen hebben een groot vermogen tot structurele diversiteit. Deze structurele diversiteit maakt suikerpolymeren efficiëntere gegevensontvangers en -dragers, omdat ze meerdere bits informatie uit de diverse omgevingsprikkels kunnen ontvangen. Deze suikers kunnen vervolgens de ontvangen informatie snel lokaal, regionaal en centraal doorgeven, zodat de homeostatische aanpassing kan plaatsvinden. Deze informatiestroom vindt plaats met coherente harmonische resonantie, wat energie-efficiënte communicatie mogelijk maakt.

[049] De PG/GAG's ordenen het water op deze manier, waardoor een geheugenafdrukcomponent in de CTM ontstaat. Deze dynamische elektrische toestand zal voortdurend veranderen naarmate er nieuwe informatie uit de omgeving binnenkomt, wat dynamische metabolische en mechanische veranderingen in de bindweefselmatrix veroorzaakt.

Veereffect Piëzo-elektrisch

Om de juiste elektrische oriëntatie van de CTM te behouden, lijkt het veereffect een cruciale rol te spelen (zie figuur 1.13). Dit veereffect van de matrix genereert bij elke lichaamsbeweging mechanisch piëzo-elektrische stromen, die de PG/GAG's gepolariseerd houden met een juiste elektrische oriëntatie.⁹⁵ Dit effect treedt op vanwege de manier waarop de PG/GAG's op de hyaluronzuurboom zijn geplaatst en ook vanwege de manier waarop ze in de matrix met extracellulaire vloeistof zijn geplaatst, waardoor het borstelbos-effect ontstaat.⁹⁶ Omdat de anatomische structuur als een veer is, kan de matrix niet volledig instorten.

Mechanische druk van elke lichaamsbeweging creëert stromen. Denk maar aan deze veerbeweging in het lichaam, aangezien we voortdurend in beweging zijn, zelfs wanneer we liggen of lang stilzitten, en dus altijd kleine stromen creëren en erdoor omringd zijn. Deze piëzo-elektrische stromen zorgen vervolgens voor een juiste oriëntatie van de elektriciteit van de PG/GAG's met harmonische resonantie van de informatiestroom door het lichaam voor onmiddellijke communicatie naar of van cellen en organen.

Bovendien fungeert de matrix niet alleen als een mechanisch filter dat moleculen (bijv. polyaromatische koolwaterstoffen) met een te hoog gewicht uitsluit, maar helpt het ook de vloeistofbalans in stand te houden, dankzij het veereffect, dat ervoor zorgt dat de matrix nooit volledig kan instorten door uitdroging.^{Q97} Dit veereffect zorgt dus opnieuw voor een goede informatiestroom.

PG/GAG's belangrijk voor de mechanische samenhang van weefsels

Figuur 1.13 Het piëzo-elektrische effect van mechanische compressie maakt elektrische heroriëntatie van de bindweefselmatrix mogelijk. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

[050] De piëzo-elektrische verschijnselen van de PG/GAG's zijn belangrijk omdat ze als dipolen altijd in de groeirichting zijn georiënteerd.^{Q98} Bovendien produceren ze niet alleen elektrische impulsen door druk, maar veranderen ze ook elektromagnetische velden van bepaalde resonantiefrequenties, wat leidt tot mechanische fluctuaties. Deze mechani-

sche fluctuaties leiden tot sterke periodieke drukveranderingen in de omgeving, die zowel de metabolische stroom door de moleculaire zeef van de ECM als de structuur van het watergebied beïnvloeden. De modulerende effecten beïnvloeden ook de ritmische periodiciteit. Zo werken polsslag, bloeddruk enz. periodiek als gevolg van de mechanische fluctuaties die voortkomen uit het piëzo-elektrische effect. Bergsmann^{Q99} en Heine^{Q100} hebben bewijs kunnen leveren voor het modulerende effect van laserfrequenties (620-725 nm) op de moleculaire activiteit van de matrix. Dit feit benadrukt nogmaals de oorsprong van de periodieke activiteit van het fluctuerende metabolisme van het lichaam en onderstreept opnieuw dat lichaamsbeweging de neiging heeft om verontreinigende stoffen te verwijderen door druk uit te oefenen op de matrix. We observeren deze fluctuatie voortdurend in onze sauna- en fysiotherapieprogramma's. De druk van beweging tijdens het sporten veroorzaakt piëzo-elektrische verschijnselen, die helpen om de PG/GAG's te heroriënteren naar hun normale ontgiftingsfunctie. De resulterende toestand van het weefsel wordt elektrisch georiënteerd, waardoor een efficiënte homeostase mogelijk wordt.

1-3-2-3-1 Moleculaire zeef

Naast een mechanische structuurondersteuning, open receptor en communicatiesysteem fungeert de matrix als een gigantisch filtersysteem waarbij voedingsstoffen vanuit de longen (O₂) en het maag-darmkanaal (voeding, water) worden aangevoerd en afvalstoffen vanuit het parenchym naar de lever, longen, nieren en het maag-darmstelsel worden af-

gevoerd. De matrix filtert alle stoffen die binnenkomen of uitgaan en wordt zo een regulator van alle dynamische fysiologische processen in het lichaam. De communicatie kan dus worden beïnvloed door een verandering in de filtratie en verandert vaak wanneer chronische schadelijke prikkels de matrixfilters verstopen of de anatomie ervan veranderen, en daarmee ook hun reactie.

Aangezien het bindweefsel ook een gigantische mechanische moleculaire zeef is, kan het zowel grotere stoffen (bijv. polyaromatische koolwaterstoffen en andere giftige stoffen) van grotere afmetingen, maar ook zeer kleine stoffen, afhankelijk van hun grootte.^{Q101} Omdat de matrix dynamisch is, kan deze de grootte en configuratie van de canaliculi veranderen en zo stoffen van andere, kleinere afmetingen eruit filteren door ze af te scheiden, zoals te zien is bij giftige metalen zoals kwik, lood, cadmium en de kleinere vluchtige organische stoffen van 0-2,5 micron. Zie figuur 1.14.

De matrix als moleculaire zeef wordt weergegeven in figuur 1.15.¹⁰²

De canaliculi van de matrix functioneren dynamisch wanneer vloeistoffen en voedingsstoffen door de basale membranen van de capillairen naar de basale membranen van het eindorgaan stromen en weer terug. De matrix verandert voortdurend, net als de beweging van de stukjes glas in een caleidoscoop (figuur 1.16), als reactie op autokatalyse en proteolyse die worden veroorzaakt door het vrijkomen van lokale peptidasen, serineproteasen, hydrolasen, glucosidasen en lysozymen.¹⁰³ De interpolarisatie van matrixmoleculen, gevolgd door lysosomale afbraak in de cel, zet collagenase

vrij, een zeer specifiek metalloproteïne, en stromoylsine, een reactieve stof. Eiwitten kunnen worden aangevallen via andere routes, zoals beperkte proteolytische splitsing, of door uitgescheiden enzymen, proteïnasen, waaronder collagenase, PMN-collagenase, stromoylsine, matrilysine, gelatinase, undolysine (gelatinase 92KOA) en plasmine (serine-proteasen).^{Q104}

Deze stoffen helpen bij het voortdurend vormgeven en hervormen van het matrixgebied, dat een uiterst dynamisch weefsel is dat niet alleen als vloeistofgeleider fungeert, maar ook als moleculaire mechanische zeef en gedeeltelijke regulator van de dynamiek van de homeostase vanwege zijn elektrische generatie- en warmteabsorberende eigenschappen.^{Q104} Door dit filtratieproces kan communicatie onmiddellijk tot stand komen en zeer snel worden gewijzigd. De moleculaire zeef is vergelijkbaar met glomeruli en is zeer dynamisch, expanderend en samentrekt als gevolg van prikkels uit de omgeving.

De grootte van de moleculen die door de matrixzeef gaan, hangt af van hun lading, de concentraties van PG/GAG's in de betrokken weefselsegebieden, het molecuulgewicht van de gefilterde stoffen (molecuulgewicht), de pH van de matrix en de gefilterde stoffen, evenals de concentratie van elektrolyten.

[051]

Dynamische moleculaire zeef

Figuur 1.14 Dynamische moleculaire zeef. De basale membraan en de

extracellulaire matrixcanaliculi van het bindweefsel dat naar de bloedvaten en lymfevaten loopt, moeten goed blijven stromen, anders treedt bij chemisch gevoelige personen vasculitis op. Het is belangrijk op te merken dat de dynamiek van dit zeefproces van grootte kan veranderen bij het binnendringen van verschillende schadelijke prikkels, waardoor de filters uitzetten of krimpen. De filters lijken een hersenachtige eigenschap te hebben om uit te zetten of te krimpen, afhankelijk van de vraag naar de toxische stof. Het grondreguleringsysteem speelt een sleutelrol bij genezing, waarbij de homeostase wordt hersteld wanneer het wordt ontlast. (Uit EHC-Dallas, 2004.)

Schema van moleculaire zeef

Figuur 1.15 De dynamische moleculaire zeef van de bindweefselmatrix met het geordende water in de PG/GAG's die polyaromatische koolwaterstoffen mechanisch vasthouden volgens Heine. 1. PAK — polyaromatische koolwaterstof. 2. Fenol. Deze zeef is uiterst dynamisch vanwege zijn grootteverandering, waarschijnlijk als gevolg van verschillende chemische en biologische processen. (Aangepast van Heine, H., en Anastasiadis, P., *Normal Matrix and Pathological Conditions*, Gustav Fischer Verlag, New York, 7, 1992.)

Overtollige bacteriën, virussen of toxische stoffen kunnen de matrix verstoppert, waardoor andere veranderingen in de elektrische tonus ontstaan, wat leidt tot een ernstige ontregeling van de homeostase, niet alleen lokaal maar ook distaal¹⁰⁵, doordat er verkeerde informatie wordt doorgegeven aan het centrale homeostatische controlemechanisme. Voorbeelden van deze matrixverandering zijn de studies van Wing, waarbij neusbiopsies bij patiënten die gevoelig zijn voor chemicaliën en schimmels een pathologische verandering van de neusmatrix bij letterlijk honderden patiënten

hebben aangetoond.¹⁰⁶ Zijn biopsies tonen de verstopping van de matrix door zowel de triggers als hun substraten en hun reactieve responsen (Figuur 1.17). Deze veranderingen treden routinematig op bij overmatige schade door verontreinigende stoffen.

[052]

De steeds veranderende canaliculi van de bindweefselmatrix

Figuur 1.16 Het dynamische caleidoscoopeffect volgens Heine. Het caleidoscoopeffect van autokatalyse, gegenereerd door hydrolasen, proteasen, peptidasen, glucocidasen en lysozymen die worden afgescheiden door macrofagen en leukocyten, met regeneratie door proteoglycanen en glucosaminoglycanen die worden afgescheiden door fibroblasten, zorgt ervoor dat de canaliculi voortdurend van grootte veranderen als gevolg van de moleculaire vraag. (Uit Pischinger, A., *Matrix and Matrix Regulation: Basis for a Holistic Biological Medicine*, Engelse vertaling door Ingeborg Eibl, North Atlantic Books, 1991. Met toestemming.)

[052]

Neusbiopsieën

Figuur 1.17 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Verschillende patronen van extracellulaire matrix bij schimmelgevoelige en chemisch gevoelige patiënten – neusbiopsieën. Opmerking: verhoogde dichtheid van de matrix in elke dia als gevolg van ontsteking. Biopsieën tonen dat de ECM-zeef verstopt is. (Met dank aan Dr. Lindsey Wing, Sydney, Australië. Persoonlijke communicatie.)

Moleculaire zeefcontrole

De dynamische lokale en algemene moleculaire zeef van de ECM is ook belangrijk voor het verkrijgen en handhaven van homeostase op andere manieren. Als de zenuw bijvoorbeeld een fysiologische of zelfs een schadelijke niet-fysiologische prikkel ontvangt, ontspant het oppervlaktemembraan en wordt het meer doorlaatbaar. [053] Als gevolg daarvan verandert de concentratie van kalium-, natrium-, calcium- en magnesiumionen. Kalium ontsnapt en natrium komt de cel binnen. De zenuwcel blijft echter in zijn elektrisch geladen toestand dankzij het verschil in ionenconcentratie binnen en buiten de cel. Een voorbeeld hiervan is het verlies van kalium uit de zenuwcel naar buiten, waardoor de ionenconcentratie gelijk wordt. Dit leidt tot het verlies van het elektrische potentieel van het oppervlaktemembraan, dat instort en de zenuw zijn elektrische lading verliest. Deze toestand resulteert in depolarisatie, waardoor impulsen in de zenuw worden geproduceerd, die worden doorgegeven aan het ruggenmerg, de hersenstam, het cerebellum en de hersenen. Het gevoel van pijn registreert en regelt dus ook elektrische impuls patronen (depolarisatie) en signaleert elke niet-fysiologische of schadelijke prikkel. Hoe hoger het aanvankelijke potentieel van de zenuwcel (membraanrustpotentiaal (MRP)), hoe groter de prikkel die nodig is om depolarisatie te veroorzaken, en vice versa. Stoornissen in het oxiderende celmetabolisme beïnvloeden de MRP en hebben dus indirect invloed op de depolarisatiesnelheid en de pijnperceptie.

Dit zeefverschijnsel kan gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor zowel de overgevoeligheid (door de drempel te verla-

gen en zo het vermogen om reacties uit te lokken te vergroten) als de chronisch verslechterende reactie die bij chronisch zieke patiënten wordt waargenomen. De moleculaire zeef van de CTM moet door alle componenten van het metabolisme van het lichaam (voedingsstoffen en afvalstoffen) worden gepasseerd voor een uitgebreide communicatie door het hele lichaam.

Bovendien is het actieve celmembraan als een verstelbare zeef. De doorlaatbaarheid voor ionen van verschillende grootte kan elektrisch worden gewijzigd. Als er na lokale binnenkomst verspreiding van schadelijke prikkels optreedt, kunnen bacteriën, virussen en andere schadelijke producten proberen de matrix te passeren om de cel te bereiken. Een signaal van deze verspreiding in de CTM zou dan opnieuw het centrale homeostatische mechanisme activeren, hetzij lokaal, regionaal of centraal, om het afweermechanisme aan te passen. Het resultaat van dit signaal is onder meer een verandering van het bindweefselfiltermechanisme om te voorkomen dat schadelijke stoffen de cel binnendringen. De communicatie is op dit punt zeer duidelijk dankzij dit signaal en andere signalen. Het grondreguleringssysteem is het grootste systeem in het lichaam dat het hele organisme volledig doordringt en nieuwe feedbackinformatie verzamelt en levert om de cel van voedingsstoffen te voorzien en afvalstoffen af te voeren, informatie ontvangt en interpreteert, de lokale cellulaire homeostase reguleert voor afweer, het respons- en aanpassingsmechanisme reguleert en zo de dynamiek van de nutritionele homeostase reguleert.

Experimentele stress en moleculaire zeef

In een experimenteel stressmodel heeft Heine aangetoond dat onder sympathische stimulatie gedurende één uur, die stress induceert, een verhoogde vorming van chondroïtine-sulfaat en dermatansulfaat door myocyten (afstammelingen van fibroblasten) optreedt in het midden van de arteriële wand.^{Q107} Dermatansulfaat versterkt de opvang van lipiden en calciumionen, wat resulteert in versnelde atherosclerotische veranderingen. De door stress veroorzaakte synthese van grondstoffen leidt dus tot functionele stoornissen van de ECM en veroorzaakt veranderingen in de eigenschappen van de moleculaire zeef, wat resulteert in periodieke (chemische gevoeligheid) homeostatische disfunctie en aperiodieke (chronische degeneratieve ziekte) aandoeningen, waaronder tumorvorming, arteriosclerose, sclerodermie, vasculitis, enz. Uit onderzoek van het EHC-Dallas naar het autonome zenuwstelsel bij patiënten met overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten is gebleken dat de meerderheid sympathische reacties vertoont (82%) die een overmaat aan noradrenaline afgeven, waardoor de bloedvaten worden belast, wat leidt tot vasculaire spasmen en dus weefselhypoxie, naast het activeren van chondroïtine en dermatansulfaat. Voor elke binnenkomende verontreinigende stof heeft het CTM een latente niet-specifieke mesenchym-reactie (NSMR), waarvan de eigenschap kan worden geactiveerd en ontstekingen kan veroorzaken.

1-3-2-3-2 Latente reactie op vrije radicalen

Vanwege hun onstabiele oorsprong geven de spontane reac-

ties die worden veroorzaakt door het oxidatie-reductieproces echter voortdurend overtollige elektronen en protonen af aan de PG/GAG, water, sialzuur, stikstofoxide, kooldioxide, suiker en ureum. Daarom moet de matrix normaal gesproken in staat zijn om vrije radicalen te absorberen zonder ontstekingen te veroorzaken en zonder de dynamiek van de homeostase en de informatiestroom te verstoren, anders kan het communicatiesysteem worden verstoord. [054] Deze aanpassingsreactie van de homeostase van de CTM houdt een dunne grens in tussen normale functie en ontsteking. Aangezien de matrix alle verontreinigende stoffen moet opnemen en neutraliseren, moet een orgaan over veel reservevoedingsstoffen beschikken. Als de neutralisatie van overtollige vrije radicalen niet wordt volgehouden, ontstaat er een ontsteking.

Er moet op worden gewezen dat in het Amerika van de eenentwintigste eeuw de vorming van vrije radicalen buitengewoon groot is zodra schadelijke prikkels het lichaam binnenkomen. Deze hoeveelheid verontreinigende stoffen is te wijten aan de enorme hoeveelheden xenobiotica in onze vervuilde lucht, voedsel en water. Het is nu aangetoond dat de verontreinigende stoffen een groot aantal vrije radicalen in het lichaam genereren, waaronder O^- , O_3 en OH (zie tabel 1.1). Aangezien er zoveel verschillende soorten radicalen in verschillende delen van het lichaam kunnen worden gegenereerd, is het van het grootste belang om de totale hoeveelheid schadelijke prikkels te verminderen om de dynamiek van de homeostase in stand te houden en ontstekingen te voorkomen.

Macrofagen spelen vier belangrijke rollen bij de hermodellering van de matrix. Ze breken de matrix direct af door uroplakines (UPK) en metalloproteïnasen af te scheiden; ze nemen deel aan de activiteit van proteïnasen die door andere cellen worden aangemaakt; ze produceren cytokines (IL-1 en TNF α) die fibroblasten en endotheelcellen kunnen stimuleren om metalloproteïnasen tot expressie te brengen, en ze fagocyteren. Overtollige proteïnasen komen voor bij ontstekingen en degeneratieve ontstekingsziekten, waaronder sclerodermie, reumatoïde artritis, emfyseem en tumorinvasie.

[054]

Tabel 1.1

Radicalen kunnen worden gegenereerd door een groot aantal schadelijke prikkels, waaronder bacteriën, virussen, chemicaliën en straling

Fysiologisch en pathologisch belangrijke radicalen of radicale voorlopers in levende systemen

Bron: Levine, S., en Kidd, P., Antioxidant Adaptation: Its Role in Free Radical Biochemistry, Biocurrents Press,

Extracellulaire vloeistof en bindweefselmatrix

[055] Alle auteurs zijn het erover eens dat het extracellulaire vochttransportsysteem in twee fasen door het hele lichaam naar alle delen stroomt. De disfunctie van dit systeem bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten maakt verdere communicatie en verspreiding van verkeerde informatie mogelijk. De eerste fase

van het transport omvat de beweging van bloed en plasma door het circulatiesysteem en de tweede fase omvat de beweging van vocht tussen de capillairen en de eindorgaancellen. Al het bloed in de bloedsomloop doorloopt het gehele circuit gemiddeld één keer per minuut wanneer het lichaam in rust is en wel zes keer per minuut wanneer een persoon actief is.¹⁰⁸ Dit fenomeen maakt een snelle opname en afvoer van zowel schadelijke stoffen als voedingsstoffen mogelijk. Wanneer iemand wordt overbelast met schadelijke prikkels, zoals bij chemisch gevoelige en/of chronisch degeneratieve patiënten, kan dit soms de dynamiek van de homeostatische reactie van het individu veranderen, wat leidt tot dyshomeostase en onjuiste informatieverbreiding. Een voorbeeld van dit snelle distributiefenomeen zien we bij een chemisch gevoelige patiënt die in de buurt van een drukke straat rust. Hij ademt, absorbeert en herverdeelt X hoeveelheid uitlaatgassen van auto's gewoon door normaal te ademen. Hij besluit langs de straat te gaan rennen en absorbeert en verspreidt onmiddellijk $6(X)$ keer de hoeveelheid uitlaatgassen, waardoor hij zich extreem zwak en vermoeid voelt. Deze snelle overmatige blootstelling aan schadelijke stoffen overbelast hem en zet zijn immuunsysteem en enzymatische ontgiftingssystemen onder druk. Deze systemen zijn mogelijk niet in staat om snel genoeg superoxide-dismutase, glutathionperoxidase, arylhydrocarbohydraalase en catalase aan te maken om de overmatige blootstelling aan verontreinigende stoffen onmiddellijk te bestrijden. Hij kan nu een tekort aan voedingsstoffen krijgen door de uitputting van zijn voedingsstoffen, wat leidt tot een vicieuze neerwaartse spiraal met de positieve feedback die kenmerkend is voor ho-

meostase. Een extreem voorbeeld van een overbelasting met interne toxische stoffen is een persoon met tachycardie die nierfalen heeft en de afvalstoffen niet kan afvoeren. Bij een normale matrixfunctie geldt dat hoe sneller de toxische stoffen de matrixfilter passeren, hoe sneller de matrix zich vult met individuele afvalstoffen. Omdat de capillairen poreus zijn, vindt diffusie overal in het lichaam plaats via het capillaire bed.

Door de constante vermenging van verspreide vloeistoffen is een bijna volledige homogeniteit van de vloeistoffen in de bindweefselmatrix rondom de cellen in het hele lichaam gewaarborgd. Daardoor wordt de schadelijke prikkel snel overal verspreid, waardoor een ongeëvenaard communicatiepotentieel ontstaat. Bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen treedt echter meestal een ongelijke afzetting op als gevolg van ongelijke bloedomleiding in de microcirculatie, door hypoxie, auto-immuunziekten en elektrolytenstoornissen, gebieden met eerdere letsels (secundaire homeostatische foci, verstoringsvelden) voedingsdeficiënties in specifieke gebieden, of door extreme aantrekking door het type cel (d.w.z. lipofiele aantrekking van in vet oplosbare organochloorpesticiden) van een toxische stof. Door deze variabelen zullen personen met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten ofwel verschillende symptomen ofwel vroege symptomen in verschillende gebieden vertonen. Daardoor kunnen klinische entiteiten voor elk individu moeilijk te bepalen zijn.

Er zijn maar weinig cellen die zich op meer dan 50 micro-

meter van een capillair bevinden, waardoor vrijwel elke stof binnen enkele seconden vanuit het capillair via de matrix-zeef naar de cel kan diffunderen. Deze anatomische opbouw kan zeer productief zijn voor snelle communicatie. Het kan echter ook schadelijk zijn voor patiënten met chemische overgevoeligheid, bij wie de zeven af en toe of periodiek verstopt raken. Deze beschadigde gebieden (interferentievelden) worden bijvoorbeeld secundaire, niet-omgevingsgebonden schadelijke triggers voor de cellen, die bij toenemende schade brandpunten kunnen worden voor minder intense stimuli die het homeostatische mechanisme activeren. Deze focale homeostatische verstoringen (interferentievelden) zijn een van de redenen waarom chemisch gevoelige patiënten zelfs bij de kleinste hoeveelheid van een stof snel een negatieve reactie vertonen. Interne homeostatische verstoringshaarden (secundaire, tertiaire eindhaarden bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten) verklaren waarom dyshomeostase kan optreden, omdat de haarden dicht bij het gebied van verstoorde homeostase liggen en gemakkelijker worden geactiveerd. Ze worden zo gemakkelijk te activeren dat ze zich ontwikkelen tot het punt waarop normale bewegingen de verstoringshaarden (interferentievelden) kunnen activeren, waardoor de homeostase verder wordt verstoord totdat het proces autonoom wordt. [056] De uniforme vermenging vormt de niet-specifieke totale schadelijke prikkelbelasting van het lichaam, die vervolgens een sterk negatief effect kan hebben op alle ontgiftingssystemen en in het bijzonder op het aanpassingsmechanisme, dat zo gericht is op het behoud van een normale, efficiënte homeostatische functie. Met an-

dere woorden, de totale belasting van het lichaam die toeneemt, verstoort de homeostase en als de belasting afneemt, wordt de homeostase hersteld.

Biochemische componenten van bindweefselmatrix, met name koolhydraten als informatiecommunicatiesysteem

Het fundamentele wetenschappelijke feit over de dynamiek van homeostase is dat de informatie-eenheden die functioneren tussen de binnenkomst van externe en de terugkeer van afgescheiden interne omgevingsprikkels en hun reacties, waaronder weefselherstel, afhankelijk zijn van koolhydraten in plaats van aminozuren.^{Q109} Zowel koolhydraten als aminozuren zijn belangrijk, waarbij koolhydraten een groot potentieel hebben voor structurele diversiteit, wat het verzamelen en verspreiden van informatie mogelijk maakt, terwijl aminozuren een laag potentieel hebben, waardoor ze kennelijk isolatoren zijn. Deze structurele diversiteit maakt suikerpolymeren efficiëntere gegevensontvangers en -dragers in de CTM, omdat ze informatie kunnen vastleggen en snel kunnen reageren op een veelheid aan omgevingsprikkels. Zo kunnen vier verschillende suikers in theorie maar liefst 35.560 verschillende tetrasacchariden vormen voor het opslaan van informatie, terwijl vier verschillende aminozuren slechts 24 tetrapeptiden kunnen vormen die informatie kunnen vasthouden;^{Q110} aminozuren zijn dus beperktere onderling verbonden reactoren.

Het regulerende vermogen van de ECM door zijn communicatievermogen is dus van groot belang voor het veroorzaken of voorkomen van ziekteprocessen. PG's en GAG's bevatten

niet alleen een suikercomponent, maar zijn ook via glycoproteïnen en glycolipiden aan celmembranen gebonden, wat de anatomische basis voor een continu communicatievermogen verder ondersteunt. Alle structurele eiwitten, zoals collageen, elastine en fibronectine, ondergaan glycosylatie.

Suikers in de vorm van nucleotiden zijn betrokken bij de meeste enzymatische reacties in de ECM, evenals in de cellen, als onderdeel van co-enzymen. Nucleotiden zijn opgebouwd uit een base die een monosacharide is, meestal ribose in combinatie met fosforzuur. Juist omdat co-enzymen bemiddelen tussen verschillende enzymen, hebben ze een verbindende schakel in de stofwisseling, die alleen mogelijk is door de suikerbinding.

Specifieke monitoring door de genen en hun aminozuursequenties is beschikbaar voor erfelijke eiwitsynthese. De epigenen op de genetische helix zijn echter de omgevingsschakelaars die de genfunctie kunnen veranderen. De tegenovergestelde modaliteit van controle geldt voor de omgevingsgevoelige koolhydraten, die volgens Heine^{Q78} beschikbaar zijn om meerdere omgevingsprikkels te ontvangen en daarop te reageren zonder specifieke genetische dominantie. Zie figuur 1.18.

Deze lokale reactie, hoewel genetisch geprogrammeerd om te reageren, kan over het algemeen een veelheid aan lokale niet-genetische omgevingsreacties hebben. Genen met een langetermijngeheugen zijn nodig voor de productie van macro-organische structuren zoals het skelet, pezen, zenuwen, spieren en processen zoals eiwitsynthese, enz. Het tegenovergestelde geldt daarentegen voor de directe omgevings-

receptoren en homeostatische regulatoren van de CTM en de suikers op het celoppervlak. Voor het behoud van de dynamiek van de homeostase moet de CTM zich zeer snel kunnen aanpassen aan complexe informatie-inputs en fysiologische responsveranderingen. Een 'kortetermijngeheugen' is dus noodzakelijk voor een snelle reactie. Deze snelle homeostatische reactie met communicatiesequenties is te danken aan de grote diversiteit, de snelle omzetting en de koppelingskenmerken van extracellulaire suikers.^{Q111} Hierdoor is een overlapping van meerdere reacties mogelijk, wat op zich een individueel hernieuwbare reactie mogelijk maakt voor het herordenen van de matrix die door schadelijke prikkels is verstoord, zelfs wanneer deze ver verwijderd is van het homeostatisch evenwicht.^{Q112} De opname en ordening van water, suiker, urinezuur, zouten en elektrolyten door de PG/GAG's zijn de andere componenten die geheugenopslag en communicatie met de rest van het lichaam mogelijk maken. De componenten worden later in het hoofdstuk over CTM besproken.

[057]

Monosachariden en hun polymeren als communicatoren

Figuur 1.18 Vier (4) verschillende monosachariden kunnen in theorie 35.560 verschillende tetrasachariden vormen, terwijl vier (4) verschillende aminozuren slechts 24 tetrapeptiden kunnen vormen. Koolhydraten hebben een enorm potentieel voor het extraheren van informatie. (Uit Pischinger, A., *Matrix and Matrix Regulation: Basis for a Holistic Biological Medicine*, Engelse vertaling door Ingeborg Eibl, North Atlantic Books, 1991. Met toestemming.)

Controle van de individuele lokale homeostatische respons door de bindweefselmatrix

Door de omgeving veroorzaakte lokale uitputting van voedingsstoffen of ziekteverwekkers bij personen met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten kunnen de productie van mediators of intracellulaire communicatiemiddelen aanzienlijk veranderen. De productie van mediators varieert van persoon tot persoon. Deze factoren bepalen de samenstelling van de uiteenlopende homeostatische reacties die bij elk individu worden waargenomen. Patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten hebben veranderde homeostatische reacties, wat leidt tot pijn, zwakte en vermoeidheid.

Het lineaire concept van genexpressie, dat door velen in de geneeskunde wordt beschouwd als de ‘interne oorzaak van ziekte’, heeft niet alleen de dynamische homeostatische reactie, maar ook de epigenetische schakelaars en bifasische reacties die leiden tot verschillende niet-lineaire reacties, overschaduwd. Deze reactie wordt in gang gezet door schadelijke prikkels die via het ERS van de ECM worden ontvangen, zoals in het vorige hoofdstuk is aangetoond. De ‘externe triggers van ziekte’ zijn multifactorieel en lokken niet-lineaire, meervoudige en gevarieerde reacties in het lichaam uit. Het afbakenen van de etiologie van de omgeving, de daaruit voortvloeiende gevarieerde lokale receptoren en receptie, en de reactie van het lichaam op deze prikkels is soms moeilijker te bepalen zonder het gebruik en begrip van specifieke principes en technieken die in dit boek aan bod

komen. [058] Deze onderlinge verbinding tussen externe, interne triggers en interne homeostatische reacties in het lichaam verloopt volgens niet-lineaire patronen en wordt uitgevoerd via informatie-feedbacklussen, lokaal, regionaal en centraal. Met andere woorden, er vindt meestal wederzijdse informatie-uitwisseling plaats, die een automatische aanpassingsreactie in gang zet, die lokaal verschillend kan zijn en centraal chronisch is. Homeostase is een dynamisch proces dat voortdurend verandert, zich binnen een normaal bereik voordoet, maar altijd fluctueert (figuur 1.19).

[058]

Dynamische processen in de tijd

Figuur 1.19 Voortdurend veranderend dynamisch proces. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

De dynamische homeostatische reactie op schadelijke prikkels uit de omgeving is afhankelijk van informatie die wordt verzonden naar de niet-geprogrammeerde receptoren en reactiesystemen in de omgeving, en naar het geprogrammeerde polymorfe genetische materiaal en de epigenetische schakelaars daarvan, die door manipulatie van de omgeving kunnen worden gewijzigd. Deze reactiesystemen zijn in staat om multifactoriële, door de omgeving veroorzaakte veranderingen in de lokale fysiologie en soms zelfs in de anatomie (door enzymatische afbraak en niet-specifieke mesenchymherstel) van de ECM te veroorzaken. Het is duidelijk dat het genetisch materiaal (genoom) een permanent programma is dat noodzakelijk is voor het behoud en de evolu-

tie van een biologische soort (bijv. botten, spierstructuur, voortplantingsorganen). Het genoom is echter niet voldoende om de levenslange instandhouding van de dagelijkse gezondheid van een individu te voorspellen, noch zijn/haar reacties van minuut tot minuut op snel veranderende informatie die een individu ontvangt, evenals op meerdere schadelijke, omgevingsfactoren. De dynamiek van de homeostase is dus genetisch geprogrammeerd, maar de initiële informatieverzameling en homeostatische reacties op omgevingsprikkelers zijn flexibel geprogrammeerd, in die zin dat de receptorsystemen van het lichaam op elke prikkel moeten reageren en een reactie moeten uitlokken wanneer ze worden geconfronteerd met omgevingsprikkelers. Met andere woorden, het algemene genetische programma maakt een enorme opname van vaak gelijktijdige variabele informatie mogelijk. Het epigenetische schakelfenomeen resulteert in gevarieerde, aanpasbare homeodynamische reacties, in plaats van vaste lineaire reacties op binnenkomende prikkels. Dit feit maakt het natuurlijk mogelijk dat de verschillende reactiesystemen van het lichaam worden geactiveerd, wat verklaart waarom verschillende personen verschillend reageren op vergelijkbare schadelijke prikkels. Vanwege deze normale variabiliteit is de etiologie van dyshomeostase voor de klinicus moeilijk te ontcijferen, tenzij de patiënt in een gecontroleerde omgeving wordt onderzocht. Zie figuur 1.20.

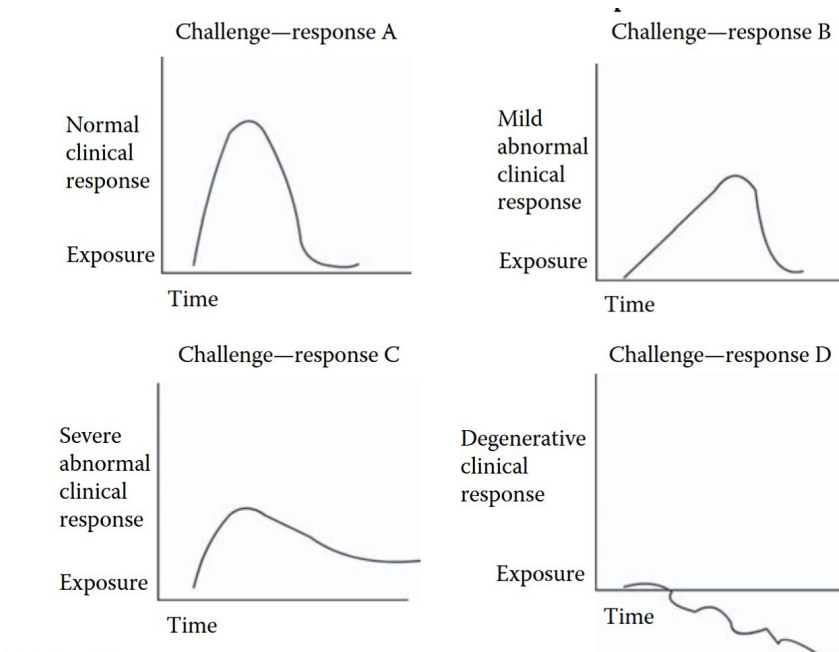
Genetische versus omgevingscontrole

De ECM (genetisch geprogrammeerd om universeel en algemeen te reageren) regelt de onmiddellijke lokale niet-ge-

netische niet-specifieke homeostatische reactie op de informatie van de binnenkomende omgevingsprikkel, terwijl de cel het genetische patroon van de dynamische homeostatische reactie regelt en levert. Het menselijk genoomproject en andere onderzoeksinspanningen hebben een veel beter inzicht opgeleverd in de polymorfe aard van het menselijk genoom, evenals in vele verworven factoren voor de uiteenlopende reacties.^{Q113,114} Zo kunnen identieke externe prikkels, ook al zijn ze in het algemeen vergelijkbaar, op basis van de genetische uniekheid van elk individu duidelijk verschillende specifieke homeostatische reacties veroorzaken. Er kunnen echter ook verschillende soorten homeostatische reacties optreden als gevolg van de niet-genetische biochemische individualiteit van de patiënt, de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen en de voedingsstatus op het moment van blootstelling. Deze factoren kunnen de homeostatische reacties soms enorm beïnvloeden, waardoor milde tot extreem abnormale reacties kunnen optreden bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten. Deze niet-genetische factoren zijn verantwoordelijk voor de eerste reacties als gevolg van het binnendringen van schadelijke vreemde stoffen. Hoewel de overweldigende reacties van het lichaam het gevolg zijn van omgevingsfactoren, spelen genetica en vooral epigenetica een belangrijke rol. Bijna elke significante genetische afwijking, of deze nu groot of klein is, lijkt de persoon vatbaar te maken voor chemische overgevoeligheid. Mensen met sikkelcelanemie en -kenmerken, mediterrane anemie of -kenmerken en de ziekte van Gilbert zijn allemaal vatbaar voor chemische overgevoeligheid. Er zijn echter geen één of

twee genetische afwijkingen bekend die altijd chemische overgevoeligheid veroorzaken.

Verschillende reacties op blootstelling aan een vergelijkbare dosis bij één persoon die vier keer onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden werd getest — niet-lineaire reactie



Figuur 1.20 Blootstelling aan dezelfde dosis op hetzelfde tijdstip van de dag gedurende vier afzonderlijke dagen voor vier verschillende uitdagingen. Veranderingen in de reactie zijn het gevolg van de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen en de voedingsstatus van het individu, evenals de spontane moleculaire diversiteit. Op die specifieke dag leiden al deze omstandigheden tot een niet-lineaire reactie. Biochemische individualiteit speelt bij deze mensen een belangrijke rol. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

[059] Het menselijk DNA bevat ongeveer 25.000 geïdentificeerde genen. Genen hebben zelf instructies nodig over wat ze moeten doen en waar en wanneer ze dat moeten doen. Een menselijke levercel bevat hetzelfde DNA als een hersencel, maar op de een of andere manier weet deze cel dat hij alleen de eiwitten moet coderen die nodig zijn voor het functioneren van de lever. Die instructies staan niet in de letters van het DNA zelf, maar op het DNA in een reeks chemische markers en schakelaars. Deze worden gezamenlijk het epigenoom genoemd en bevinden zich langs de lengte van de dubbele helix (Figuur 1.21).

De *epigenetische* schakelaars en markers helpen op hun beurt de expressie van bepaalde genen in- en uit te schakelen. De epigenen zijn complexe hardware die het DNA ertoe aanzet om verschillende eiwitten en celtypes te produceren. Het epigenoom is net zo cruciaal voor de ontwikkeling van de mens als het genoom. Het epigenoom is gevoelig voor signalen uit de omgeving. Jirtle en Waterland.^{Q115} toonden aan dat door het dieet van agouti-muizen (genetisch dik en geel) te veranderen in een dieet dat rijk is aan methylendonoren (uien, knoflook, bieten), ze de nakomelingen konden veranderen in slanke en bruine muizen. Door middel van epigenetica hadden ze het cruciale agouti-gen gemethyleerd, waardoor de nakomelingen van de muizen drastisch veranderden. Ze hadden een chemische stof toegevoegd aan hun genen (agouti-gen) en aan die van de nakomelingen. De chemische schakelaar dempte de schadelijke effecten van het gen van vet en geel naar een normale, bruine en slanke muis. Onderzoekers ontdekken dat een beetje extra vitami-

ne, een korte blootstelling aan een toxine of zelfs een extra dosis moederlijke zorg het epigenoom kan beïnvloeden en daarmee het gen op een manier kan veranderen die het brein van een individu voor het leven beïnvloedt.

Onlangs is aangetoond dat andere epigenetische signalen uit de omgeving van één op meerdere generaties kunnen worden doorgegeven zonder dat er ook maar één gensequentie verandert. Het is algemeen bekend dat omgevingsfactoren zoals straling, die de genetische sequentie van het DNA van geslachtscellen kunnen veranderen, hun stempel kunnen drukken op volgende generaties.

[060]

Epigenoom en zijn gevoeligheid voor omgevingsfactoren

Figuur 1.21 DNA met epigenoom.

Genetica, epigenetica en omgeving

Figuur 1.22 Relatie tussen genetica en reacties op omgevingsfactoren (uit EHC-Dallas, 2002).

Het is bekend dat de omgeving in de baarmoeder de ontwikkeling van een foetus kan beïnvloeden, maar nu blijkt dat ook voeding, gedrag en omgeving hun weg kunnen vinden naar de kiembaan en tot ver in de toekomst doorwerken. Blijkbaar zijn inademing, inname of opname van milieutoxines mogelijke oorzaken voor genveranderingen. **‘Gen als lot’ is een algemeen aanvaarde wijsheid geworden, maar deze is nu achterhaald door de epigenetica.** We lijken een

zekere mate van controle te hebben over onze genetica. Epigenetica introduceert het concept van vrije wil in onze ideeën over genetica. Het epigenoom kan zijn reactie op de omgeving gedurende het hele leven van een individu veranderen. Dit principe is van cruciaal belang in het geval van patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten, omdat dit betekent dat als een gen of epigen kan worden veranderd, een individu dit mogelijk kan corrigeren door middel van andere voedings- en/of omgevingsmanipulaties. In tegenstelling tot genetische mutaties zijn epigenetische veranderingen potentieel omkeerbaar. Szyf^{Q116} heeft aangetoond dat epigenetica zelfs bij kanker de schakelaars kan veranderen en de progressie ervan kan stoppen. Anderen hebben gegevens over dierproeven gepubliceerd die wijzen op een epigenetische component bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, neurodegeneratieve ziekten en diabetes. Diëten kunnen worden afgestemd op de genetische samenstelling van het individu. Fang^{Q117} heeft aangetoond dat de polyfenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in groene thee de epigenetica kan veranderen om kanker te beïnvloeden. Ook producten in soja en andere verbindingen blijken kanker te bestrijden. Jirtle^{Q118} zegt dat er meerdere epignomen in een individu aanwezig zijn (figuur 1.22).

Basale membraan

Basale membranen zijn een belangrijk onderdeel van de matrix omdat ze niet alleen als barrières en opslagplaatsen fungeren, maar ook betrokken zijn bij harmonische communi-

catie. Zie figuur 1.23. Ze vormen een dynamische interface tussen het epitheel van de huid en andere eindorganen of de slijmvliezen en de matrix.

[061]

Schematische weergave van een typisch membraan

Figuur 1.23 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Een cel moet communiceren met zijn omgeving om adequaat te kunnen reageren. Het externe signaal kan via vier belangrijke routes een cel binnenkomen. 1. Hydrofobe moleculen, 2. Ionenkanalen, 3. G-proteïne-gekoppelde receptoren, 4. Enzymen. (Uit Schematische tekening van een typisch membraan, <http://www.web-books.com/MoBio/Free/Ch1B>; Belangrijkste routes voor signalen om een cel binnen te dringen, <http://www.web-books.com/MoBio/Free/images/Ch6A1.gif>. Vrije afbeeldingen.)

[061] Ze staan ook in verbinding met het endotheel van de capillaire wanden en de matrix van het eindorgaan, waardoor een dynamische zeef ontstaat. De basale membranen bevatten lipiden en eiwitten. De lipiden bestaan voornamelijk uit fosfolipiden en cholesterol. In het plasmamembraan en sommige organelmembranen zijn eiwitten en fosfolipiden gebonden aan koolhydraten, die glycoproteïnen en glycolipiden vormen. Het basismembraan is een calciumreservoir dat rijk is aan vitamine C, dat vrije radicalen vangt en een ander onderdeel is van de moleculaire zeef.^{Q119} Het bestaat uit het netwerkproteïne laminine, dat 20% van het koolhydraatgehalte uitmaakt, waarvan 4-6% sialinezuur is. Het netwerkvormende eiwit laminine vormt het basismembraan. Het bindt het epitheel aan collageen type 4 en 5 en

heparine en heparinesulfaten van het basismembraan. Het basismembraan is uiterst belangrijk voor de normale groei van het epitheel. Het basismembraan bedekt ook alle verschillende soorten cellen van het eindorgaan, waaronder die van gladde spiercellen, gestreepte spiervezels, hartspiercellen, Schwann-cellen, terminale naakte axonen, enz. Het onderliggende vasculaire endotheel en de parenchymcellen van het eindorgaan van het basismembraan hebben een bijzonder belangrijke rol als moleculaire zeef. Veranderingen in het basismembraan leiden tot veranderingen in de functie van het orgaan en als de verontreinigende stoffen niet worden tegengehouden, tot orgaanschade, wat te zien is in het eindstadium van chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten. [062] Zelfs tumoren kunnen optreden als een afwijkende functie van het basismembraan. Zo zijn bijvoorbeeld meerdere genen, waaronder een abnormaal p53, aangetroffen bij darmkanker,^{Q119} en meer recentelijk zijn veranderingen in het matrixenzym metalloproteïnase (MMP)^{Q119} in verband gebracht met de ontwikkeling van poliepen. De onderlinge verbanden tussen deze veranderingen, de ontwikkeling van poliepen en de progressie naar carcinoom zijn nog niet goed begrepen. Veranderingen in deze onderlinge verbanden worden momenteel onderzocht. MMP's hebben over het algemeen als functie PG's en matrixglycoproteïnen af te breken. Dit proces van hermodellering van de ECM is een integraal onderdeel van normale weefselgroei en -differentiatie. Ongereguleerde afbraak van de ECM tijdens het carcinogenese-proces kan echter een voordeel opleveren voor de kankercel. Verlies van de integriteit van het basismembraan kan correleren met een ver-

hoogde kans op metastasen op afstand en een slechte prognose. Daarom kan overmatige blootstelling van de ECM aan MMP's een onderdeel zijn van het meerstapsproces waardoor de neoplastische cel zich kan vermenigvuldigen en uitzaaïen. Tot nu toe zijn drie MMP's het meest in verband gebracht met colorectale adenomen en carcinomen: MM-2, MM-7 en MM-9.^{Q119}

Overexpressie van MMP-7 is een vroege gebeurtenis in de carcinogene cascade, waarbij normale darmslijmvliezen zich ontwikkelen tot adenomateuze cellen en tumoren. Naarmate adenomen veranderen, krijgen ze het vermogen om invasief adenocarcinoom te worden. MMP-7 blijft dan verhoogd, terwijl zowel MMP-2 als MMP-9 worden overexpressie. Epitheliale tumoren bestaan uit tumorcellen en het omliggende stroma. De plaats van MMP-overexpressie/activering in de tumor lijkt te verschillen, afhankelijk van de individuele MMP. Biologisch gezien kan de locatie van MMP-overexpressie een aanwijzing zijn voor een proces dat inherent is aan de kankercel of het gevolg is van normale omliggende stromale cellen die door lokale of systemische schadelijke prikkels worden geïnduceerd om MMP's tot expressie te brengen of af te scheiden. De pathologische veranderingen die in kankercellen worden waargenomen, kunnen een direct effect hebben op verstoorde signaalwegen en zijn inherent aan de kankercel. Deze vroege verandering kan abnormale cellen in staat stellen de normale remming van de celgroei te overwinnen. Op dezelfde manier kan dit fenomeen de eerste stap zijn in de proteolyse van het basismembraan, wat leidt tot alle tumorinvasie.

Een bijkomend mechanisme waarmee MMP's worden voorbereid om de lokale invasiviteit te verhogen, is het vergemakkelijken van angiogenese. Endostatine verminderde de invasieve eigenschappen van tumor- en normale endotheelcellen aanzienlijk, voornamelijk door een verminderde activering en expressie van MMP-2. Alles bij elkaar genomen lijken MMP-2 en mogelijk andere MMP's een rol te spelen bij angiogenese en kunnen ze dus worden geblokkeerd door angiogenese-remming. (Zie het hoofdstuk Vascular in deel 2 - Mechanisms of Chemical Sensitivity and Chronic Degenerative Disease, paragraaf over angiogenese.)

Regulering van en door iso-osmie, iso-tonie en iso-ionie

Als belangrijk onderdeel van de eb en vloed van de dynamische spontane homeostatische onderhoudsfysiologie is de CTM de regulator van isoosmie, isotonie en isoionie. De dynamiek van de homeostase van deze factoren houdt dynamische spontane veranderingen binnen fysiologische grenzen, waardoor het lichaam energiezuinig kan functioneren. Zie figuur 1.24.

Isoosmie. Een van de drie grote pijlers van de dynamische homeostase is isoosmose. Isoosmose. Dit is het netto verschil in water tussen een gebied met een hoge concentratie opgeloste stoffen en een gebied met een lagere concentratie opgeloste stoffen. Hoe hoger de concentratie opgeloste stoffen, hoe hoger de waterconcentratie en omgekeerd. Isoosmose treedt op wanneer beide in dynamisch evenwicht zijn. Osmotische druk is de druk die moet worden uitgeoefend om netto diffusie van water door een membraan te voorko-

men, en is recht evenredig met de concentratie van osmotisch actieve deeltjes. Isoosmia is $300 \text{ mOsm/L} \pm 2\text{--}3\%$, natrium maakt 94% van de opgeloste stof uit, terwijl suiker en ureum elk 3% uitmaken.^{Q120} Verstoring van het vaatmembraan en de matrix door chemische overbelasting leidt tot het milde perifere en periorbitale oedeem dat wordt waargenomen bij chemisch gevoelige personen. **Dit fenomeen is gedeeltelijk te wijten aan membraanveranderingen die leiden tot een veranderde osmose.** Het milde oedeem treedt op na een prikkel door verontreinigende stoffen en verdwijnt wanneer de prikkel wordt weggenomen.

Isotonie. Dit aspect van homeostase laat vaak een eenvoudig schema zien van de verschillende vloeistoftoestanden van isoosmie, namelijk hypertonisch, hypotonisch en isotonisch. Soms kunnen er grote osmotische drukken ontstaan over celmembranen heen. **Voor elke millimol concentratiegraadient van een ondoordringbare opgeloste stof is dat 19,3 mmHg.**^{Q121} Een teveel aan opgeloste stof of een teveel aan vloeistof leidt tot toestanden die respectievelijk uitdroging of een teveel aan water veroorzaken, terwijl isotonie een evenwichtstoestand is.

[063]

Homeostase van isotonie, isoionie, iso-osmie

Figuur 1.24 Homeodynamica van isotonie, isoionie, iso-osmie. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e druk, Philadelphia: WB Saunders Co., 265, 1996.)

Isoionia. De relatieve hoeveelheden extracellulaire vloeistof die verdeeld zijn over het plasma en de interstitiële ruimtes worden voornamelijk bepaald door het evenwicht tussen de hydrostatische en colloïdale osmotische druk over het capillaire membraan. De verdeling van vloeistof tussen intracellulaire en extracellulaire compartimenten wordt voornamelijk bepaald door het osmotische effect van de kleine opgeloste stoffen (bijv. natrium, chloride, enz.) en het eiwitgehalte van de ECF. De reden voor de vochtverdeling is dat celmembranen zeer doorlaatbaar zijn voor water, maar vrijwel ondoorlaatbaar voor kleine ionen zoals kalium, natrium en chloride. Daarom verplaatst water zich snel door celmembranen, zodat de intracellulaire vloeistof isotoon blijft met de extracellulaire vloeistof. De homeostatische regulering van de osmolariteit en natriumconcentratie van extracellulaire vloeistof zijn nauw met elkaar verbonden, omdat natrium het meest voorkomende ion in het extracellulaire compartiment is. De natriumconcentratie in plasma wordt normaal gesproken binnen nauwe grenzen van 140 ± 5 mEq/liter gereguleerd, met een gemiddelde concentratie van ongeveer 142 mEq/liter. De osmolariteit bedraagt gemiddeld ongeveer 300 mOsm/liter en verandert zelden meer dan 2-3%.^{Q122}

Veruit de meest voorkomende stof die door een celmembraan diffundeert, is water. **Per seconde diffundeert er voldoende water in beide richtingen door een rode bloedcelmembraan om 100 keer het volume van de cel zelf te evenaren.**^{Q123} Normaal gesproken is de hoeveelheid die in beide

richtingen diffundeert echter precies in evenwicht, zodat er zelfs geen enkele netto verandering in het watergehalte optreedt. Het volume van de cel blijft constant wanneer er een dynamisch homeostatisch evenwicht is. Dit evenwicht van water zorgt voor een uitstekende, snelle en efficiënte communicatie. Als er onder bepaalde omstandigheden een concentratieverschil van water ontstaat, vindt er door osmose een netto beweging van water in of uit de cel plaats, met hypertonie of hypotonie tot gevolg.^{Q124} Dit zeefeffect betekent ook dat voedingsstoffen en in water oplosbare giftige stoffen in het filter kunnen worden opgevangen, wat leidt tot schade door verontreiniging en verlies van dynamische functie. Meestal is oedeem het klinische symptoom.

IF in de CTM heeft potentiële ruimtes om overtollige of te kortvloeiende vloeistoffen op te vangen. De hydrostatische druk in deze potentiële ruimtes is vrijwel gelijk. Er is echter enige variabiliteit in de druk, d.w.z. het plasma is 7-8 mmHg, gewrichten zijn 3-5 mmHg en IF-ruimtes kunnen ook verschillende drukken hebben (d.w.z. intraperitoneale ruimte 8 mmHg, gewrichtssynoviale ruimte 4-6 mmHg, epidurale ruimte 4-6 mmHg).^{Q125}

Het plasma heeft een osomolariteit van 301 mOsm/liter. De belangrijkste componenten zijn albumine 80%, globuline 20% en fibrinogeen 0,3%.¹²⁶ Een grote subgroep van chemisch gevoelige patiënten met een disfunctie van het autonome zenuwstelsel heeft bloeddrukwaarden tussen 90/70 en 70/50. Bij deze patiënten is een 10-15% laag circulerend plasmavolume vastgesteld, dat kan worden gecorrigeerd door toediening van normale zoutoplossing en albumine.

Elektrostatistische tonus

De basale elektrostatistische tonus die wordt bepaald door de isoionie, isoosmie en isotonie van de matrix^{Q127} en re-doxreacties reageert op elke verandering in de ECM met afwijkingen in het elektrisch potentieel. De ontvangen informatie die is gecodeerd in het PG/GAG-watercomplex van de matrix kan de celmembraan informeren als een potentiële afwijking van de glycocalyx. Als deze potentiaalafwijking sterk genoeg is^{Q128} (informatieselectie), leidt dit tot een celreactie via depolarisatie van het celmembraan (bijv. spier- of zenuwcellen). Als alternatief geven andere celtypen via activering van zowel secundaire boodschappers (cyclisch adenosinemonofosfaat, inositoltrifosfaat) als vele andere, gecodeerde informatie in de basisstof van de CTM door aan cytoplasmatische enzymen. Deze informatie komt terecht in de celkern en kan uiteindelijk op de juiste plaats in contact komen met het epigenetische en genetische materiaal van de celkern. Deze informatie wordt gevolgd door transcriptie van het betreffende DNA-deel (gen) in de verschillende soorten RNA. Nadat de informatie is overgedragen naar het cytoplasma, beginnen de verschillende RNA-types in het cytoplasmatisch reticulum de informatie te vertalen naar producten die specifiek zijn voor de cel.^{Q129}

[065] Deze harmonieuze coördinatie van de dynamiek van de homeostase, verspreid via het communicatiesysteem, wordt verstoord bij chemische overgevoeligheid (periodieke homeostatische verstoring) en chronische degeneratieve ziekten (aperiodieke homeostatische verstoring). Deze verstoringen komen tot uiting in ernstige reac-

ties op lokaal, regionaal, distaal en centraal niveau. Deze interferentievelden reageren zeer gemakkelijk op de volgende blootstelling aan omgevingsfactoren. We hebben dit soort reacties gezien in individuele gevallen, bijvoorbeeld geurgevoeligheid voor parfums, fenolen, formaldehyde, enz., en vooral bij chemisch gevoelige patiënten (periodieke homeostatische verstoring). We hebben ook minieme glucoseveranderingen gezien bij diabetici (chronische aperiodieke homeostatische verstoring) als gevolg van eerder beschadigd weefsel (interferentievelden). De normale dynamiek van het homeostatische communicatiesysteem werkt lokaal, regionaal, distaal en centraal door het lichaam heen door moeiteloos informatie te verspreiden en feedbackinformatie uit de distale delen te ontvangen.^{Q130} **Deze twee homeostatische feedbackgebieden van het grondreguleringsysteem (GRS) (CTM en hersenen [hypothalamus]) moeten nauwkeurig op elkaar zijn afgestemd en synchroon werken om een normale, energie-efficiënte homeostase te kunnen bereiken.** Daarom is een positieve beïnvloeding van dit systeem door vermindering van de totale belasting door verontreinigende stoffen en voortdurende stimulering van goede voeding van cruciaal belang voor het herstel en behoud van het welzijn van patiënten die chemische overgevoeligheid (periodieke homeostatische stoornissen) en/of chronische degeneratieve ziekten (aperiodieke homeostatische stoornissen) ontwikkelen. Chemisch gevoelige patiënten (periodieke homeostatische verstoringen) en patiënten met chronische degeneratieve ziekten (aperiodieke homeostatische verstoringen) lijken hun functie voor de normale dynamiek van homeostatische regulatie op verschillende

punten (lokaal, regionaal of centraal) in het normalisatieproces te hebben verloren, waardoor het moeilijk is om snel normaal en energie-efficiënt te reageren op zelfs een zeer kleine prikkel. De arts ziet dit fenomeen zelfs bij blootstelling aan omgevingsdoses parfum, uitlaatgassen van auto's of ontsmettingsmiddelen, of bij inname van te veel zuurstof, enz. bij het observeren van een patiënt met chemische overgevoeligheid. Als deze neerwaartse spiraal van verlies van homeostatische regulatie optreedt, wordt de informatieoverdracht verstoord; het metabolisme (vasculaire spasmen en hypoxie) en het weefsel zullen veranderen. **De chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënt zal uiteindelijk weefselveranderingen ontwikkelen [NSMR en colloïdale veranderingen (gel naar sol en sol naar gel)] en vervolgens vervallen in een vaststaande autonome ziekte, waarbij uiteindelijk eindorgaanafval optreedt.** Aangezien het bindweefsel het grootste systeem in het lichaam is dat alle cellen, organen en weefsels omhult en ondersteunt, is de verzameling en verspreiding van informatie alomtegenwoordig. De omvang van het bindweefselsysteem is van cruciaal belang voor het reguleren van de homeostase, want als er een neerwaartse spiraal ontstaat, wordt het verzamelen en verspreiden van informatie verstoord.^{Q131} Aangezien het GRS een open systeem is dat op alle prikkels uit de omgeving reageert, is het noodzakelijkerwijs onstabiel om de vele prikkels die het lichaam binnenkomen te kunnen verwerken.

De veranderingen als gevolg van de informatie-infusie zijn anatomisch moeilijk waarneembaar, maar kunnen worden gemeten door middel van elektromagnetische analyse van

de huid en de matrix met behulp van specifieke cutane thermografie. Er worden nieuwe technieken ontwikkeld om deze verandering te meten (zie het hoofdstuk Cardiovasculair in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten voor meer informatie). Om de leidende rol van de functie van het grondregulerings-systeem in de pathogenese van chronische degeneratieve ziekten (aperiodieke homeostatische stoornissen) en chemische gevoeligheid (periodieke homeostatische stoornissen) duidelijk te begrijpen, is het GRS de bron van bio-informatie, niet alleen op cellulair niveau, maar ook op het niveau van het humorale systeem en het zenuwstelsel. Het belangrijke feit is **dat de functie van het GRS zelf kan worden veranderd door elke functionele verstoring van elk weefsel door externe of interne prikkels**. Deze kennis is met name essentieel met betrekking tot de meerdere dynamische informatie- en metabolische feedback-homeostatische lus-sen, zonder welke chroniciteit en degeneratie niet gemakkelijk te begrijpen zijn.

De factor tijd (chronische aard) speelt een belangrijke rol in de functie van het GRS. Zonder informatie- en metabolische feedbackmechanismen kunnen de effecten van langdurige minimale stress (focale verstoring of interferentievelden)^{Q132} niet worden verklaard of begrepen. **Elke normale GRS-reactie op een kortdurende stimulus (bijv. piperine) resulteert in een gedeeltelijke depolarisatie van de PG/GAG's met een snelle repolarisatie.**^{Q133} [066] Sommige stimuli zijn echter langdurig vanwege de kinetica en halfwaardetijden van de betrokken verontreinigende stoffen. De half-

waardetijden van verontreinigende stoffen kunnen variëren van slechts één dag (bijv. hexaan) tot maanden (bijv. α -ace-toaminofluor, ongeveer 67 dagen) en zelfs jaren (bijv. DDT, dioxine). Als het weefsel door de kinetica en/of halfwaardetijd van de verontreinigende stof(fen) uitgeput is geraakt of niet is teruggekeerd naar de normale homeostase, of als het ontstoken is geraakt nadat schadelijke prikkels het lichaam zijn binnengedrongen, kan een extra secundaire korte stimulatie vanuit de resulterende lokale ontstekingshaarden (storings- of interferentievelden) een langdurige depolarisatie veroorzaken. Deze langdurige depolarisatie leidt uiteindelijk tot structurele weefselveranderingen die de functie van het GRS nadelig beïnvloeden. Aan het einde van dit weefseldegeneratieproces vindt de transformatie van het colloïde plaats in de richting van de gel of sol, afhankelijk van de oorspronkelijke toestand. Deze transformaties resulteren in een metamorfose van de grondsubstantie, afhankelijk van wat het oorspronkelijke colloïde was. Alle gebieden worden fibrotisch of ontwikkelen een dichte matrix. In sommige gevallen, zoals bij mechanische belasting van gewrichten, vindt echter een verandering plaats van een sol naar een gel. In deze specifieke situatie betekent deze transformatie dat er een verandering plaatsvindt in de richting van biologische inactiviteit, zoals dit in elk ander weefsel gebeurt wanneer de oppervlakte-lading verloren gaat.

Opslagcapaciteit van de matrix

De matrix kan opslagcapaciteiten hebben die zowel de dynamiek van de homeostase kunnen ondersteunen als versto-

ren. PG's kunnen koolhydraten (suikers), eiwitten (stikstof) en vetten (vetzuren) en water opslaan in het domein. Overtollige eiwitten kunnen worden opgeslagen in de vorm van collageen en PG's in de grondsubstantie, terwijl overtollige calorieën worden opgeslagen als triglyceriden in matrix-compartimenten en in de vetcellen van zwaarlijvige mensen. Overtollige CHO wordt opgeslagen in spieren en lever in de vorm van glycogeen. Overtollige CHO leidt tot de vorming van PG in het subcutane en interstitiële weefsel en wordt opgeslagen als PG, waardoor de gehele grondsubstantie een eiwit- en CHO-opslagplaats kan worden, wat bij een teveel de dynamiek van de homeostase verstoort. Suiker kan door niet-enzymatische glycosylatie worden gebonden aan eiwitten, collageen, elastine, PG/GAG's, albumine, myeline, celmembranen, enz. De overmatige glycosylatie van het basis-membraan en de rest van de CTM verandert de resulterende diffusie van voedingsstoffen en de afvoer van afvalstoffen. **Naarmate de matrixcanaliculi verstopt raken en deze overtollige eiwitten verschijnen, ontstaat er een ontsteking van de matrix en de bloedvaten. Deze “slakken” kunnen alleen worden verwijderd door eiwitvasten.** Vasten wordt met groot succes toegepast bij de meeste patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen. (Zie het hoofdstuk Voeding in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische overgevoeligheid.) Vasten lijkt de basale fysiologie te herstellen en symptomen te elimineren.

Invloed van matrixvesikels op de basisregulatie

Een weinig geobserveerd maar fysiologisch en pathologisch belangrijk homeostatisch reguleringsprincipe van de ECM is het afstoten van vesiculaire elementen van bindweefsel, zenuwen en de afweercellen in de ECM.^{Q73,134} Deze vesikels vallen uiteen onder afgifte van een groot aantal biologisch actieve stoffen die, afgezien van de inhoud van de vesikels (waaronder proteolytische en hydrolytische enzymen en cytokines), afkomstig zijn van de afbraak van het vesikelmembraan (waaronder prostaglandinen en leukotriënen).^{Q134} Pischinger en Heine hebben aangetoond dat er een regulering van tumoren door de ECM plaatsvindt via de tumor-matrixvesikels. Zie figuur 1.25.

Met behulp van weefselculturen en transgene muizen hebben Bissell et al. aangetoond dat de CTM de regulator is van borstkanker.^{Q135-137} Zij ontdekten bij gebruik van een normale en een kankercelstam in vitro dat zij de kankercellen konden uitschakelen door de driedimensionale CTM te herstellen. Hoewel er een kankergene aanwezig was, konden ze de kanker inactief maken door het fenotype te veranderen, waarbij het kankergene behouden bleef maar niet meer effectief was. Bissell et al. ontdekten dat als ze de CTM vernietigden met metalloproteïnase stromolysine-1, er kankercellen zouden ontstaan.^{Q135-137} Deze studies tonen aan dat genen beïnvloed kunnen worden door de micro-omgeving van de cellen (ECM) en dat een afwijking in de micro-omgeving een rol kan spelen bij het ontstaan van carcinoom, waarbij de kankercel zijn vermogen verliest om zijn micro-omgeving goed waar te nemen.

Laminin (dat deel uitmaakt van het basismembraan) grijpt in met receptoren op het celoppervlak. Integrines transporteren chemische en fysische signalen door het celmembraan. De aanwezigheid van laminin om integrinereceptoren te binden maakte de receptor 50-100 keer actiever dan wanneer laminin afwezig was.^{Q138,139} Het is duidelijk dat het verlies van het ECM-basismembraan de celdifferentiatie en morfologie verstoort.

Uit deze studies blijkt dat borstkanker, net als de meeste andere chronische degeneratieve ziekten, een storing in de communicatie tussen de cel en zijn micro-omgeving, met name de ECM, lijkt te zijn.

[067]

Figuur 1.25 Regulering van de extracellulaire matrix van tumoren door tumormatrixvesikels. (A) In de linkerhelft van de afbeelding zijn drie tumorcellen te zien met matrixvesikels in vorming. De extracellulaire matrix is afgebroken tot kleinere fragmenten. De pijlen geven de verspreiding van dit principe naar de omgeving weer, evenals de wederzijdse beïnvloeding van de tumorcellen op elkaar. De rechterkant van de afbeelding toont een normale extracellulaire matrix met typische celcomponenten; (B) en (C) tonen scirrhous borstcarcinoom, (B) vorming van tumor matrixvesikels (pijlen) op het oppervlak van tumorcellen. X 5.000, (C) Degenererende tumor matrixvesikels in de extracellulaire matrix van de tumor (pijlen). x 7.500. (Overgenomen uit Pischinger en Heine, Matrix and Matrix Regulation, Haug International, Brussel, 1991. Gecombineerde afbeeldingen, p. 29, 30. Met toestemming.)

Autonome controle

De autonome zenuwen zijn via het ruggenmerg en de hypothalamus centraal verbonden met het centrale zenuwstelsel en eindigen distaal in de ECM-zeef. (Zie hoofdstuk 2 voor meer informatie.) Er zijn ook lokale reflexbogen. Dit proteoglycaan- en glucoaminoglycaan-netwerk van de CTM begeleidt en omringt vaak de arteriolen en capillairen, **wat resulteert in een lokale anatomische communicatie tussen zenuwen en bloedvaten**. De autonome zenuwuiteinden bevinden zich altijd op ongeveer $< 0,2$ micron van een cel en daarom zullen veranderingen in de zenuw invloed hebben op de lokale cel, met name de lymfocyten, de cellen in de lymfeklieren en de bloedvaten. Als een sensorische autonome zenuwvezel wordt geïrriteerd, wordt een reflex in gang gezet die de lokale en vaak ook de centrale bloedtoevoer wijzigt, maar vooral de microcirculatie.^{Q140} Chronisch, bij een ernstigere maar nog steeds matige prikkel, treedt er een sympathisch adrenerge geïnduceerde vasculaire spasme op (te zien bij ischemische spierpijn na inspanning, blauwe handen en voeten), terwijl sterkere prikkels of activering van andere autonome banen (sympathisch-cholinerg) vasodilatatie veroorzaken (rood gezicht, handen, enz.). We hebben enkele patiënten gezien die verschillende segmentale reacties van blauwe handen en rode gezichten vertoonden. Het ene segment kan een sympathische adrenerge reactie van blauwe handen en voeten vertonen, terwijl andere segmenten een sympathische cholinerge reactie vertonen die zich uit in een rood gezicht.

[068] Wanneer de tolerantiedrempel van het sympathi-

sche circulatiesysteem wordt overschreden, ontstaat pijn. Pijn kan motorische en andere autonome zenuwvezels zodanig prikkelen dat ze reageren met samentrekking van de aangrenzende spieren en vasculaire spasmen. **De vermindering van de bloedtoevoer verlaagt vervolgens de prikkelingsdrempel van de gevoelige zenuwen en receptoren nog verder, totdat pijn, spiercontractie en onvoldoende bloedtoevoer gelijktijdig optreden.** Deze toestand wordt gevolgd door stofwisselingsstoornissen in de weefsels, waarna de pijn toeneemt en het afweervermogen afneemt. Alle reacties in de organen en zenuwen worden na deze beschadiging overdreven. Deze zenuwen worden gevoelig. Door deze gevoeligheid wordt de drempel voor het optreden van reacties verlaagd, waardoor de zenuwen overgevoelig worden.

Het afweermechanisme, met name de T-cellen en gammaglobuline, is bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen verminderd in hoeveelheid en functie. Deze veranderingen werken in een vicieuze cirkel op elkaar in, waardoor het autogene genezingsproces wordt verhinderd of in ieder geval vertraagd. Immuuncellen komen en gaan door al deze gebieden en naar het ANS, dat ook in verbinding staat met de lymfeklieren, waardoor de lymfatische en immuunfunctie worden beïnvloed. Deze anatomische en fysiologische feiten tonen de aanwezigheid aan van een zeer complex communicatiesysteem, zowel lokaal als in het hele lichaam, voor het handhaven van de dynamiek van de homeostase. Uiteraard staan deze systemen (autonoom en cellulair) in verbinding met de

endocriene klieren. Deze klieren sturen op hun beurt hormonen naar alle alomtegenwoordige matrixreceptoren die informatie verzamelen en hun functionele capaciteit beïnvloeden. **Er bestaat dus een verband tussen de lokale ECM, het immuunsysteem, het centrale zenuwstelsel en de endocriene amplificatiesystemen, zowel lokaal, regionaal als centraal** (figuur 1.26). Dankzij deze anatomie is er niet alleen een systeem voor een vrijwel automatische lokale homeostatische regulering, maar ook voor regionale en centrale regulering.

Zodra het informatiealarm voor schadelijke prikkels afgaat, treedt het GRS in werking als onderdeel van elke afweerreactie en, indien nodig, wanneer de lokale homeostatische controle wordt overschreden (wanneer de totale belasting van het lichaam te hoog of chronisch is), initieert **het GRS trofische neurogene veranderingen**. Uiteindelijk worden deze veranderingen gevolgd door meer trofische veranderingen en/of een ontstekingsproces met een reeks homeostatische reacties van subsystemen, die plaatsvinden op matrix-, cellulair en subcellulair niveau. Dit uitgebreide systeem is dus verantwoordelijk voor de regulering van alle basale vitale functies en is daarom een holistisch reactiesysteem. Het GRS reageert volledig, maar niet uniform op alle prikkels, aangezien prikkels verschillende intensiteiten en chroniciteit kunnen hebben. Het functioneert als een wederkerig (feedback) bio-informatiesysteem van de interne en externe omgeving, aangezien het systeem niet alleen informatie door het hele lichaam verzendt en ontvangt, wat lokale gevolgen heeft, maar ook de regionale en centrale homeostase coördi-

neert.

Verband tussen lokale, regionale en CNS

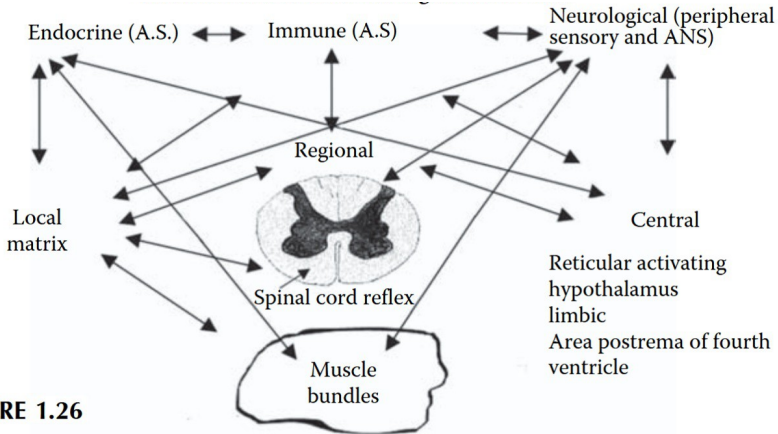


FIGURE 1.26

Figuur 1.26 Verband tussen lokale, regionale, Centraal zenuw stelsel (CNS) en amplificatiesystemen met integratie van het dynamische homeostatische mechanisme en de amplificatiesystemen. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

[068] Soms wordt de dynamiek van homeostase begrepen, maar vaak is deze zo complex dat de clinicus slechts gedeeltelijk op de hoogte is van de processen die het lichaam in dynamisch evenwicht houden en van de herstelmechanismen die de disfunctie van het lichaam genezen. Wij, als klinici, voeren vaak empirische procedures uit waarvan bekend is dat ze de homeostase beïnvloeden, maar tot voor kort wisten we niet echt hoe of waarom het proces werkte. Elke overbelasting van het milieu, inclusief bacteriële,^{Q141} virale,^{Q142} parasitaire,^{Q143} fysieke,^{Q144} of chemische^{Q145} factoren, zal het GRS activeren. Pischinger,^{Q3} Hauss,^{Q146} Heine,^{Q4} Rea,^{Q147} Randolph,^{Q148} en von Ardenne^{Q149} hebben aange-

toond dat chronische chemische overbelasting niet alleen de homeostase beïnvloedt, maar bij overmatige blootstelling ook dyshomeostase veroorzaakt.^{Q150} We hebben nu een redelijk goed begrip van hoe het bijna automatische dynamische stabilisatieproces werkt om het lichaam te laten functioneren ondanks massale en voortdurende aanvallen van de omgeving.

Het is nu duidelijk dat de lokale homeostatische reactie wordt gereguleerd of beïnvloed door epigenetica, genetische factoren, omgevingsfactoren, het zeefverschijnsel en de vasculaire, perifere sensorische zenuwen, de autonome en immuunrespons. Deze processen kunnen bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen worden verstoord, wat een breed scala aan symptomen kan veroorzaken.

1-3-3 Vasculaire functie — homeostase

De dynamiek van de homeostase van de bloedvaten en de intracapillaire matrix eromheen is afhankelijk van (1) intracapillaire druk, (2) colloïdale osmotische druk, (3) interstitiële osmotische druk en (4) interstitiële hydrostatische druk (Tabel 1.2). De bloedvaten, en met name de vaatwanden, maken deel uit van het communicatiesysteem zoals beschreven op de vorige pagina's.

1-3-3-1 Diffusie

Veruit de belangrijkste manier waarop stoffen worden overgedragen tussen plasma en de IF – alle vloeistof niet in de cellen – is

door diffusie. Ook dit proces maakt uitgebreide communicatie door het hele lichaam mogelijk vanwege de intense eigenschappen ervan en het vasculaire moleculaire zeefeffect. Een enorm aantal watermoleculen en opgeloste deeltjes diffunderen heen en weer door de capillaire wand, waardoor een voortdurende dynamische vermenging tussen de IF en het plasma en andere intravasculaire inhoud plaatsvindt. Ook deze overdracht en vermenging maken gedetailleerde communicatie mogelijk. Diffusie is het resultaat van thermische beweging van watermoleculen en opgeloste stoffen in de vloeistof. De verschillende deeltjes kunnen eerst in de ene richting bewegen en vervolgens in een andere, waarbij ze willekeurig in alle richtingen bewegen. Vloeistof kan ook door de capillaire celmembranen diffunderen zonder door de poriën te gaan. In water oplosbare stoffen (natrium, chloride, glucose) diffunderen alleen door poriën. De capillaire wand is uiterst dynamisch en vertoont het zeefcommunicatie-effect. Ondanks het feit dat niet meer dan 1/1000 van het oppervlak van de capillairen wordt vertegenwoordigd door de intracellulaire spleten tussen de endotheelcellen, is de snelheid van de thermische moleculaire beweging in de spleten zo groot dat zelfs dit kleine oppervlak voldoende is om een enorme diffusie van in water oplosbare stoffen door deze spleten te laten plaatsvinden (zie figuren 1.26 en 1.27). Ook dit feit maakt een uitgebreide en snelle communicatie mogelijk. De snelheid waarmee watermoleculen door het capillaire membraan diffunderen is ongeveer 80 keer zo groot als de snelheid waarmee plasma lineair langs de capillair stroomt. [070] Gezien deze snelheid en de oppervlakte van de bloedvaten is een snelle communicatie dus gegaran-

deerd. Het water van het plasma wordt 80 keer uitgewisseld met het water van de IF voordat het plasma de hele afstand van de capillair kan afleggen. Zie figuur 1.27.

Tabel 1.2

Vasculaire homeostase

Bron: Uit EHC-Dallas, 2002.

[070]

Vasculaire diffusie

Figuur 1.27 Waterdiffusie 80 keer de transittijd van arteriële naar veneuze capillairen, wat leidt tot massale lekkage en vloeistofuitwisseling. Tien procent gaat naar het lymfestelsel. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e ed., Philadelphia: WB Saunders Co., 1985, 1996.)

Deze grote hoeveelheid vochtuitwisseling, die in zo'n korte tijd in de eindcapillairen plaatsvindt, maakt aanzienlijke variaties in water en in water oplosbare stoffen mogelijk zonder dat de dynamiek van de homeostase wordt verstoord. Door de variaties is er echter sprake van snelle communicatie. In water oplosbare stoffen passeren ook deze poriën en kanalen en kunnen deze mechanisch verstoppen als de inhoud te groot is. Als de giftige stoffen in de vloeistof kleiner zijn dan de poriën, kunnen ze worden verspreid door via de vaatwand naar de CTM te migreren. Zo kunnen de giftige stoffen via de vaatwand naar de matrix worden gestuurd, wat een ander communicatieapparaat benadrukt waar het

zeefeffect kan worden geactiveerd.

1-3-3-2 Vasculaire zeef

De doorlaatbaarheid van de capillaire poriën voor verschillende stoffen varieert naargelang hun moleculaire diameter, waardoor een ander moleculair zeefeffect ontstaat dat vergelijkbaar is met dat van de matrix. Zie figuur 1.28.

De capillairen in verschillende weefsels hebben extreme verschillen in hun permeabiliteit, wat de communicatiemogelijkheden verandert.^{Q151} Het membraan van de capillaire sinusoiden in de lever is bijvoorbeeld zo permeabel dat zelfs plasma-eiwitten vrijwel net zo gemakkelijk door de wanden kunnen passeren als water en andere stoffen. Dit fenomeen is gunstig voor snelle communicatie, maar dit proces zorgt er ook voor dat meer toxische stoffen in het eiwit naar de levercellen kunnen gaan. Meer toxische stoffen in deze cellen kunnen helpen bij het ontgiften. Aan de andere kant kan een te grote hoeveelheid toxische stoffen schade aan de levercellen veroorzaken. In een ander geval is de doorlaatbaarheid van het glomerulaire membraan van de nieren voor water en elektrolyten ongeveer 500 keer groter dan die van de spiercapillairen. Schade door verontreinigende stoffen aan verschillende gebieden veroorzaakt verschillende symptomen en fysiologische veranderingen, waardoor de dynamiek van lokale en distale homeostatische mechanismen wordt verstoord. Deze schade leidt tot een veranderde informatieoverdracht door het lichaam, waardoor de stofwisseling wordt verstoord en weefselveranderingen optreden.

Lipideoplosbare stoffen zoals kooldioxide, alcoholen, benzeen, toluen, xyleen, gechlореerde oplosmiddelen, hexaan en pentaan hebben een vergelijkbare doorlaatbaarheid als in water oplosbare stoffen zoals glucose, die door de vasculaire celmembraan kunnen gaan, terwijl natrium door intracellulaire poriën moet gaan. Ook dit zijn communicatieroutes die gemakkelijk kunnen worden gewijzigd.

[071]

Vasculaire wandzeef

Figuur 1.28 Vasculaire wandzeef. (Uit EHC-Dallas, 2002. Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e ed., Philadelphia: WB Saunders Co., 184, 1996.)

[071]

Tabel 1.3

Gelijktijdige biopsieën van vet en bloed bij 30 chemisch gevoelige patiënten

	Vet	Bloed
Hexaan	5–20 ppb	0–5 ppb
Tetrachloorethyleen	5–20 +	0–5 ppb
Chloorhoudende pesticiden	5–20 +	0.1–.3 ppb

Bron: Uit EHC-Dallas, 1995.

[071] De vasculaire en lymfatische kanalen voor eiwitdoorlaatbaarheid zijn echter ongeveer gelijk in de glomeruli en spieren, terwijl de lever een hogere eiwitdoor-

laatbaarheid heeft. Dit feit maakt een willekeurige verspreiding van toxische stoffen door het lichaam mogelijk, maar garandeert geen gelijkmatige afzetting, ook al is de communicatie intact. Deze ongelijkmatige verspreiding is waargenomen en bevestigd door vetbiopsieën in het Environmental Health Center in Dallas.^{Q152} Uit de waarnemingen van het EHC-Dallas blijkt dat toxische en allergische afzettingen ook voorkomen in voedingsarme gebieden die al beschadigd zijn, zoals oude littekens. Uit vet- en andere weefselbiopsieën is gebleken dat er een overvloed aan toxische stoffen aanwezig is in vetcellen of in gebieden waar lipiden geconcentreerd zijn, zoals in het zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem (**tabel 1.3**). Dit soort normale dynamiek van homeostase zal bij individuen periodieke homeostatische verstoringen (chemische gevoeligheid) en (chronische degeneratieve ziekten) veroorzaken of verergeren.

Bovendien kunnen toxische stoffen, wanneer er een hogere vasculaire permeabiliteit voor eiwitten optreedt, de eiwitten beschadigen en zich eraan hechten, waardoor haptenen ontstaan die de gevoeligheid voor allergische reacties triggeren. Beide mechanismen zijn waargenomen bij patiënten met periodieke homeostatische verstoringen (chemisch gevoelig) en aperiodieke homeostatische verstoringen (chronische degeneratieve ziekten).^{Q153}

[072] Zoals eerder aangetoond, is de diffusiesnelheid van een stof door een membraan evenredig aan het concentratieverschil tussen de twee zijden van het membraan (concentratiegradiënt). Dit verschil maakt communicatie tussen membranen mogelijk. Zoals aangetoond in het gedeelte over

CTM, geldt dat hoe groter het verschil is tussen de concentraties van een bepaalde stof aan beide zijden van het capillaire membraan, hoe sneller de uitwisseling is voor de netto beweging van de stof in één richting door het membraan, waardoor de dynamiek van de homeostase wordt hersteld en snelle communicatie mogelijk wordt. De concentratie van zuurstof in het bloed is normaal gesproken hoger dan in het IF. Daarom verplaatsen zich normaal gesproken grote hoeveelheden zuurstof van het bloed naar de weefsels. Bovendien is de concentratie van kooldioxide in de weefsels groter dan in het bloed, waardoor kooldioxide naar het bloed verplaatst en uit de weefsels wordt afgevoerd. Hetzelfde principe geldt voor de verspreiding van lipofiele toxische stoffen die worden waargenomen bij chemisch gevoelige personen. Daarom vindt er bij elke blootstelling aan toxische stoffen bij chemisch gevoelige personen of personen met chronische degeneratieve aandoeningen een verspreiding door het hele lichaam naar de eindorgaangeweefsel plaats, wat vaak uiteenlopende reacties en symptomen veroorzaakt, maar altijd bijdraagt aan de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen als deze stoffen niet worden ontgift. Als de weefsels te zwaar belast zijn, wordt de communicatie verstoord. Deze verspreiding is niet uniform, zoals blijkt uit onze vetbiopsieën bij chemisch gevoelige patiënten en chronisch degeneratieve patiënten die bij EHC-Dallas worden behandeld. **Omgekeerd zal epinefrine tijdens periodes van stress vetten mobiliseren om te worden omgezet in suikers voor snelle energie. De lipofiele giftige chemicaliën die zich aan celmembranen en vetmoleculen hechten, worden echter ook gemobiliseerd, wat een in-**

terne herverdeling veroorzaakt, met als gevolg metabole reacties en een herhaling van oude of het ontstaan van nieuwe symptomen, omdat de communicatie wordt verstoord. In water oplosbare stoffen worden doorgaans omgezet uit de in vet oplosbare lipofielen. Deze omzetting in minder toxische, in water oplosbare stoffen vindt plaats in het eindorgaan door enzymatische processen (bijv. glutathionperoxidase-reactie voor zwavelconjugatie van koolwaterstoffen) en niet-enzymatische ontgifting (bijv. glutathion bindt zich aan kwik zonder tussenkomst van enzymen). Deze omzettingen maken een nauwkeurige ontgifting en snelle veranderingen in de communicatie mogelijk.

De diffusiesnelheid door het capillaire membraan van de meeste voedingsstoffen is zo groot dat een klein concentratieverschil al voldoende is om een meer dan voldoende transport tussen het plasma en het IF te veroorzaken. Zo is **de zuurstofconcentratie in het IF direct buiten de capillair waarschijnlijk niet meer dan 1% lager dan de concentraties in het bloed, en toch zorgt dit verschil van 1% ervoor dat er voldoende zuurstof uit het bloed naar de interstitiële ruimtes kan worden getransporteerd om alle zuurstof te leveren die nodig is voor de stofwisseling.** Ook deze verandering is voldoende om een snelle communicatie te laten plaatsvinden.

Het is duidelijk dat er bij normale personen een gradiënt ontstaat voor vitamines, mineralen en aminozuren, wat nogmaals de snelle communicatie benadrukt. Chemisch gevoelige en/of chronisch degeneratieve patiënten lijken deze voedingsstoffen snel in het serum te vervangen; de totale

cellulaire vervanging, vooral in het eindorgaan, lijkt echter veel langer te duren, waarschijnlijk omdat ze in het celmembran worden vastgehouden, zoals eerder beschreven. We hebben bij EHC-Dallas vaak chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënten gezien die, hoewel ze normale plasmaspiegels van voedingsstoffen hadden, bij gelijktijdige metingen van de intracellulaire spiegel meestal een tekort of een teveel aan voedingsstoffen vertoonden. Deze gradiënt lijkt voor elke vitamine, mineraal en aminozuur verschillend te zijn bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten, aangezien onze vergelijkende studies van plasma- en intracellulaire voedingsstoffen zeer verschillend zijn en een verschil laten zien tussen het plasma en het intracellulaire weefsel (tabel 1.4).

Gewoonlijk is er bij deze dyshomeostatische patiënten sprake van een intracellulair tekort of een teveel aan voedingsstoffen wanneer het serum normaal is. Deze discrepantie kan te maken hebben met membraandistributiequotiënten en schade aan de intracellulaire membranen door oplosmiddelen bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratief zieke patiënten. Behalve onmiddellijke intraveneuze interventie (die niet in alle gevallen snel werkt), duurt het bij ernstig beschadigde chemisch gevoelige of chronisch zieke patiënten maanden of jaren voordat de intracellulaire vervanging volledig is gecorrigeerd. Deze trage aanvulling kan worden veroorzaakt door factoren zoals absorptie, een verminderde hypermetabolisme van de niertubuli en het stoppen van het lekken van voedingsstoffen. Al deze gebieden moeten verder worden onderzocht bij het bestuderen van de fysiologie

van patiënten met chemische gevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten.

[073]

Tabel 1.4

Mineraalgehalten in volbloed (plasma, rode bloedcellen) in ppb (n = 40) (referentiebereik tussen haakjes)

Bron: EHC-Dallas, 2002.

1-3-3-3 Microcirculatie

De microcirculatie speelt niet alleen een belangrijke rol bij de distributie van zuurstof en voedingsstoffen, maar ook bij de communicatie. Dit komt doordat de microvaatjes bijna overal in het lichaam voorkomen en zich kunnen openen en sluiten voor veel unieke stoffen en prikkels uit de omgeving. **Een ander fysiologisch fenomeen dat men volledig moet begrijpen met betrekking tot de microcirculatie, is dat het bloed niet continu door de capillairen stroomt. In plaats daarvan stroomt het met tussenpozen, waarbij het om de paar seconden of minuten aan en uit gaat. Het is als een puls. De communicatie lijkt echter constant te verlopen, zonder dat dit fenomeen een belemmering vormt of versterkend werkt.**

Dit fenomeen van intermitterende stroming wordt in de klinische geneeskunde en chirurgie vaak verkeerd geïnterpreteerd en begrepen. Hoewel intermitterende stroming fysiologisch is en de opname van zuurstof en voedingsstoffen bevordert, maakt het de dynamiek van homeostatische regula-

tie (van de theorie van gepulseerde willekeurige controlesystemen) veel moeilijker en energieverblindender zodra deze verstoord raakt. We hebben deze verstoring waargenomen bij een chemisch gevoelig of chronisch degeneratief ziek persoon zodra dyshomeostase optreedt. Deze energievermindering kan het gevolg zijn van het shuntproces, een slechte mitochondriale diffusie of een nog onbekend fenomeen. In deze situatie kunnen sphinctervoedingsstoffen zoals magnesium en calciumconcentraties worden veranderd door schadelijke prikkels, of als er zuurstoftekort optreedt, wat leidt tot een disfunctie van het vaatbed. [074] Elk van deze veranderingen verhindert spierontspanning en dus het openen van de sluitspier, wat kan leiden tot onvoldoende zuurstofvoorziening van het weefsel rond het eindvat.^{Q152}

Volgens von Ardenne zal deze hypoxie weefselveranderingen veroorzaken, zoals zwelling van het capillaire endotheel, wat leidt tot een tijdelijke occlusie van het vat, waardoor zuurstofrijk bloed uit het eindvat wordt weggeleid van het doelweefsel, wat resulteert in een meer diffuse lokale hypoxie, vergezeld van metabole en weefselveranderingen (d.w.z. het conjugatie-ontgiftingsproces inefficiënt wordt, de productie van antipolluente enzymen onvoldoende is en de productie van lysozomen toeneemt).^{Q154}

Deze bevinding verklaart de verhoogde PvO₂ (35-70 mmHg) die wordt aangetroffen in de antecubitale aderen van chemisch gevoelige personen en personen met chronische degeneratieve aandoeningen. De resulterende hypoxie in het capillaire eindgebied zou dan de ontgiftingsfuncties verminderen, waardoor niet alleen melkzuur zich kan ophopen, wat vaak wordt gezien bij chronische vermoeidheidspa-

tiënten (CFIDS), maar ook andere toxische stoffen (bijv. pesticiden, uitlaatgassen) die worden veroorzaakt door zuurstofafhankelijke ontgiftingsprocessen, d.w.z. cytochroom P-450 of gewone oxidatie, die vaak worden gezien bij chemisch gevoelige patiënten. Hauss^{Q154} heeft aangetoond dat toxische stoffen de vasculaire endotheliale zwelling kunnen verhogen. Indien geactiveerd, resulteert de NSMR in een vicieuze neerwaartse spiraal van hypoxie, waardoor meer endotheliale zwelling en zelfs vaatwandveranderingen zoals littekenvorming of plaquevorming ontstaan. De positieve homeostatische controle komt in het spel met een vicieuze neerwaartse spiraal gedurende een langere periode na het binnendringen van schadelijke prikkels, totdat er eindorgaalfalen optreedt of de mechanische functie wordt onderbroken. De zuurstofconcentratie in de weefsels beïnvloedt voornamelijk het openen en sluiten van de precapillaire arteriolen en de normale functie van de precapillaire sfincters. Zie figuur 1.29.

Normaal gesproken, wanneer het zuurstofverbruik groot is, treden de intermitterende periodes van bloedstroom vaker op en duren ze langer, waardoor het bloed meer zuurstof en andere voedingsstoffen naar de weefsels kan transporteren en extraheren. Wanneer dit fenomeen optreedt, werkt de dynamiek van de homeostatische functie efficiënt. Ook de communicatie verloopt efficiënt. Het is duidelijk dat verstoring van dit type homeostatisch mechanisme bij chemisch gevoelige of chronisch degeneratieve patiënten leidt tot tekorten aan voedingsstoffen en anaërobe metabole disfunctie, evenals communicatieproblemen.^{Q154} Als gevolg van deze

metabole veranderingen treden uiteindelijk weefselveranderingen op. De mitochondriale functie wordt vertraagd of gestopt en er treedt energie-uitputting op. Hauss^{Q154} heeft aangetoond hoe weefselveranderingen optreden wanneer hypoxie of verontreinigende stoffen aanwezig zijn en vervolgens de NSMR wordt geactiveerd.

Hauss^{Q154} heeft verder aangetoond dat blootstelling aan toxische stoffen door inademing en inname van stoffen zoals lood, kwik en organische koolwaterstoffen de microcirculatie verstoort. Reacties op deze stoffen leiden ook tot lokale weefselhypoxie, wat de NSMR activeert. Deze reactie stimuleert ook fibroblasten om PG/GAG's te produceren in een poging om de homeostatische controle te herstellen.

Microvasculaire circulatie

Figuur 1.29 Afbeelding toont potentiële gebieden van endotheliale zwelling, wat resulteert in het weggleiden van bloed uit eindorgaange-webe, waardoor deze hypoxisch worden, met mogelijk uitdroging en een duidelijke verandering in de elektrostatische tonus. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e ed., Philadelphia: WB Saunders Co., 184, 1996.)

[075] Deze activering zorgt ervoor dat fibroblasten de productie van PG/GAG's verhogen. Dit overschot aan PG/GAG's leidt tot verstopping van de matrixcanaliculi, wat volgens von Ardenne vervolgens vasculitis kan veroorzaken.^{Q155} Bij het EHC-Dallas zijn duizenden gevallen van door het milieu veroorzaakte vasculitis waargenomen die

voldoen aan de criteria van Hauss en von Ardenne, en tenzij de schadelijke prikkels worden verwijderd, leidt dit tot een pathologische progressie.

Deze NSMR lijkt vroeg te worden veroorzaakt bij arteriosclerose of bindweefsel- en vaatontsteking, evenals bij fibrose.^{Q154,155} Deze NSMR-reactie bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen kan ook een rol spelen bij het ontstaan van veranderingen in de dynamiek van de homeostase, wat leidt tot abnormale longfunctieparameters na blootstelling aan verontreinigende stoffen, andere schadelijke prikkels en na lichamelijke inspanning. (Zie het hoofdstuk Ademhaling in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten.) Bij de NSMR worden veel cellen reactief, waaronder endotheelcellen van de vasculaire intima, fibroblasten, gladde spiercellen van de vasculaire media, enz. Deze mesenchymale reactie overschaduwde alle andere celreacties in het organisme. Als de schadelijke prikkels niet worden verwijderd, ontstaat een dyshomeostatische reactie. Bijvoorbeeld, **de stimulatie van het mesenchym in de aortawand wordt gevolgd door de opname van lipiden in de macrofagen, wat leidt tot meer dyshomeostase en uiteindelijk tot arteriosclerose.** Deze opname van lipiden in het mesenchym van de vaatwanden en de hoeveelheid en omvang van de lipidenafzettingen zijn afhankelijk van de sterkte en de duur van de verontreinigende prikkels, dus van de totale verontreinigingsbelasting van het lichaam.^{Q152} De structurele veranderingen in de vaatwand verdwijnen gewoonlijk tot een bepaald punt nadat de sclerogene noxae

is verwijderd, waardoor de dynamiek van de homeostase kan worden hersteld.^{Q152} Als de sclerogene irritatie of het zuurstoftekort echter lang aanhoudt (verminderde klaringscapaciteit door energietekort), hopen de niet-afbreekbare metabolische afvalstoffen (collageen, vezelbundels, vercalcificatie, enz.) zich op de manier die te zien is op elektromicrografieën van alle weefsels, met de daaruit voortvloeiende pathologie. De structurele schade aan de vaatwand veroorzaakt door de afbraakproducten verdwijnt niet meer (onomkeerbaar stadium). (Zie vleugelbiopsieën, figuur 2.17.) In dit stadium begint de toename van de diffusietijd (zuurstof, voedingsstoffen, enz.) in zowel de perifere als de centrale vaatwand het metabolisme te veranderen, omdat de communicatie wordt vertraagd. De diffusie door de lengte van een capillair kan bijvoorbeeld afnemen van 80 tot 30 keer, waardoor het metabolisme en de communicatie worden veranderd. **Zuurstoftherapie in combinatie met strikt vasten, gevolgd door een dieetwijziging onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden, kan dit vroege arteriosclerotische proces vaak tot op zekere hoogte omkeren.** Dit punt is het punt waarop structurele veranderingen in de vaatwand (bijv. aneurysma, arteriële stenose) optreden die onomkeerbaar zijn.

Een soortgelijke structurele verandering in de reactie van de fijne capillairen veroorzaakt een verandering van de vaatwand bij diabetes. Bij diabetes treedt een verdikking van het basismembraan op als gevolg van eiwitafzettingen, wat leidt tot de ontwikkeling van microangiopathieën. Dit proces van de NSMR vernauwt het lumen van de vaatwand, waardoor

de lokale zuurstoftoevoer naar het weefsel direct wordt belemmerd, wat resulteert in een vicieuze neerwaartse dyshomeostatische cyclus door de positieve feedbackkarakteristiek. Een soortgelijk proces kan ook optreden in de membranen van de myelineschede, wat leidt tot neuropathieën bij diabetici. Volgens von Ardenne^{Q155} kan deze pathogene verdikking van de basaalmembranen worden afgebroken door middel van meerfasige zuurstoftherapie. Ook hier lijkt het echter zo te zijn dat als er structurele veranderingen optreden die leiden tot fibrotische littekens, de zenuwen en basaalmembranen onomkeerbaar beschadigd zijn. Dit type therapie zal dan niet werken.

De chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënt lijkt ernstige problemen te hebben met de zuurstofvoorziening op weefselniveau.^{Q156} Bij onderzoek naar de microcirculatie bij chemisch gevoelige personen lijkt er een grotere behoefte aan zuurstof te zijn, waarschijnlijk als gevolg van de actieve behoefte aan ontgiftiging op het niveau van het eindweefsel, waardoor de functie van het capillaire sluitspiermechanisme verandert ten opzichte van wat bij normale personen wordt waargenomen. De reactie van de capillaire sluitspier lijkt veranderd te zijn met bloedshunting in verschillende delen van het eindorgangewebe. Deze shunting leidt tot meer dyshomeostase en hypoxie, wat een vicieuze neerwaartse spiraal in gang zet door de positieve feedback-homeostatische eigenschap. Het is niet ongebruikelijk om bij chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënten een PO_2 in de anticubitale ader te zien van wel 40-60 mmHg, vergeleken met 22 ± 5 mmHg bij normale controles.^{Q156,157} Dit on-

vermogen om voldoende zuurstof op te nemen leidt tot een inefficiënte metabolische afbraak van toxische stoffen door zuurstof (op capillair niveau), die wordt aangestuurd door cytochroomdetoxificatiesystemen, wat resulteert in onvoldoende detoxificatie door oxidatie, acetylering, acylering (peptideconjugatie), sulfonering, methylering en glucuronidering.^{Q158} [076] Bovendien zal een verminderde zuurstofvoorziening van de weefsels leiden tot meer weefselbeschadiging, waardoor het homeostatische herstelmechanisme uiteindelijk wordt belast, wat de NSMR in gang zet.

Dit fenomeen van onvoldoende zuurstofvoorziening verklaart ook de zwakheden die vaak worden waargenomen bij chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënten als gevolg van mitochondriale disfunctie en een overmatige energiebehoefte die nodig is voor dyshomeostatische reacties. (Zie het gedeelte over lipiden.)

1-3-3-4 Vasculaire tonus

Naast normale permeabiliteit is er een normale homeostatische tonus van de vaatboom, die vloeistoffen op een gelijk niveau houdt. De meeste factoren die de tonus van de bloedvaten veranderen, kunnen zowel met grote als met kleine vaten in verband worden gebracht, zelfs in de microcirculatie. Er moet worden bedacht dat **1% of 5000 m² van de lichaamsmassa bestaat uit bloedvaten** (het gaat hier om lichaamsmassa, niet om bloedvaten); daarom kunnen zowel lokale als distale factoren de vasculaire tonus beïnvloeden en reguleren. Distraal kunnen deze factoren die de vasculaire tonus beïnvloeden, autonome stimuli zijn, of humorale

stimuli, waaronder anti-adhesieve bloedplaatjesfactoren. Lokale factoren die dilatatie beïnvloeden zijn overmatig bloedvolume, milde hypoxie, warmte en zuurstof. Het vrijkomen van mediators zoals stikstofmonoxide, adenosine en prostacycline verwijdt de vaatboom. Uiteraard brengt het ene type sympathische reactie neuro-endocriene stoffen zoals epinefrine voort en het andere type acetylcholine, die reageren op de vasoreceptor en in het eerste geval vernauwing en in het tweede geval dilatatie – oprekking – veroorzaken. Er treedt een milde gemodificeerde sympathische stimulatie op omdat er geen parasympathische innervatie van de bloedvaten is. Normale *vasoconstrictie* – samentrekking of vernauwing – kan worden veroorzaakt door een tekort aan bloedvolume (waargenomen bij een subgroep van patiënten met chemische gevoeligheid), door kou, door pijn, door overmatige emotionele reacties, door het vrijkomen van noradrenaline of door directe sympathische prikkels via het autonome zenuwstelsel (afbeelding 1.30).

Communicatie is een integraal onderdeel van een soepele vasculaire functie die de tonus nauwkeurig reguleert. De vasomotorische tonus is een complexe interactie tussen het bindweefsel en de matrixrespons rondom de bloedvaten en het vasculaire endotheel. Hoewel het communicatiesysteem complex is, werkt het snel en efficiënt. De vasomotorische tonus van de gladde spieren van de bloedvaten is het gevolg van neuromyogene mechanismen, metabolische werking, autoregulerende krachten, extravasculaire compressiekrachten en mogelijk andere factoren die we nog niet begrijpen. (Zie figuren 1.30 en 1.31 en tabel 1.5.)

Vasculaire fysiologie

Figuur 1.30 De normale vasculaire fysiologie is complex. (Uit Rea, W.J., EHC-Dallas.)

[077]

Het vasculaire endotheel neemt actief deel aan het handhaven van de homeostase

Figuur 1.31 Surgery Journal. (Aangepast uit Selke, F.W., Boyle, Jr. E.M. en Verrier, E.D., Ann. Thorac. Surg., 62, 1222–1228, 1996.)

[077]

Een normale vasculaire tonus betekent een stimulatie van het sympathische zenuwstelsel die net voldoende vasoconstrictie mogelijk maakt om sterke vasoconstrictie of dilatatie te veroorzaken, al naargelang nodig is om fysiologische aanpassingsreacties te verkrijgen en te handhaven. De normale vasculaire reacties zijn afhankelijk van de lagen van de vaatwanden, met name het endotheel en de CTM, de passerende bloedelementen en neuronale elementen. De vaatwand wordt sterk beïnvloed door warmte, kou, bloedvolume, de toestand van het autonome zenuwstelsel, de pH en de status van O_2 in het gebied (met name hypoxie). De vasculaire reacties zijn uiterst essentieel in het communicatiesysteem van het lichaam vanwege de aanpassing aan veranderingen in deze factoren.

Metabool gezien zijn er veel ontspannende factoren, waaronder stikstofmonoxide, kooldioxide, prostacycline (eicosinoïde), adenosine, gebrek aan vrije radicalen, melkzuur, ci-

traat, acetaat, histamine CCR fam, serotonine (bepaalde niveaus), gebrek aan glucose, natrium, kalium, magnesiumtoename, citraat, bradykinine, waterstofionafname bij pH-toename, vitaminetekort, acetaat en prostaglandinen.

Er zijn verschillende andere factoren bekend die de vasculaire tonus verhogen. Deze omvatten endotheline (het krachtigste vasoactieve peptide), leukotriënen, met name tromboxaan A₂, angiotensin II, vrije radicalen, histamine, serotonine, cyclo-oxygenase-afhankelijke vernauwende factor, norepinefrine, epinefrine, ADH of vasopressine (gevormd in de hypofyse en thalamus), calciumtoename, prostaglandinen en een afname van de pH.

Vaak is de vasculaire tonus bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten zo fragiel dat stabiele reacties moeilijk te verkrijgen zijn. Vrijwel alle patiënten met chemische gevoeligheid en de meeste patiënten met een chronische ziekte hebben een abnormale vasculaire tonus en reacties. Als gevolg van deze afwijkingen zullen uiteindelijk weefselveranderingen optreden. Deze primaire reactie is meestal vasospasme met het binnendringen van minuscule schadelijke prikkels. Vasospasme kan lokaal, regionaal of distaal zijn. **Er is echter een kleine subgroep van patiënten met chemische gevoeligheid die duidelijk blozen en een branderig gevoel hebben als gevolg van abnormale dilatatie. Deze subgroep van patiënten verdraagt geen warmte,** terwijl de grotere vasospastische groep voortdurend vasospasmen bestrijdt en gevoelig is voor **kou.**

[078]

Tabel 1.5

Vasculaire factoren

Bron: Ontleend aan EHC-Dallas.

1-3-3-5 Lymfevaten

Het lymfestelsel vormt een extra route waarlangs vocht uit de interstitiële ruimtes in het bloed kan stromen en speelt een belangrijke rol in het communicatiesysteem, zowel in de regulerende dynamiek van de normale homeostase als in de dyshomeostase bij chemisch gevoelige en chronisch zieke personen. Lymfevaten en het autonome zenuwstelsel hebben een speciale relatie, waardoor een nauwkeurige communicatie tussen het immuunsysteem, het endocriene systeem en het zenuwstelsel mogelijk is. Lymfevaten kunnen eiwitten en grote deeltjes uit de weefselruimtes afvoeren die niet door directe absorptie in de capillairen kunnen worden verwijderd. Deze verwijdering van eiwitten uit de interstitiële ruimtes is een essentiële functie, zonder welke we binnen ongeveer 24 uur zouden sterven.

In de lymfevaten in pathologische toestand is er ook een toename van de concentratie van grote moleculen, zoals polyaromatische koolwaterstoffen, zoals die vrijkomen bij het grillen van houtskool, kolenstof, silica, inademing van asbest, dieseluitlaatgassen, enz. Deze giftige stoffen zijn aangetroffen in lymfeklieren van blootgestelde gevoelige en niet-gevoelige chronisch zieke personen en veroorzaken ongetwijfeld een verstoring van de communicatie met een verstoring van de harmonische lymfevloei, van de dynamische functie van de subunits homeostase en uiteindelijk van de

centraal gestuurde homeostase. De meeste chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënten hebben chronisch mild perifeer en periorbitaal oedeem, wat zeker te maken heeft met de verandering van het dynamische harmonische interstitiële bindweefsel en de homeostase en dyshomeostase van de lymfestroom. Het is zeker dat overmatige hoeveelheden koolwaterstoffen de homeostatische respons van de matrix kunnen veranderen, waardoor osmotische veranderingen en dus oedeem via dit mechanisme ontstaan. Deze toxische stoffen die in lymfekanalen en -klieren worden aangetroffen, kunnen de replicatie van T-lymfocyten en mogelijk ook B-lymfocyten beschadigen wanneer ze zich als vreemd antigeen presenteren. Het distale effect van de immunofunctie en de dynamiek van de homeostase zijn dus zeker verstoord bij chemisch gevoelige patiënten, zoals blijkt uit de gebruikelijke verlaging van T8 (CD8) suppressorcellen.^{Q159} Tabel 1.6 REF:T-systeemcellen — CS III p. 1340)

De toestand van het lymfestelsel in elk deel van het lichaam is uiterst belangrijk voor het behoud van de communicatie in de dynamiek van holistische homeostase, omdat schade aan subunits van de homeostase het algemene geïntegreerde centrale homeostatische mechanisme kan beïnvloeden. **Alle weefsels in het lichaam hebben lymfedrainage, behalve de oppervlakkige delen van de huid, het centrale zenuwstelsel, diepere delen van perifere zenuwen, endomysium van spieren en botten.** Zelfs deze weefsels hebben minuscule interstitiële kanalen, prelymfatische vaten, waardoor de IF kan stromen en zo de communicatie met de rest van het lichaam in stand houdt. Alle IF gaat naar lymfevaten, behal-

ve in de hersenen, waar het in het hersenvocht terechtkomt. Hogere concentraties van toxische stoffen in het zenuwstelsel zijn niet alleen te vinden vanwege het lipidengehalte van de hersenen en de lipofilie van veel xenobiotica, maar ook vanwege **de grootte van de prelymfatische kanalen, die bepaalde grote toxische moleculen mechanisch blokkeren en zo hun afvoer uit de hersenen verhinderen.** [079] Het vermoeden bestaat dat sommige van deze kanalen mechanisch vernauwd of verstopt zijn bij chronisch zieke patiënten, zoals diabetici. Hier is de communicatie verstoord. EHC-Dallas-onderzoeken naar periodieke en aperiodieke vasculaire homeostatische stoornissen met behulp van specifieke thermografie toonden hyperreacties of weinig tot geen reacties in de lymfevaten van het hoofd en de nek. (Zie figuur 1.32A t/m C.)

[079]

Tabel 1.6

Immunologische gegevens van chemisch gevoelige patiënten met vasculaire disfunctie en normale personen (gemiddelde waarden en verschillen)

Bron: Uit Rea, W.J., Johnson, A.R., Youdim, S., Fenyves, E.J., en Samadi, N., T- en B-lymfocytoparameters gemeten bij chemisch gevoelige patiënten en controlegroepen, Clin. Ecol., 4, 11–44, 1986. Met toestemming.

[079] Ongeveer een tiende van de vloeistof die uit de arteriële capillairen komt, komt in het lymfestelsel terecht (2-3 liter/dag). Daarom kan schade aan de lymfekanalen

ernstige schade toebrengen aan de dynamiek van de ordelijke homeostase en het communicatiesysteem daarvan. Lymfevocht bestaat niet alleen uit water, maar ook uit elektrolyten en is het enige microkanaal dat hoogmoleculaire stoffen zoals eiwitten kan opnemen en terugvoeren naar de centrale bloedsomloop. **Capillairen kunnen geen eiwitten opnieuw opnemen. Ze kunnen alleen die eiwitten terugvoeren die de capillairen niet verlaten.** Lymfevaten kunnen stoffen met een hoog molecuulair gewicht opnemen dankzij de anatomisch verschillende flap van het lymfatische endotheel, die hun binnenkomst mechanisch mogelijk maakt. (Zie figuur 1.32A en B.) Dit feit geeft het communicatiesysteem een uniek inzicht in het metabolisme van deze stoffen, waardoor de verspreiding van informatie wordt bevorderd.

Eiwit in de IF en lymfevaten is 2 g/dl, behalve in de lever, waar het 6 g/dl is, en in de darmen, waar het 4 g/dl is. Aangezien normaal gesproken tweederde van alle lymfe uit de lever en darmen wordt teruggewonnen, heeft het thoracale kanaal (mengsel uit het hele lichaam) een eiwitconcentratie van 3-5 g/dl. Lymfe uit de darmen is ook verantwoordelijk voor de opname van vet. Na een vette maaltijd bevat het thoracale kanaal tot 1-2% vet. Door deze anatomische opbouw van het lymfekanaal kunnen bacteriën, virussen, parasieten, kankercellen en organische koolwaterstoffen door de lymfevaten reizen^{Q158} en informatie door het hele lichaam verspreiden.

Bij rustende mensen stroomt er 100 milliliter lymfe per uur door het thoracale kanaal en stroomt er misschien nog eens 20 milliliter per uur via andere lymfekanalen in de bloeds-

omloop, waardoor de totale geschatte lymfestroom 120 ml/uur of tussen 2 en 3 liter per dag bedraagt. [080] Dit fenomeen zorgt ervoor dat het lichaam een langzamer communicatiesysteem heeft dan via de vaatboom, maar de informatie is wellicht van groter of ander belang.

Het lymfekanaal in de CTM heeft aanvankelijk een lage doorstroming met een druk van min 6 mmHg, die toeneemt tot een hoge doorstroming met een drukstijging (van min 6 mmHg tot 0 mmHg [atmosferisch]).^{Q160} Deze drukstijging zorgt voor een twintigvoudige toename van de lymfestroom. Er is een verhoogde lymfestroom bij hoge interstitiële druk en/of een afname van de colloïdale osmotische druk in het plasma met een toename van interstitiële eiwitten of een toename van de permeabiliteit van de capillairen om de vocht- en eiwitbalans in stand te houden. Het lichaam heeft sensoren voor al deze verschijnselen en kan zo de verkregen informatie naar elk deel doorgeven.

Meetpunten voor thermografie

Figuur 1.32a Meetpunten en index voor regulatiethermografiescans. (Uit Thermography USA. 9057 Soquel Dr. AB, Aptos, CA 95003 USA. Tel: 800.685.6689. Fax: 831.685.1128. www.thermography.net. Met toestemming.)

[081]

Identificatie van organen en weefsels per punt in geautomatiseerde regulatiethermografie

Figuur 1.32B Thermografische kaart. Afdruk van gegevens en identificatie van organen en weefsels per punt in geautomatiseerde regula-

tiethermografie. (Uit Beilin, D., Identification of Organs and Tissues per point in Computerized Regulation Thermography, Thermo USA, 2000.

[082]

Lymfestroom van eindweefsel naar bloed

Figuur 1.32c Homeostase van lymfestroom. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

[083] Als de interstitiële druk 1-2 mm/Hg boven de atmosferische druk komt, zal de lymfestroom als gevolg van weefselcompressie niet toenemen. Als dit gebrek aan stroom te lang aanhoudt, zal er dyshomeostase optreden in het lokale, vervolgens regionale en uiteindelijk centrale homeostatische mechanisme.

Lymfocyttaire kanalen hebben een pompachtige werking dankzij de gladde spieren in de wand, om een ordelijke vloeistofhomeostase te handhaven. Wanneer de lymfekanalen vol en opgezwollen raken, stuwt hun pompachtige werking de lymfestroom vooruit. Alle belangrijke lymfevaten hebben kleppen die terugstroming voorkomen. Lymfe kan ook worden gepompt door externe druk van de omliggende spiercontractie, beweging van lichaamsdelen, arteriële pulsaties en compressies van externe objecten buiten het lichaam. Lymfatisch capillair endotheel kan door samentrekking ook in staat zijn om lymfe vooruit te pompen totdat deze de met spieren beklede lymfevaten bereikt.

Bij het EHC in Dallas en Buffalo hebben veel chemisch gevoelige en chronisch vermoeide patiënten moeite met li-

chaamsbeweging. Elke keer dat ze sporten, hebben ze de dagen daarna veel pijn en reageren ze veel sterker op hun omgeving door een toename van metabolische afvalstoffen zoals melkzuur. Daarom kan een diepe lymfatische massage als onderdeel van hun behandeling helpen om zich beter te voelen. Het lijkt erop dat het mobiliseren van giftige stoffen uit de lymfevaten door deze twee therapeutische technieken, lichaamsbeweging en lymfatische massage, een belangrijke rol speelt bij het herstel van hun ziekte. Bij ernstig chronisch zieke chemisch gevoelige patiënten zal deze lymfatische massagetechniek echter een verslechtering veroorzaken, waarschijnlijk als gevolg van extra afgifte van giftige stoffen en de definitieve afgifte van melkzuur.

Aangezien het lymfestelsel ook een overloopmechanisme is, speelt het een centrale rol bij het reguleren van de concentratie, het volume en de druk van de IF, en is het daarmee een van de belangrijkste regulatoren van een harmonieuze, energiezuinige en efficiënte homeostase. Het speelt dus een belangrijke rol bij het doorgeven van deze informatie aan de rest van het lichaam.

Gezien deze feiten is het homeostatische mechanisme van de matrix en de IF duidelijk. Eerst verlaten kleine hoeveelheden eiwitten de arteriële capillairen en komen ze in de IF terecht. Veneuze capillairen nemen slechts minuscule hoeveelheden weer op, waardoor eiwitten zich ophopen in de IF van de matrix, wat op zijn beurt de colloïdale osmotische druk van de IF verhoogt. De toenemende colloïdale osmotische druk bevordert de filtratie van vocht naar het interstitium. Eiwitten trekken op osmotische wijze vocht naar het in-

terstitium, waardoor zowel het IF-volume als de IF-druk toenemen. De toenemende IF-druk verhoogt de snelheid van de lymfestroom aanzienlijk. **Deze stroom voert op zijn beurt overtollig volume, overtollig afval en overtollige eiwitten die zich in de ruimtes hebben opgehoopt, af.** Zodra de IF-eiwitconcentratie een bepaald niveau bereikt, veroorzaakt dit een vergelijkbare toename van het IF-volume en daarmee van de IF-druk. Op dit punt wordt de terugkeer van eiwitten en vocht via de lymfevaten groot genoeg om de lekkagesnelheid uit de bloedcapillairen precies in evenwicht te houden. Daarom bereiken de kwantitatieve waarden van al deze factoren, hoewel dynamisch, een stabiele toestand van homeostase. Ze blijven in evenwicht op deze niveaus, ook al fluctueren ze, totdat iets de snelheid van eiwitlekage en vocht uit de bloedcapillairen verandert.^{Q160} Dit fenomeen is een meesterlijk voorbeeld van de automatische communicatie in lichaamsfuncties.

1-3-4 Intravasculaire inhoud

De intravasculaire componenten zijn een ander aspect van het communicatiesysteem van de dynamiek van homeostase. Deze bestaan uit de endotheelwanden en hun componenten, de rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes en plasma. Deze stoffen moeten in een constante staat van homeostase verkeren, maar soms treden ernstige complicaties op, zoals ontstekingen en/of stolling. **Dit homeostatische communicatieproces is vaak ontregeld bij chemisch gevoelige of chronisch degeneratieve patiënten, zoals blijkt uit het klinische beeld dat vaak wordt gezien bij ontste-**

kingen die worden gekenmerkt door spontane blauwe plekken, petechiën, purpura, het *fenomeen van Raynaud*, – minder bloed in handen en voeten – perifere en periorbitale oedeem, enz. [084] De intravasculaire inhoud bestaat uit intra- en extracellulaire componenten die het intravasculaire gebied tot een microkosmos maken van de intra- en extracellulaire communicatiedynamiek van het holistische homeostatische mechanisme.

Volgens de meeste auteurs is het fenomeen van oxidatie met de vorming van vrije radicalen in de natuur het kernmechanisme van moleculaire celbeschadiging bij alle ziekten.^{Q161–168} Oxidatie is het proces waarbij organismen uiteenvallen. Als dit proces niet wordt tegengegaan, zal het lichaam blijven oxideren totdat celdood en celdisintegratie optreden. Aangezien het lichaam te allen tijde de neiging heeft om te oxideren, treden de homeostatische mechanismen in werking om deze oxidatie tegen te gaan en deze afbraak door te geven aan het reguleringsmechanisme. Dit oxidatieproces lijkt spontaan te verlopen en vereist weinig tot geen energie. Daarom zijn de homeostatische receptoren altijd alert op deze afzetting van toxische stoffen in bepaalde weefselgebieden. Ali,^{Q169} evenals artsen van EHC-Dallas, hebben aangetoond dat vitamine C oxidatief geïnduceerde erythrocyt-membraanvervorming bij patiënten met chronische vermoeidheid kan voorkomen en omkeren zodra deze verandering aan het reguleringsmechanisme wordt doorgegeven. **Vitamine C zal ook plasma- en celaggregaten die in vitro worden veroorzaakt door norepinefrine, collageen en ADP, dissociëren.**^{Q170} Ali vond ook coagulopathie in mi-

croscopische bevindingen bij ischemische hartziekten.

^{Q171-188} Hij observeerde bewijs van cardiale myocytolyse bij cardiomyopathie ^{Q171,172} en myocardiale fibrose geassocieerd met ijzer-, ^{Q173-175} calcium-^{Q178} en oxalaatafzettingen ^{Q177,178} bij hemodialysepatiënten. ^{Q179,180} Deze bevindingen lijken vergelijkbaar met de oorspronkelijke studies van Selye over calciphylaxie.⁷ Soortgelijke morfologische waarnemingen werden gedaan bij vasculaire intimale proliferatieve veranderingen en andere vasculaire veranderingen bij hemodialysepatiënten. ^{Q179,180} Hij documenteerde ook anatomisch en enzymatisch bewijs van ischemische myocardiale schade zonder occlusieve coronaire hartziekte. ^{Q182,183} Ali heeft microstolsels aangetroffen in het serum van zieke mensen met losjes gestolde bloedelementen en fibrine. ^{Q189} Hij is van mening dat dit energetische moleculaire homeostatische ontregelingen van het redoxfenomeen zijn. ^{Q189} Deze bevindingen komen overeen met en versterken de bevindingen van von Ardenne, ^{Q149} Hauss, ^{Q154} en Sampson. ^{Q190}

Ali^{Q189} voerde hoge-resolutie fase-contrastmicroscopische onderzoeken uit op ongekleurde perifere bloeditstrijkjes in diverse klinisch-pathologische toestanden, zoals gevorderde coronaire hartziekte, congestief hartfalen, aritmieën en slecht gereguleerde diabetes, en bij rokers. Deze bevindingen vormen een aanvulling op die van Heine, Achard, Mauriac, Sampson, Storti en Schroder. ^{Q192} Zij allen maakten bloeditstrijkjes van normale personen en van personen met hypoxische hypotensie, waarbij veranderingen in het perifere bloed werden aangetoond. Heine, ^{Q191} Schroder, ^{Q192} en Ali ^{Q189} toonden eveneens talrijke pathologische veranderingen

bij hypoxie. De dynamiek van veel homeostatische mechanismen speelt een rol bij het in stand houden van het homeostatisch evenwicht van de intravasculaire componenten. Er is aangetoond dat een teveel aan ijzer,^{Q193,194} koper,^{Q195,196} en kwik^{Q197,198} in het lichaam risicofactoren zijn voor ischemische hartziekten, terwijl beschermende effecten zijn waargenomen bij antioxidanten zoals vitamine C,^{Q199,200} vitamine E,^{Q201,202} bètacaroteen^{Q203} en co-enzym ^{Q10204,Q205} tegen oxidatieve coagulopathie.

De dynamiek van het homeostatisch evenwicht tussen de pro-oxidatieve omgevingsfactoren die de intravasculaire inhoud naar ontsteking en stolling drijven en de antioxidatieve voedingsstoffen die tegen ontsteking en stolling beschermen, is uiterst subtiel. Deze behoefte aan evenwicht zorgt ervoor dat artsen en chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten hard moeten werken om een breed spectrum van normale fysiologische homeostase te bereiken. Nauwkeurige communicatie is noodzakelijk en wordt uitgevoerd via het GRS.

Zodat er geen permanente stolling optreedt (Figuur 1.33). Er bestaat een evenwicht tussen stolling en ontstolling (CUE) in de mens. Dit evenwicht is constant aanwezig. Wanneer dit evenwicht goed wordt gecommuniceerd, blijft de homeostase van de intravasculaire boom behouden.

Dit algemene homeostatische mechanisme blijkt efficiënt te werken bij gezonde mensen^{Q189}, terwijl het veranderd is bij mensen met kunstmatige of ernstig zieke organen. Vrije radicalen, met name het superoxide-ion (O_2^-) en het hydroxyl-radicaal (OH^-), worden normaal gesproken tijdens het dage-

lijks leven geproduceerd door blootstelling aan zuurstof en door de opname van verontreinigende stoffen. Het lichaam en met name de intravasculaire ruimte moeten in staat zijn om vroege microstolsels te voorkomen of op te lossen door middel van antioxidanten, redox-absorberende stoffen en, als de aanval sterk genoeg is, fibrinolysines en heparine, om een gezonde intravasculaire homeostase te handhaven. Deze en andere stoffen (bijv. calciumspiegels) vormen de dynamiek van het intravasculaire homeostatische evenwicht.

[085]

Evenwicht tussen stolling en ontstolling

Figuur 1.33 Er moet voortdurend een evenwicht worden bereikt om de gezondheid te behouden en te verkrijgen zonder stolling. (Gebaseerd op EHC-Dallas, 2005.)

Tabel 1.7

Superoxidevergelijking

[085] Accentuering van normale fysiologische processen door schadelijke stimuli die oxidanten genereren, vereist sterkere antioxidantende maatregelen om de dynamiek van de intravasculaire homeostase te handhaven. Het superoxide-ion is een relatief zwakke oxidant en dankt het grootste deel van zijn destructieve potentieel aan zijn vermogen om waterstofperoxide te genereren door reactie met moleculaire zuurstof (tabel 1.7).

Waterstofperoxide genereert op zijn beurt zeer giftige OH^- -

radicalen in aanwezigheid van overgangsmetalen zoals ijzer en koper, die het stollingsmechanisme kunnen activeren, wat leidt tot intravasculaire stolling.

Ali heeft aangetoond dat gestold plasma en microstolsels door antioxidanttherapie kunnen worden teruggedraaid, waardoor de intravasculaire homeostase wordt hersteld voordat een fatale verwonding optreedt.^{Q189} **Deze antioxidanttherapie zou een fysiologische uitbreiding en versterking zijn van het normale spontane homeostatische stollings-/ontstollingsmechanisme. [086]** Oxidatie vereist geen energieverbruik of externe prikkels, maar wordt duidelijk versneld door schadelijke omgevingsfactoren. Oxidatie is het proces waarbij alle natuurlijke stoffen uiteenvallen of vergaan. Het tegenovergestelde van de redoxreactie is reductie **en dit proces van omkering van oxidatie vereist energieverbruik.**^{Q189} Bij constant gebruik veroorzaakt reductie een kostbaar energieverbruik voor het lichaam om de homeostase in stand te houden.

Reductie kan vaak worden verstoord door de introductie van giftige stoffen, zoals te zien is bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve ziektegevallen, waardoor de homeostase en de ordelijke, efficiënte ontgiftingsfunctie worden verstoord. Deze verstoring door giftige stoffen kan het begin betekenen van een pathologisch proces en niet een voortzetting van een overdreven dynamiek van de fysiologische homeostatische reactie. De glutathionaanvullende route in het lichaam is een voorbeeld van een pathologisch proces dat optreedt bij normale of lage blootstelling aan xenobiotica, waarbij geoxideerd glutathion moet worden omgezet in ge-

reduceerd glutathion om de functionele gereduceerde glutathionvoorraad aan te vullen. Als een zwaar metaal zoals kwik, lood of cadmium het oxidatiemiddel voor glutathion is, raakt het reductie-aanvullende proces verlamd, wat leidt tot dyshomeostase. De reductie kan niet plaatsvinden en leidt tot schade aan een van de zwavelontgiftingsmechanismen van het lichaam. Aangezien glutathion tal van metabolische functies heeft, kan een cascade-effect optreden, waardoor ernstige homeostatische stoornissen in het hele lichaam worden doorgegeven. **Er moet dus een evenwicht zijn tussen pro-oxidatieve verontreinigende stoffen of andere schadelijke prikkels en antioxidante voedingsstoffen om ernstige dyshomeostase met intravasculaire ontsteking en uiteindelijk stolling te voorkomen. Dit evenwicht moet door het hele lichaam worden gecommuniceerd om stolling te voorkomen.**

Er is aangetoond dat in de vroege stadia van oxidatieve coagulopathie na blootstelling aan verontreinigende stoffen of micro-organismen een toestand van circulerend bloed optreedt met structurele afwijkingen waarbij erythrocyten, granulocyten en zones van gestold plasma betrokken zijn, wat leidt tot een verstoorde dynamiek van de homeostase. Volgens Heine^{Q4} is dit normale proces van leukolyse, RBC, bloedplaatjeslysis en gestold plasma de normale manier waarop het lichaam de intravasculaire homeostase in stand houdt (figuur 1.34).

Door de productie van eiwitbuffers ontbinden al deze componenten omdat eiwitbuffers nodig zijn om de pH-waarde, die rond 7,4 ligt, neutraal te houden. Dit proces van lysis

wordt echter versneld door prikkels van verontreinigende stoffen. In de tussenstadia ontstaan fibrinestolsels en draadvorming waarbij bloedplaatjes worden ingesloten. Ten slotte ontstaan in de late stadia van oxidatieve schade microstolsels en microplaques. Oxidatieve coagulopathie begint met de activering van plasma-enzymen en leidt tot oxidatieve permutaties van plasma-lipiden, eiwitten en suikers en blijft niet beperkt tot de bekende stollingsroutes. Niettemin is er een trend naar een veranderde dynamiek van de homeostase. We hebben positieve veranderingen gezien in cholesterol en plasma-lipiden na een periode van vermijden van verontreinigende stoffen en warmtezuiveringstherapie met mobilisatie van toxische stoffen en herstel van de homeostase. **Het lijkt erop dat dit proces van oxidatieve coagulopathie een van de belangrijkste pathogene mechanismen is van homeostatische ontregeling die wordt waargenomen bij door het milieu veroorzaakte en chronische ziekten die leiden tot beschadiging van de ECM, celmembranen en intracellulaire organellen zoals de mitochondriën.**^{Q189} Ali heeft aangetoond dat er bij vroege veranderingen in de intravasculaire boom een filamenteus coagulum (fibrinenaalden) en klonterig coagulum optreedt met de vroege stadia van plasma-veranderingen als gevolg van oxidatieve stress. Er werden zones met gestold plasma in de directe omgeving van de witte bloedcellen aangetroffen, duidelijk veroorzaakt door schadelijke prikkels uit de omgeving, die informatieveranderingen teweegbrachten waarbij een metabolische omzetting van weefsel plaatsvond van sol naar gel en van gel naar sol. Dergelijke zones van plasma-stolling werden ook vaak waargenomen rond microben en oerlevensvormen.

Gestold plasma omringde ook microkristallen die werden aangetroffen bij oxidatieve coagulopathie (vermoedelijk samengesteld uit oxalaten, araten, cholesterol en andere stoffen die neerslaan door acidose geassocieerd met oxidatieve coagulopathie), terwijl de gestolde gebieden in milde gevallen klein en afzonderlijk waren. Grote en samenvloeiende gebieden van plasmaconsolidatie werden waargenomen in bijna elk microscopisch veld in gevorderde gevallen van ziekten zoals arteriosclerose. **In dit stadium verandert de ordelijke dynamiek van de homeostase geleidelijk in een levensbedreigende pathologie.** Men kan zien dat deze formaties wel eens een voorbode kunnen zijn van de bloedstolsels of plaques die in sommige gevallen van arteriosclerose worden waargenomen. Het is zeker dat oxidatieve stress buiten het bereik van de normale homeostase zal leiden tot pathogene informatie die wordt doorgegeven aan de veranderde dynamiek van de homeostase, wat abnormale metabolische, fysiologische en uiteindelijk weefselveranderingen veroorzaakt.

[087]

Oxidatieve stress op CS- en CDD-bloed

Figuur 1.34 Oxidatieve stress op cellen en plasma. (Aangepast uit Ali, M. en Ali, O., J Integrative Medicine, 1, 1–112, 1997.)

[088]

Figuur 1.35 De ontwikkeling van lysosomen is zeldzaam in normaal hartweefsel. Het komt vaak voor in het beschadigde hart. (Aangepast uit von Ardenne, M., Oxygen Multistep Therapy: Physiological and

[088] De door De Duve^{Q206} ontdekte lysosomen zijn membraangebonden organische structuren die verschillende functies vervullen, waaronder autolyse van de cellen, beschadiging van naburige cellen en vreemde cellen, vertering van vreemde stoffen en vertering van de eigen afvalstoffen van de cellen. De primaire lysozymen worden gevormd uit het endoplasmatisch reticulum en het Golgi-apparaat en bevatten (met een grote stabiliteit ondanks hun agressieve aard) een mengsel van meer dan 35 enzymen, voornamelijk hydrolasen,^{Q207} waarvan de activiteit optimaal is bij een pH van 5,6. Wanneer er een verstoring van de homeostase optreedt, verlaagt de cel haar pH tot 5,6, breekt het lysozomale membraan open en komen de enzymen in de ECF terecht; waarbij aangrenzende cellen kunnen worden beschadigd of afsterven.^{Q208,209} Fysiologisch vindt de vertering van door de cel opgenomen vreemde stoffen ook plaats in secundaire lysozomen, die worden gevormd door een fusie van de vreemde stof en het secundaire lysozym dat is opgesloten in de intracellulaire vacuolen (figuur 1.35).^{Q206}

De vertering van de eigen afvalstoffen van de cellen vindt ook plaats in de secundaire lysozomen. Het lysozoomgehalte van de cel en het spectrum van enzymen in de lysozomen variëren naargelang het celttype.^{Q211} **De meeste lichaamscellen, waaronder hartspiercellen in een gezond, dynamisch, homeostatisch stabiel hart, hebben weinig tot geen lysozomen, terwijl ischemische harten daarentegen**

veel lysozomen bevatten.^{Q211–213} Overmatige afgifte van lysozymen zal dyshomeostase veroorzaken.

Ionescu,^{Q214} heeft met behulp van verschillende redox-testen, waaronder redox-elektroden aangesloten op een hoogohmige potentiometer (BJL-ultra zwakke chemoluminescentie-analysator) met een hoge gevoeligheidssector, het redoxpotentieel gemeten bij 48 patiënten met ernstige eczeem, 23 psoriasispatiënten en 15 chemisch gevoelige en tumorpatiënten. Hij vergeleek deze met een controlegroep van gezonde personen.

De serum-En-waarde van de eczeem-, psoriasis- en chemisch gevoelige patiënten vertoonde een significante neiging tot metabole acidose, met resultaten van -75 ± 15 mV 1/1, -65 ± 10 mV tegenover $-92 \pm$ mV bij gezonde controlegroepen. Onbehandelde kankerpatiënten met solide tumoren en metastasen vertoonden over het algemeen een ernstige oxidose in het serum ($E_n > -60$ mV), maar normale waarden na bestraling, cytostatica en antioxiderende behandelingen. Antioxiderende voedingsstoffen (druiven, grapefruit, bieten, vitamines, mineralen, aminozuren, enz.) hebben de neiging om de patiënt in de richting van redose te brengen.

1-3-4-1 Cellen

Hoewel de celhomeostase voor elk celtype verschilt, is er een algemene homeodynamische reactie omdat alle cellen met elkaar communiceren. Deze reactie wordt gecommuniceerd door een harmonieuze interactie die de dynamiek van de homeostase in stand houdt vanwege de complexiteit van

de belangrijkste cellen, waaronder erythrocyten, leukocyten, fibroblasten, lymfocyten, mestcellen en de monocyt-macrophagecellen, met hun respectieve omgeving. Elke interactie wordt afzonderlijk besproken, of in combinatie met een van de andere celtypes.

[089] Eerst wordt de communicatie van de leukocyten, fibroblasten en monocytmacrofagen besproken, omdat deze deel uitmaken van de eerste cellulaire lokale niet-specifieke homeostatische reactie en afweerprocessen, die reageren op schadelijke prikkels die het lichaam binnenkomen. Deze cellen worden uiteindelijk naar de plaats van de verwonding gevolgd door de lymfocyten in de specifieke immuunresponsfase van de lymfocyten.

Leukocytenhomeostase

Normaal gesproken leeft het lichaam in symbiose met veel bacteriën en toxische stoffen, aangezien alle slijmvliezen voortdurend worden blootgesteld aan grote hoeveelheden van deze stoffen. Homeostase wordt tot stand gebracht door de communicatie van normale functies met een constante dynamische stabiele toestand van interactie tussen de schadelijke prikkels en responsfactoren, waaronder slijmbarrières, witte bloedcellen en macrofagen. De mond bevat spirocheten, pneumokokken en streptokokken, en in mindere mate ook de luchtwegen. De lokale toxische belasting in de luchtwegen is precies het tegenovergestelde van die in de mond, omdat er in de bovenste luchtwegen en de longen meer toxische stoffen aanwezig zijn en beschikbaar zijn voor opname dan in de mond. Het maag-darmkanaal, met

name de dikke darm, zit vol bacteriën, en ook de ogen, urinebuïs en vagina bevatten bacteriën. Dit geldt ook voor de aanwezigheid van toxische stoffen. Er moet een constante interactie zijn tussen de cellen en de toxische stoffen, waarbij het evenwicht wordt gehandhaafd door de dynamiek van het lokale homeostatische mechanisme.

Elke afname van het aantal witte bloedcellen, zoals bij veel chemisch gevoelige patiënten, maakt onmiddellijk de weg vrij voor bacteriën of giftige stoffen die al in het lichaam aanwezig zijn om de weefsels binnen te dringen. Deze invasie verstoort de communicatie van het homeostatisch evenwicht of legt een druk op de toevoer van voedingsstoffen om het evenwicht te handhaven. Daarom moet er een homeostatisch evenwicht zijn dat het lichaam goed laat functioneren en de gezondheidstoestand doorgeeft. Als de afname van witte bloedcellen binnen twee dagen voortduurt, als er stress op de beenmergproductie staat of als de leukolyse versnelt, ontstaan er zweren in de mond en de dikke darm of ontwikkelt de persoon een vorm van luchtweginfectie^{Q215} of lokale ontsteking in de buurt van de plaats van binnenkomst.

Verschillende subgroepen van chemisch gevoelige patiënten reageren verschillend op schadelijke prikkels. Na blootstelling aan schadelijke omgevingsprikkels ontwikkelt één groep terugkerende mondzweren, met name herpes simplex, maar deze kunnen ook worden veroorzaakt door andere soorten toxische stoffen, voedselprikkels of voedingsadditieven. Een andere groep reageert met darmlaesies; een derde groep ontwikkelt terugkerende luchtweginfecties; een andere subgroep ontwikkelt terugkerende blaasontsteking; en

ten slotte heeft een grote groep met abnormale aantallen witte bloedcellen geen infecties. In deze groep lijkt het alsof andere mechanismen uitstekend functioneren om door microben veroorzaakte ziekten af te weren en het homeostatische evenwicht te handhaven. Het is duidelijk dat bij deze patiënten verschillende subgroepen van homeostatische regionalisering en compartimentering van het letsel zijn ontstaan, wat nog een andere manier laat zien waarop de geïntegreerde subgroepen van homeostatische mechanismen werken om overweldigende ziekten te voorkomen.

Wanneer men de dynamiek van celhomeostase bespreekt, moet men zich realiseren dat cellen verschillen naar gelang hun anatomie en functie en dat hun levensduur kan worden beïnvloed door hun speciale functie. Door deze variatie varieert ook de communicatie. Zo vermenigvuldigen leukocyten zich snel en sterven ze gemakkelijk, terwijl hersencellen zich langzaam of helemaal niet vermenigvuldigen en zeer resistent zijn tegen de dood. Daartussenin ligt een heel spectrum van cellevensduur.

Een kenmerk van de functie van leukocyten voor homeostatische regulatie is hun vermogen tot fysiologische lysis.^{Q216} Deze lysis komt voor in alle witte bloedcellen, maar meer in de neutrofielen vanwege hun hoeveelheid. Elke afwijking van de homeostase van leukocyten (zelfs standaardafwijkingen) is het gevolg van de productie en verwijdering van WBC's. Volgens Heine^{Q217} is er meestal sprake van leukolyse wanneer leukocyten een fysiologische afname vertonen. Er is gemeld dat er normaal gesproken een afname van 17% van de leukocyten is tussen de arteriële en veneuze kant van

het lichaam. Dit betekent dat er in een normale dynamische fysiologische homeostatische balans elke 24 uur miljarden cellen worden vernietigd of snel worden afgezet (figuur 1.36).

[090]

De homeodynamica van leukocyten

Figuur 1.36 Evenwicht van leukocyten. Er is een vermindering van 17% tussen de cellen aan de arteriële kant en die aan de veneuze kant van de bloedsomloop. (Uit EHC-Dallas.)

Naast de eiwitfosfaatbuffers komen bij leukolyse lipiden, polysacchariden, nucleïnezuren en aminozuren, weefselhormonen, oxidoreductieve verbindingen, eiwitachtige complexen en een breed spectrum aan hydrolytische enzymen vrij. Deze stoffen activeren onder andere de macrofagen en mestcellen, terwijl de rest wordt gerecycled om als voedingsbron voor de fibroblasten te dienen. [090] De fysiologische leukolyse is een belangrijke regulator in de vorming en afbraak van de ECM. Het is redelijk om vormen van leukocyten op te nemen in de differentiatie van het bloedproteïne om de mate van leukolyse vast te stellen. Bij een gezond persoon bestaat 5,7% van het bloed uit lysisvormen afkomstig van een vingerprik. Met 5000 als het lage aantal perifere leukocyten zijn er ongeveer 300 lysisvormen per mm³. Dit betekent dat als er een gelijkmatige verdeling door het lichaam is met 5 liter bloed, er altijd 1-2 miljard leukocyten in het afbraakproces zijn. Aangezien lymfocyten 25% van de totale 5000 leukocyten uitmaken en er 1250 lymfocyten

per mm^3 in een totaal bloedvolume van 5 liter aanwezig zijn, zijn er $1.250.000.000 \times 5 = 6.250.000.000 = 6,109$ namelijk 6 miljard lymfocyten. Dit komt neer op een instroom van 6 keer de hoeveelheid, oftewel 36 miljard lymfocyten. Er moeten dus 36 miljard lymfocyten uit het bloed verdwijnen om een constante dynamische homeostase te behouden. Dit betekent dat er elke 24 uur 30 miljard lymfocyten verdwijnen, 1,25 miljard per uur, 20 miljoen per minuut of 0,3 miljoen per seconde als men uitgaat van 25% lymfocyten van het totale aantal leukocyten. Het totale aantal leukocyten dat verdwijnt, kan worden geschat op vier keer de hoeveelheid lymfocyten, namelijk 1,2 miljoen per seconde. Als men bedenkt dat het uitstrijkje alleen voorstadia laat zien, namelijk elementen die al zijn aangetast, is de verhouding tussen 1-2 miljard cellen in de ontbindingsstadia en 1,2 miljoen cellen die daadwerkelijk per seconde verdwijnen, waarschijnlijk. Deze afbraak van leukocyten is een voorbeeld van hoe de dynamiek van homeostase verloopt en gedurende het hele leven dynamisch kan voortduren. De desintegratie lijkt celnecrose en apoptose als gevolg van oxidatie te zijn, wat helpt bij het handhaven van de pH-homeostase door zijn eiwitbuffercapaciteit. Dit fenomeen van leukolyse wordt meestal versneld bij een subgroep van chemisch gevoelige patiënten met een aantal witte bloedcellen tussen 2000 en 4500 mm^3 . Deze lage witte bloedceltellingen benadrukken hoe chronische blootstelling aan schadelijke prikkels de dynamiek van de homeostase bij chemisch gevoelige personen verstoort.

[091] De homeostase van leukocyten is een zeer complexe

functie, aangezien een gebrek aan reactie kan leiden tot een overweldigende infectie of gewoon tot het onvermogen van het systeem om een goede lichaamsfunctie te laten functioneren met behoud van een normale homeostase. Het speciale afweersysteem voor de bestrijding van infectieuze agentia of toxische stoffen is het leukocytenstelsel, dat zich verdedigt door fagocytose en/of door de vorming van antilichamen met gesensibiliseerde lymfocyten om de indringer te vernietigen. Aan de andere kant zal bij blootstelling aan een hoog niveau van schadelijke prikkels een volledige ontstekingsreactie optreden, aangezien deze reactie een secundaire afweer tegen schadelijke invloeden lijkt te zijn om de dynamiek van de homeostase te herstellen. Als de chronische, herhaalde prikkels sterk en chronisch genoeg zijn om deze ontstekingsreactie te stimuleren, blijft de dyshomeostase bestaan, wat leidt tot chronische ontstekingen en veranderingen in de stofwisseling, met uiteindelijk weefselveranderingen als deze niet worden behandeld.

Poly Polymorfonucleaire leukocyten of neutrofielen spelen een centrale rol in de aangeboren immuunrespons. Ze vormen de eerste verdedigingslinie tegen bacteriële en schimmelinfecties. Ze doden rondzwervende ziekteverwekkers door zowel de productie van reactieve zuurstofintermediairen als proteolytische enzymen. In tegenstelling tot de gunstige reacties is aangetoond dat neutrofielen een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van een aantal ontstekingsziekten, variërend van reumatoïde artritis^{Q218} tot het acute respiratoire distresssyndroom.^{Q219} Deze ontstekingsziekten worden gemedieerd door ongepaste persistentie van de fa-

gocyten op de plaats van de ontsteking. Uiteindelijk is verwijdering van deze cellen of remming van hun activiteit een essentiële stap in het oplossen van de ontsteking.

Als terminaal gedifferentieerde cellen zien neutrofielen eruit als voorverpakte moordenaars die wachten op fagocytose. Het cytoplasma is gevuld met granulen die antimicrobiële en spijsverteringsstoffen bevatten en klaar zijn voor translocatie en lediging in het fagosoom. De NADPH-oxidase, de primaire bron van oxidanten, is al gesynthetiseerd en wacht op een signaal voor assemblage en activering. Deze paraatheid maakt een reactie binnen enkele seconden mogelijk. De paraatheid van deze redoxreactie maakt het voorkomen van activering een zeer delicate aangelegenheid, omdat het CTM, als dit toch gebeurt, in staat moet zijn om de door oxidanten gegenereerde vrije radicalen te neutraliseren, anders treedt er een ontsteking op. Dit vermogen van de matrix om door oxidanten gegenereerde vrije radicalen te verwerken, hangt af van eerdere beschadigingen en de nutritionele integriteit van de matrix. Als de beschadiging te groot of chronisch is, zal er natuurlijk een chronische ontsteking optreden. Neutrofielen die niet betrokken zijn bij fagocytose, maar wel paraat staan, kunnen helpen bij het beëindigen van de ontsteking door apoptose te beïnvloeden.

De routes en processen van oxidantproductie zijn goed gedefinieerd in de neutrofiel. Bij stimulatie wordt de NADPH-oxidase snel geassembleerd in het plasmamembraan, wat leidt tot de productie van O_2^- (singletzuurstof) op het buitenoppervlak.^{Q220} Succesvolle opname van het beoogde micro-organisme resulteert in het vrijkomen van O_2^- in de fa-

gosomale ruimte. Deze worden snel omgezet in H_2O_2 , dat vervolgens door het granule-enzym myeloperoxidase kan worden omgezet in $HOCl$. Andere secundaire oxidanten van de oxidatieve burst zijn chlooramines die worden gevormd bij de reactie van $HOCl$ of de aminegroepen. Deze oxidant-producten leveren een belangrijke bijdrage aan het antimicrobiële arsenaal van de neutrofielen. Werk van Dahlgren en collega's suggereert dat NADPH-oxidase-activering plaatsvindt in granulemembranen, waardoor de kans op significante extra fagosomale oxidatie toeneemt.^{Q221} Als de herkenningsplaats wordt veranderd door overmatige blootstelling aan verontreinigende stoffen en er geen micro-organismen zijn om aan te vallen, kan de schade door de vrije radicalen zeer verwoestend zijn voor de leukocyten, waardoor deze vaak worden gedood. Veel chemisch gevoelige patiënten hebben een WBC-telling tussen 2000 en 3000 totdat de verontreinigende stoffen zijn verdwenen.

Verschillende processen in de neutrofielen kunnen onder redoxcontrole staan. Deze omvatten de modulatie van de transcriptiefactor en daarmee de productie en afgifte van cytokines. Redoxreacties kunnen cellen voorbereiden op latere activering en de interactie tussen cellen beïnvloeden.^{Q222-224} Apoptose staat onder redoxcontrole.^{Q225} Deze mechanismen zijn defect bij chronische granulomateuze aandoeningen (chronische degeneratieve aandoeningen), wat leidt tot defecten in de afdoding van micro-organismen.^{Q226,227}

Om een ontstekingsreactie op gang te brengen en een bacteriële infectie te bestrijden, wordt de apoptose van neutrofielen aanzienlijk vertraagd.^{Q228} Het is aangetoond dat het intra-

cellulaire redoxpotentieel van de cel deze apoptotische cascade reguleert. Het voortduren van een door neutrofielen gemedieerde ontstekingsreactie is gedeeltelijk te wijten aan een vertraging in hun spontane apoptose. Intracellulaire glutathiondepletie lijkt apoptose van neutrofielen en het beëindigen van ontstekingen te activeren. Glutathion speelt een belangrijke rol bij het handhaven van het intracellulaire redox-evenwicht.^{Q229-231}

[092] Ali et al.,^{Q189} hebben met behulp van een 15.000 keer vergrotende hoge-resolutie fasecontrast-donkerveldmicroscoop en meestal werkend met levende uitstrijkjes aangetoond dat normale granulocyten amoëboïde bewegingen vertonen, waarbij hun voortbeweging wordt mogelijk gemaakt door het stromen van hun granulen in kleine uitsteeksels van het cytoplasma, die in omvang toenemen en de poten van de cellen worden. Dergelijke gezonde cellen veranderen voortdurend van configuratie terwijl ze hun micro-omgeving verkennen. Het is niet ongebruikelijk dat actieve fagocytose en het opnemen van afvalstoffen binnen enkele seconden plaatsvinden. Deze gezonde cellen maken gebruik van actieve en krachtige stroming, meestal gevolgd door actieve opname en uiteindelijk vernietiging van de opgenomen giftige stoffen of bacteriën. Ze handhaven de homeostase efficiënt met weinig energie. Als de granulocyten beschadigd zijn door een schadelijke overbelasting (bijv. hexachloorbenzeen), zijn ze slecht in staat om vreemde stoffen op te nemen en te elimineren.

Bij de homeostase van neutrofielen is het doel om het aantal neutrofielen dat door schadelijke prikkels wordt geactiveerd

in evenwicht te houden, zodat er geen grote hoeveelheden oxidanten en cytokines vrijkomen, waardoor er minder anti-oxidanten nodig zijn om deze tegen te gaan. Als de prikkel te zwak is, vindt er geen activering plaats en ondervindt een persoon slechts milde farmacologische effecten van de oxidanten en cytokines, waardoor hij/zij de dynamiek van de fysiologische homeostase kan blijven handhaven. Dit evenwicht hangt af van de voedingsstoffen die nodig zijn om de cellen gezond te houden en van de totale belasting door oxidatieve of andere vormen van stress als gevolg van verontreinigende stoffen.

Degenererende PMN's en lymfocyten fungeren ook als eiwitbuffers, die helpen de pH in evenwicht te houden, waardoor de zuur-base-balans kan worden genormaliseerd. Deze degeneratie vindt blijkbaar plaats door apoptose, aangezien er geen ontsteking ontstaat. Daarom blijft de dynamiek van de fysiologische homeostase in stand, aangezien er veel reacties plaatsvinden die normale zuren produceren. De constante behoefte aan buffering van de acidose die ontstaat door de door oxidanten en verontreinigende stoffen gestimuleerde aanval op weefsels lijkt een van de redenen te zijn waarom het aantal witte bloedcellen bij chemisch gevoelige en sommige chronisch zieke personen vaak laag is. Het homeostatische mechanisme voor leukolyse is uit balans door de constante oxidatieve stress en het gebruik ervan om de niet-aflatende drang naar oxidant-geïnduceerde acidose tegen te gaan.

De vroegste veranderingen bij granulocyten die Ali^{Q189} waarnam, waren klontering en verlies van bewegingsvermo-

gen, waarbij cellen slap in plasmapoelen lagen, zonder granulaire stroming en amoeboïde cytoplasmatische stroming. In latere stadia van desintegratie vertoonde het cytoplasma van granulocyten vacuolisatiezones met verhoogde dichtheid en desintegrerende membranen, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van het vrijkomen van lysozym. Gestold plasma omringt gescheurde cellen. In vroege gefixeerde ziekten werd bij de meeste uitstrijkjes duidelijk bewijs van homeostatische disfunctie in de vorm van fagocytische disfunctie waargenomen. Actief beweeglijke fagocytische leukocyten slaagden er niet in om primordiale levensvormen (gistachtige organismen) actief op te nemen en te verteren. Deze fagocyten leken hun voorheen krachtige functie te hebben verloren. Leukocyten in dergelijke situaties werden waargenomen terwijl ze clusters van primordiale organismen naderden, krompen, braken en zich verwijderden.¹⁸⁹ Dit gedrag is duidelijk vreemd voor normaal functionerende cellen en de actie was duidelijk een dyshomeostatische reactie. Het is duidelijk dat dit functieverlies afhankelijk is van het stadium van degeneratie waarin het optreedt in pathologische toestanden. Deze degeneratie kan slechts een versnelde oxidatie zijn van een normaal fysiologisch proces van celdood, of kan opnieuw het gevolg zijn van door oxidanten veroorzaakte schade aan de leukocyten. Waarschijnlijk spelen beide mechanismen een rol, aangezien uit studies is gebleken dat veel toxische stoffen, zoals hexachloorbenzeen, de fagocytose in granulocyten beschadigen of verhinderen.^{Q189}

Onze studies in het Environmental Health Center in Dallas en Buffalo hebben aangetoond dat de totale belasting door

toxische stoffen ook de fagocytose vertraagt of stopt. We hebben een aantal patiënten gezien, met name een subgroep van chemisch gevoelige en chronisch zieke patiënten met een verminderde fagocytose, terugkerende sinus-, bronchiale of blaasinfecties, die voortdurend antibiotica moeten gebruiken. Deze patiënten ontwikkelen vaak terugkerende candida-infecties als gevolg van overmatig gebruik van antibiotica en immuunsuppressie (tabel 1.8).

[093]

Tabel 1.8

Fagocytose-index (PI) bij een subgroep (100) van chemisch gevoelige patiënten met terugkerende infecties

Verbetering van de fagocytose-index bij twee chemisch gevoelige patiënten bij wie terugkerende infecties met behandeling zijn gestopt

Bron: EHC-Dallas, 1988

PMN's kunnen slechts in beperkte mate bijdragen aan het herstel van de homeostase. De vorming en afgifte van perifere macrofagen uit het beenmerg duurt 3-5 dagen voordat het beschadigde weefsel volledig is hersteld. [093] De lokale weefselafgifte van macrofagen en de polymorfonucleaire leukocyten (PMN's) blijven aanwezig om de homeostase te herstellen totdat de beenmergmacrofagen arriveren. Deze macrofagen zetten het door PMN's geïnitieerde homeostatische proces voort, aangezien macrofagen in staat zijn om grotere en giftigere irriterende stoffen samen met PMN-fragmenten op te nemen, iets wat granulocyten niet kun-

nen.

Eosinofielen Eosinofielen vormen normaal gesproken ongeveer 2% van alle leukocyten in het bloed. Eosinofielen zijn zwakke fagocyten en vertonen chemotaxis. In vergelijking met neutrofielen is het twijfelachtig of eosinofielen van groot belang zijn voor de bescherming tegen de gebruikelijke soorten infecties. Ze maken echter wel deel uit van de aangeboren immuunrespons.

Aan de andere kant worden eosinofielen vaak in grote aantallen geproduceerd bij mensen met parasitaire infecties, waar ze migreren naar weefsels die door parasieten zijn aangetast. De meeste parasieten zijn te groot om door de eosinofielen of andere fagocytische cellen te worden gefagocyteerd. Niettemin hechten de eosinofielen zich via speciale oppervlaktemoleculen aan de parasieten en geven ze stoffen af die veel van hen doden. Een van de meest voorkomende infecties ter wereld is bijvoorbeeld schistosomiasis, een parasitaire infectie die bij maar liefst een derde van de bevolking in sommige ontwikkelingslanden voorkomt; de parasiet dringt letterlijk elk deel van het lichaam binnen. Eosinofielen hechten zich aan de jonge vormen van de parasiet en doden er veel. Ze doen dit op verschillende manieren: (1) door hydrolytische enzymen vrij te geven uit hun granulen, die gemodificeerde lysozomen zijn; (2) waarschijnlijk ook door zeer reactieve vormen van zuurstof vrij te geven die bijzonder dodelijk zijn; en (3) door een zeer larvicide polypeptide (belangrijk basisch eiwit) uit de granulen vrij te geven. In de Verenigde Staten is trichinose een andere parasitaire ziekte die eosinofilie veroorzaakt. Deze ziekte ontstaat door de in-

vasie van de spieren door de *Trichinella*-parasiet (“varkensworm”) nadat iemand rauw varkensvlees heeft gegeten.

Eosinofielen hebben ook een bijzondere neiging om zich te verzamelen in weefsels waar allergische reacties van het IgE-type hebben plaatsgevonden, zoals in het peribronchiale weefsel van de longen bij mensen met astma en in de huid na allergische huidreacties.[094] Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door het feit dat veel mestcellen en basofielen deelnemen aan allergische reacties; deze mestcellen en basofielen geven een eosinofiel chemotactische factor af die ervoor zorgt dat eosinofielen naar het ontstoken allergische weefsel migreren. Aangenomen wordt dat de eosinofielen een deel van de ontstekingsremmende stoffen die door de mestcellen en basofielen worden afgegeven, ontgiften en waarschijnlijk ook helpen bij het fagocyteren en vernietigen van allergeen-antilichaamcomplexen, waardoor verspreiding van het lokale ontstekingsproces wordt voorkomen. Bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen gaan vaak eosinofielen uit het bloed verloren. Deze verschuiving vindt hoogstwaarschijnlijk plaats in de richting van het ontstekingsproces. Een vergelijkbare groep chemisch gevoelige en/of chronisch degeneratieve patiënten vertoont een toename van het aantal eosinofielen in het bloed.

Basofielen en mestcellen Mestcellen komen wijdverspreid voor in het lichaam en zijn met name geassocieerd met de capillairen van de ECM. Ze worden selectief in grote aantallen aangetroffen naast bloed- of lymfekliervaten, maar zijn het meest prominent aanwezig direct onder de epitheelop-

pervlakken van de huid (met name de oppervlakkige zone en slijmvliesoppervlakken van de urogenitale, gastro-intestinale en respiratoire tractus). De geschatte circulatie varieert van 4000 tot 5000 per mm^3 in de longen, 7000-12.000 per mm^3 in de milt en 20.000 per mm^3 in het maag-darmkanaal.^{Q233,234}

In perifeer weefsel bevinden mestcellen zich in de directe omgeving van intra-epitheliale T-lymfocyten. Er zijn drie soorten mestcellen: (1) cellen die alleen tryptase bevatten (voornamelijk in het darmslijmvlies en de longblaasjes); (2) een tweede type dat tryptase, chymase en carboxypeptidase bevat (voornamelijk in de huid en het submucosa van de darmen); en (3) het derde type dat chymase bevat, dat wordt aangetroffen in het submucosa van de darmen en het neus-slijmvlies. Al deze enzymen zijn serineproteasen, die bij activering het CTM kunnen vernietigen en bij overmatige aanwezigheid de normale dynamische homeostase kunnen verstoren. Interleukines 4, 5 en 6 worden aangetroffen in mestcellen. Zie figuur 1.37.^{Q235}

Overzicht van mestcellen

Figuur 1.37 Mestcellen kunnen zowel door IgE-afhankelijke als niet-IgE-afhankelijke stoffen worden geactiveerd, wat zowel een op- als neerwaartse regulering van de fysiologie veroorzaakt. (Aangepast uit Pischinger, A., Matrix and Matrix Regulation: Basis for a Holistic Theory in Medicine, Ed. Hartmut Heine, Editions Haug International, Brussel, 47, 1991.)

[095] Er zijn steeds meer aanwijzingen dat mestcellen een

fysiologische rol spelen bij de bescherming tegen ontstekings schade in het darmslijmvlies, omdat ze cytokines zoals ILI en andere stoffen afgeven die ontstekingsremmende eigenschappen hebben. De mestcel kan worden gereguleerd door stikstofmonoxide, dat een beschermende werking heeft op de darmen. Ook hier is er sprake van een dynamisch homeostatisch evenwicht.

De basofielen in het circulerende bloed zijn vergelijkbaar met de grote mestcellen die zich direct buiten veel van de capillairen in het lichaam bevinden. Ze spelen een belangrijke rol bij weefselherstel na letsel. Mestcellen zijn samen met de fibroblast- en monocyt-macrofagen-systemen een van de handhavers van de dynamiek van de homeostase. Mastcellen zijn afkomstig van de voorlopercellen van basofielen en CD34-agranulaire mononucleaire cellen onder invloed van IL-3 en stamcelfactoren en IL-6. Mastcellen die afkomstig zijn van fibroblaststamcellen worden ontwikkeld, geactiveerd en ondersteund door stamcelfactoren. De stamcelfactor maakt het mogelijk dat mastcellen overleven door apoptose te onderdrukken. Mastcellen gaan naar de eerste fase van differentiatie in de weefsels. Zowel mastcellen als basofielen geven heparine (glucosaminoglycaan) af aan het bloed. Heparine is een in water oplosbaar, niet-eiwitgebaseerd sulfaat en een polymeersuiker die wordt opgeslagen in de omsloten membraanblaasjes. Dit glucosaminoglycaan kan bloedstolling voorkomen en de verwijdering van vetdeeltjes uit het bloed na een vette maaltijd versnellen. Heparine heeft nog vele andere functies, waaronder het dempen of oplossen van allergische reacties, het oplossen van bloed-

plaatjesadhesie, het in stand houden van celgroepen en hun hechting aan celmembranen of hun structurele delen. Wanneer het wordt afgegeven door mestcellen of subcutaan, sublinguaal of transdermaal wordt toegediend, wordt heparine opgenomen door fibroblasten en lokale macrofagen. Heparine helpt dus bij de vorming van de ECM (PG/GAG en collageen) in de fibroblast. Het activeert ook 50 enzymen en speelt zo een rol bij de translatie en transcriptie van DNA en RNA. Heparine bevordert ook de afbraak van het anafylactische complementcomponent C3, waardoor de cyclus van anafylaxie wordt doorbroken. Het helpt ook bij de regulering van de collageensynthese en de polymerisatie van collageenvezels. Heparine remt het effect van interferon en moduleert groeifactoren zoals plasminogeenactiviteit, angiogenesefactor, fibroblastische groeifactor (fibrose), bloedplaatjesgroeifactor en glycoproteïne.^{Q235} De mestcellen en basofielen geven ook histamine af, evenals kleinere hoeveelheden bradykinine en serotonine. Het zijn inderdaad vooral de mestcellen in ontstoken weefsels die deze stoffen tijdens ontstekingen afgeven. Mastcellen geven proteasen af die darmanafylaxie veroorzaken.

De mastcellen en basofielen spelen een buitengewoon belangrijke rol bij sommige soorten allergische reacties vanwege het type antilichaam dat zich aan hun oppervlak hecht. Het IgE-type heeft bijvoorbeeld een bijzondere neiging om zich aan mastcellen en basofielen te hechten. Wanneer het specifieke antigeen vervolgens reageert met het antilichaam, zorgt de daaruit voortvloeiende binding van het antigeen aan het antilichaam ervoor dat de mestcel of basofiel barst en

zeer grote hoeveelheden histamine, bradykinine, serotonine, heparine, langzaam reagerende stoffen van anafylaxie en een aantal lysosomale enzymen vrijkomen. Deze veroorzaken op hun beurt lokale vasculaire en weefselreacties die veel, zo niet de meeste, allergische verschijnselen veroorzaken. Naast IgE en specifieke antigenen kunnen ook verschillende biologische stoffen, waaronder producten daarvan zoals complementen en bepaalde cytokines (d.w.z. I-L, 3, IL6), chemische stoffen (d.w.z. DDT) en fysische prikkels (d.w.z. kou, lage pH) de afgifte van basofiele en mestcelmediatoren veroorzaken. De responsiviteit van basofielen en mestcellen op individuele stimuli varieert. Zo zijn mestcellen in de darmen veel gevoeliger voor neuropeptiden of morfine dan mestcellen in de longen.^{Q236} Bovendien kunnen deze stimuli een patroon van mediatorenafgifte induceren dat verschilt van het patroon dat gepaard gaat met Fce-RI-afhankelijke mestcelactivering. Bepaalde cytokines kunnen mastcellen of basofielen direct activeren en/of de afgifte van mediators uit de cel stimuleren als reactie op IgE en antigeen of andere stimuli. Het effect van individuele cytokines verschilt echter vaak sterk in mestcellen en basofielen.^{Q237–240} Catecholamines produceren een significante stimulus voor de afbraak van mestcellen: zo komen granulen vrij onder omstandigheden van verhoogde stress, hetzij emotioneel of fysiek (omgevingsfactoren), of alles wat het sympathische deel van het autonome zenuwstelsel kan activeren. Een lage pH zal ook degranulatie veroorzaken. Mastcellen zijn een van de belangrijkste doelwitten bij chemische overgevoeligheid en bij sommige chronische degeneratieve ziekten. Ze lijken in deze situaties veranderd te zijn. Zodra een mastcel

zijn stoffen vrijgeeft, blijft het autonome zenuwstelsel gestimuleerd en ontstaat er een vicieuze cirkel waarin de mastcellen gemakkelijker worden geactiveerd, waardoor het fenomeen van zenuwbeschadiging van het autonome zenuwstelsel toeneemt. [096] Dit fenomeen lijkt zich voor te doen bij de meeste patiënten met chemische overgevoeligheid. Zoals eerder vermeld, vertoont 85% van de EHC-Dallas-patiënten met chemische overgevoeligheid, gemeten aan de hand van de hartslagvariabiliteit, een sympathische reactie en geven ze voortdurend noradrenaline af, wat mogelijk de mestcellen activeert. Deze chronische activering van de mestcellen bij chemische overgevoeligheid kan een verklaring zijn voor de constante reactie op blootstelling aan verontreinigende stoffen zoals uitlaatgassen, pesticiden, alcoholen, fenolen, krantenpapier en parfums.

Mastcellen zijn betrokken bij de productie van peritoneale adhesies bij mensen, omdat ze een directe rol spelen bij het stimuleren of moduleren van de myofibroblasten van de peritoneale holte. De samentrekking van het geprolifereerde granulatieweefsel bij wondherstel is een fysiologische reactie die het blootgestelde oppervlak beperkt en daardoor het wondherstelproces bevordert. Xu et al. ontdekten dat een mastcel-sonicate de samentrekking van een driedimensionaal collageenrooster waarin peritoneale adhesiefibroblasten waren ingebed, aanzienlijk versterkte. Bij fibrotische aandoeningen waarbij de aanwezigheid van mestcellen is beschreven, treedt hyperplasie meestal op voordat zich een dicht fibrotisch weefsel vormt. Daarna neemt het aantal duurzame mestcellen af en blijft het aantal constant.^{Q241,242}

Deze werking wijst op een duidelijke betrokkenheid van mestcellen, niet alleen bij het begin van het proces, maar ook in latere stadia. In deze studie hebben Xu et al. aangetoond dat mestcellen een constant kenmerk zijn van peritoneale adhesies en dat ze de proliferatie van myofibroblasten, de collageenproductie en hun contractie beïnvloeden, wat wijst op een rol van mestcellen zowel bij het begin van fibrose als in latere stadia. Deze waarnemingen komen ook overeen met het feit dat mestcellen langlevende cellen zijn die herhaaldelijk kunnen worden geactiveerd en hun mediators opnieuw kunnen synthetiseren^{Q243} (Figuur 1.38).

Het immuunsysteem is ook betrokken bij het neutraliseren van schadelijke prikkels van buitenaf. Deze functies omvatten: IgE, d.w.z. neutralisatie van tolueendisocyaan, cytotoxische reacties op metalen zoals kwik, lood en cadmium, en gamma-globuline (uit plasmacellen) in combinatie met complementen die immuuncomplexen vormen, en het T-celsysteem met helper- en suppressorcellen en hun natuurlijke killercellen, die bacteriën neutraliseren en doden. Deze functies worden nader toegelicht in hoofdstuk 3: Immuunsysteem.

Mastcellen die degranuleren

Figuur 1.38 Mastcellen kunnen lekkende membranen ontwikkelen of, als de prikkels sterk genoeg zijn, de membranen scheuren, wat degranulatie veroorzaakt. (Aangepast uit Minireviewer Infection in Immunity, Soran, Abraham, Ravi, Melaviya, sept., 3501–3508, 1997.)

Lymfocyt

[097] De dominante morfologische verandering van lymfocyten om de homeostase te handhaven, omvat vergroting en lymfoblastische transformatie. Volgens Ali¹⁸⁹ verliezen de lymfocytkernen bij milde tot matige degeneratie hun normale intens basofiele uiterlijk en vertonen ze een lichtblauwe kleuring. Cytoplasmatische vacuolisatie was een ongebruikelijk kenmerk. In de meest gevorderde stadia van oxidatie vertoonde tot 90% van de lymfocyten in de meeste uitstrijkjes abnormale cytologische kenmerken, waarbij het merendeel van de cellen in lymfoblastische transformatie was.

Om de homeostase vanaf de vroege ontwikkeling tot aan de volwassenheid te handhaven, neemt de omvang van de lymfocytenpopulaties toe. Bij volwassenen is het totale aantal constant door een evenwicht tussen productie, vermenigvuldiging, sekwestratie en leukolyse; zo ontstaat een dynamische homeostase. De omvang van de T- en B-celpopulaties wordt onafhankelijk van elkaar in stand gehouden. B-cellen worden geproduceerd door het beenmerg en staan niet onder invloed van de thymus. De T-cellen staan echter onder invloed van de thymus. Er zijn talrijke soorten T-cellen, waaronder kleine en grote T-cellen, killercellen, CD4-helpercellen en CD8-suppressorcellen. De regulering van het totale aantal lymfocyten is waarschijnlijk onafhankelijk van de celspecificiteit, maar hangt af van een onbalans tussen vraag, productie, lymfolyse en apoptose.

De homeostatische regulering van het aantal cellen impliceert een kinetisch evenwicht waarbij de celproductie gelijk is aan het celverlies. Het immuunsysteem moet zich aanpassen aan veranderingen in de omgeving door selectie van ge-

schikte koloniale replicaties. De selectie van nieuwe specifieke types in alle lymfoïde compartimenten hangt af van de vernieuwingssnelheid van de cellen in dat compartiment. De vernieuwingssnelheid hangt af van de celproductie en -sterfte binnen het compartiment, alsook van de celinput en -output naar en vanuit andere cellulaire compartimenten. Al deze parameters worden weerspiegeld in de tijd dat een cel in een bepaald compartiment overleeft, bestaande uit de levensduur van lymfocyten, dynamische homeostase, selectie en competitie.

Lymfocyten handhaven een dynamische homeostase door voortdurend in de bloedsomloop terecht te komen, samen met de afvoer van lymfocyten uit lymfeklieren en ander lymfeweefsel. Na enkele uren keren ze via diapedese terug naar het weefsel en komen ze opnieuw in de lymfe terecht, om vervolgens weer terug te keren naar het lymfeweefsel of het bloed. Oorspronkelijk werd aangenomen dat lymfocyten een levensduur hadden van dagen tot maanden tot jaren, in tegenstelling tot de 3.000.000 bloedplaatjes die elke 10 dagen worden vervangen.^{Q244} Deze lange levensduur lijkt te kloppen. Het is echter erg moeilijk om deze levensduur te meten.

De definities van de levensduur van lymfocyten variëren naargelang de conceptuele en experimentele systemen. Er bestaat overeenstemming over de hoge productiesnelheid en omzet van lymfocyten in het beenmerg en de thymus^{Q245-247} en over het feit dat perifere rijpe lymfocyten zowel kortlevende als langlevende populaties bevatten, waarbij de meeste reproductie en expansie van lymfocyten in de periferie

plaatsvindt.

Het mechanisme van celvernieuwing verschilt bij T- en B-cellen. B-cellen worden vernieuwd door continue productie in het beenmerg^{Q250}, terwijl T-cellen voornamelijk worden vernieuwd door celgeneratie in de periferie^{249,250}. 30-40% van de perifere immuuncompetente B- en T-cellen wordt om de drie dagen vernieuwd en de meeste B-cellen worden om de 10 dagen vernieuwd^{Q251-261}. Een minderheid van de B-cellen blijft drie weken bestaan.

Celtransferproeven hebben aangetoond dat de overleving van lymfocyten afneemt onder invloed van de omgeving. De levensduur van lymfocyten is dus geen intrinsieke eigenschap van een cel. Kortlevende B-cellen lijken een korte levensduur te hebben omdat ze geen signalen ontvangen die hen aanzetten tot differentiatie en daardoor geen langlevende cellen worden. Even langlevende B-cellen lijken dat signaal wel te hebben ontvangen.^{Q261}

T- en B-cellen worden apart in stand gehouden. Het totale aantal T-cellen is onafhankelijk van CD4- en CD8-lymfocyten.

Fibroblast- en macrofaaghomeostase (reticulo-endotheliaal)

Zoals eerder aangetoond, reageren fibroblasten fysiologisch op elke prikkel door het op gang brengen van de niet-specifieke mesenchymale respons, met als resultaat de productie van PG/GAG's. Op deze manier wordt de communicatie via dit systeem verspreid. Van de meeste stoffen in de omgeving

is bekend dat ze de fibroblasten stimuleren om PG/GAG's te produceren, wat het communicatievermogen van het lichaam bevordert. Deze stimulerende stoffen omvatten niet alleen schadelijke prikkels, maar ook fysische verschijnselen zoals beweging, inspanning, druk op de huid, fascia of spieren, evenals naaldprikken en trauma. [098] Blootstelling aan chemicaliën, bacteriën, virussen, externe EMV en vrije radicalen zetten de fibroblasten ook aan tot de productie van PG/GAG's.^{Q78} De PG/GAG's vormen nieuwe CTM, vervangen versleten matrix of verstoppen, indien in overmaat, de ECM-canaliculi, wat leidt tot ontsteking tot het punt waarop de microcapillairen ontstoken en ernstig beschadigd kunnen raken. De macrofagen moeten in een homeodynamisch evenwicht met de fibroblasten zijn om overtollige PG/GAG's en ander afval (waaronder door vrije radicalen beschadigd weefsel en autokatalytisch afval) te kunnen blijven verwijderen. Als er een onbalans ontstaat ten gunste van de fibroblasten, ontstaat er vasculitis, die zich zelfs naar de grotere bloedvaten verspreidt en klinische syndromen zoals tromboangiitis obliterans veroorzaakt.^{Q262} Als de macrofagen de door fibroblasten gestimuleerde PG/GAG verwijderen, treedt er een ontsteking op. Dit homeodynamisch evenwicht wordt elektrisch op 280 millivolt gehouden door stimulatie van beide cellen.^{Q263} Macrofagen absorberen ook elektronen en warmte uit redoxreacties, andere oxidatieve reacties en de uitstoot van vrije radicalen, net als de CTM, die heen en weer schommelt afhankelijk van de thermische balans. De veranderende toestanden van de CTM leiden tot autokatalyse door het vrijkomen van serineproteasen, hydralasen, peptidasen, sulfatases, lysozymen uit de macrofagen, evenals

een teveel aan glucose. Er ontstaat geen dynamisch homeostatisch evenwicht tussen de fibroblasten en de macrofagen als er sprake is van een overmaat aan schadelijke prikkels of als er een tekort aan voedingsstoffen optreedt. Als er een overmaat aan schadelijke prikkels aanwezig is of als er een tekort aan voedingsstoffen optreedt, zal er een overmatige productie van PG/GAG's en vrije radicalen plaatsvinden, wat leidt tot ontsteking. Zodra de drempelwaarde voor ontsteking wordt overschreden, ontstaat er een geheel nieuwe reeks gebeurtenissen. (Zie verdere bespreking van afweer en ontsteking.)

De fibroblast scheidt ook structurele en andere eiwitten af. Deze eiwitten omvatten collageen, laminine, fibronectine, immunomodule, lysine en proline-rijk elastine.²⁶⁴ Ook hier is er communicatie, zodat een homeodynamisch evenwicht ontstaat waarbij de fibroblast deze stoffen vervangt en de macrofagen ze verwijderen zodra ze worden geproduceerd, om de dynamiek van de homeostase in stand te houden. Het is gemakkelijk te begrijpen waarom de dynamiek van de fibroblast-macrophagen die resulteert in homeostase zo belangrijk is voor het voorkomen van ontstekingen. Dit homeodynamische evenwicht kan gemakkelijk worden verstoord door overbelasting met schadelijke prikkels of voedingstekorten, door de onstabiele omgevingsreceptoren van het GRS of door de kunstmatig verzwakte functie van de macrofagen als gevolg van toxische overbelasting.

Een groot deel van de monocytten verandert, zodra ze de weefsels binnendringen, in macrofagen, hecht zich aan de weefsels en blijft daar maanden of zelfs jarenlang zitten tot-

dat een signaal wordt gegeven om specifieke beschermende homeostatische functies uit te voeren. Deze macrofagen die zich aan het weefsel hebben gehecht, hebben dezelfde capaciteiten als de mobiele macrofagen om grote hoeveelheden bacteriën, virussen, necrotisch weefsel of andere vreemde deeltjes in het weefsel op te nemen. Wanneer ze op de juiste wijze worden gestimuleerd door een schadelijk stimulus signaal, kunnen ze zich losmaken van hun hechtingen en opnieuw mobiele macrofagen worden die reageren op chemotaxis en alle andere stimuli die verband houden met het ontstekingsproces. Om een dynamische homeostase te handhaven, beschikt het lichaam dus over een wijdverspreid “monocyt-macrophagen systeem” in vrijwel alle delen van het lichaam waar communicatiesignalen van schadelijke stimuli binnenkomen.^{Q265}

Reticulo-endotheliaal systeem

De combinatie van monocyten, mobiele macrofagen, macrofagen in vast weefsel en enkele gespecialiseerde endotheelcellen in het beenmerg, de lever, de milt en de lymfeklieren vormt samen het reticulo-endotheliaal systeem en een deel van het aangeboren immuunsysteem. Deze cellen communiceren met andere macrofagen en de rest van het immuunsysteem. Bijna al deze cellen zijn echter afkomstig van monocytische stamcellen; daarom is het reticulo-endotheliale systeem bijna synoniem met het monocyt-macrophagen systeem. Dit algemene fagocytische systeem moet worden gezien als een communicatie- en afweersysteem dat in alle weefsels van het lichaam aanwezig is. Het fagocytische systeem

komt voor in die lokale weefselgebieden waar grote hoeveelheden deeltjes, waaronder bacteriën en virussen, toxines, giftige stoffen en andere ongewenste stoffen, moeten worden vernietigd. Deze gebieden omvatten alle lichaamsopeningen, zoals de neus, de luchtwegen, het maag-darmkanaal, de urinewegen en de vagina, evenals de lever, de milt en de lymfeklieren.

Normaal gesproken is de huid ondoordringbaar voor infectieuze agentia, maar wordt deze kwetsbaar wanneer de huid beschadigd is; klassieke voorbeelden hiervan zijn snijwonden of eczeem. Wanneer een infectie het onderhuidse weefsel begint binnen te dringen, communiceert deze met een lokale receptor en als er te veel vrije radicalen worden gegenereerd, ontstaat er een lokale ontsteking. De weefselmacrofagen (histiocyten) kunnen zich ter plaatse delen en nog meer macrofagen vormen, die de gebruikelijke functies van het aanvallen en vernietigen van de infectieuze agentia kunnen uitvoeren, zoals eerder beschreven.

[099] In principe kunnen deeltjes, zoals bacteriën, die het weefsel binnendringen, niet rechtstreeks via de capillaire membranen in het bloed worden opgenomen. Als de deeltjes vanwege hun grootte niet lokaal in het weefsel worden vernietigd, komen ze in het lymfestelsel terecht en stromen ze via de lymfevaten naar de lymfeklieren die zich op veel plaatsen of punten langs het lymfestelsel bevinden. De vreemde deeltjes worden daar opgevangen in een netwerk van sinussen die zijn bekleed met weefselmacrofagen. De eb en vloed van de lymfevaten is zeer duidelijk zichtbaar bij CS-patiënten. Bij elke minimale blootstelling ziet men zwel-

ling van de lymfeklieren in de hals, lies of oksel, afhankelijk van waar de blootstelling plaatsvindt. De klieren in de hals zijn vaak gezwollen als gevolg van een of meer van de volgende blootstellingen: de inname van voedingsmiddelen waarvoor zij gevoelig zijn, verontreinigingen in voedsel en water, of inademing van bacteriën, virussen, deeltjes of giftige stoffen. Het lijkt erop dat bij veel CS-patiënten het bovenste lymfestelsel chronisch overbelast is, zoals blijkt uit specifieke huidthermografie en fysieke palpatie. Bovendien kan het inademen of inslikken van kleine hoeveelheden stoffen die zwelling veroorzaken, enkele dagen aanhouden. Zie figuur 1.39.^{Q266}

Grote aantallen macrofagen bekleden de sinussen en als er deeltjes (giftige stoffen, bacteriën, virussen) in de sinussen terechtkomen, wordt er een lokaal alarm geslagen dat er schadelijke prikkels zijn binnengedrongen en worden deze door de macrofagen gefagocyteerd. Zo wordt voorkomen dat schadelijke prikkels zich door het hele lichaam verspreiden. Zodra fagocytose plaatsvindt, wordt er een alarm geslagen dat de missie lokaal is volbracht. Soms kan dit systeem de blootstelling niet bijhouden en raakt het verstopt (gifstoffen, asbest, silica, kolenstof, bacteriën, diesel, kankercellen), wat leidt tot een verandering van de dynamiek van de regionale en soms zelfs centrale homeostase.

Een andere route waarlangs binnendringende organismen vaak het lichaam binnenkomen, is via de longen. Grote aantallen weefselmacrofagen zijn aanwezig als integrale onderdelen van de longblaasjeswand. Wanneer het signaal wordt gegeven dat een schadelijke prikkel is binnengedrongen,

kunnen de macrofagen deeltjes die in de longblaasjes zijn opgesloten fagocyteren. Als de deeltjes verteerbaar zijn, kunnen de macrofagen ze ook verteren en de verteringsproducten afgeven aan de lymfe. Als de deeltjes niet verteerbaar zijn, vormen de macrofagen vaak een ‘reuscellencapsule’ rond de deeltjes totdat deze langzaam kunnen worden opgelost, als dat al gebeurt. Dergelijke capsules worden vaak gevormd rond tuberkelbacillen, silicastofdeeltjes, koolstofdeeltjes en geïmplanteerd kunstweefsel of kunstorganen. Een ander voorbeeld is de vorming van sarcoïdgranulomen, die naar onze ervaring worden veroorzaakt door blootstelling aan schimmels en een capsule kunnen vormen.

Nog een andere favoriete route waarlangs bacteriën en andere giftige stoffen het lichaam binnendringen, is via het maag-darmkanaal. Grote hoeveelheden bacteriën en giftige stoffen passeren voortdurend via het maag-darmslijmvlies naar het poortaderbloed. Voordat dit bloed in de algemene bloedsomloop terechtkomt, moet het door de sinussen van de lever passeren; deze sinussen zijn bekleed met weefsel-macrophagen (Kupffer-cellen), zoals weergegeven in figuur 1.40Q²⁶⁷.

Lymfeklier

Afferente lymfevaten

Figuur 1.39 Deze figuur toont de algemene opbouw van de lymfeklier, waarbij lymfe via afferente lymfevaten de lymfeklierkapsel binnenkomt, vervolgens door de klier naar de medullaire sinussen stroomt en uiteindelijk via de hilus naar de efferente lymfevaten gaat. (Uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 10e

druk, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 396, 33–3, 2000. Met toestemming.)

[100]

Macrofagen (Kupffer-cellen) die de lever bekleden

Figuur 1.40 Macrofagen (Kupffer-cellen) bekleden de sinusoiden en bloedvaten van de lever om afvalstoffen en giftige stoffen tegen te houden en zo de homeostase te handhaven. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 10e druk, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 396, 33–4, 2000.)

[100]

Functionele structuur van de milt

Figuur 1.41 Milt. (Uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 10e druk, W.B. Saunders and Company, Philadelphia, 396, 33–5, 2000. Met toestemming.)

Deze cellen vormen een zo effectief deeltjesfiltratiesysteem dat bijna geen van de bacteriën uit het maagdarmkanaal erin slaagt om vanuit het poortaderbloed in de algemene bloedsomloop terecht te komen. Bewegende beelden van fagocytose door Kupffer-cellen hebben zelfs aangetoond dat een enkele bacterie in minder dan een honderdste van een seconde wordt gefagocyteerd.^{Q267} Deze snelheid en kracht van macrofaagfagocytose kan worden beïnvloed door een overbelasting van verontreinigende stoffen, wat leidt tot een verstoring van de homeostase en een snelle verspreiding van veranderde informatie door het lichaam.

Als een binnendringend organisme of een andere schadelij-

ke prikkel toch in de algemene bloedsomloop terechtkomt, blijven er andere verdedigingslinies over, namelijk het weefselmacrofagenstelsel, en met name de macrofagen in de milt en het beenmerg. In beide weefsels worden macrofagen gevangen door het reticulare netwerk van de twee organen, en wanneer vreemde deeltjes of giftige stoffen in contact komen met het netwerk, worden ze gefagocyteerd.

De milt is vergelijkbaar met de lymfeklieren, behalve dat er bloed in plaats van lymfe door de weefselruimtes van de milt stroomt. Zie figuur 1.41268 voor de algemene structuur van de milt, met een klein randgedeelte.

[101] Merk op dat een kleine slagader vanuit het miltcapsule de miltpulpa binnendringt en eindigt in kleine capillairen. De capillairen zijn zeer poreus, waardoor het bloed uit de capillairen in de rode strengen kan stromen. Het bloed wordt vervolgens geleidelijk door het trabeculaire netwerk van de strengen geperst en keert uiteindelijk via de endotheelwanden van de veneuze sinussen terug naar de bloedsomloop. Ook deze anatomische opbouw toont het filterende effect van het lichaam aan. De trabeculae van de rode pulp zijn bekleed met grote aantallen macrofagen, en ook de veneuze sinussen zijn bekleed met macrofagen. Deze bijzondere doorgang van bloed door de strengen van de rode pulp biedt een uitzonderlijk middel voor fagocytose van ongewenste afvalstoffen in het bloed, waaronder met name oude en abnormale erythrocyten, leukocyten en bloedplaatjes. Het juiste evenwicht tussen fagocytose van zieke en beschadigde cellen en de normale fysiologische beschadiging die fagocytose ver-

oorzaakt, resulteert in een dynamische homeostase waarin het individu op een gezonde manier kan functioneren. Personen bij wie de milt is verwijderd, verliezen een belangrijke verdedigingslinie en worden vaak vatbaar voor terugkerende infecties. Patiënten met langdurige sikkelcelanemie ontwikkelen miltfibrose, waardoor een auto-splenectomie ontstaat en zij soortgelijke terugkerende infecties krijgen. Uit anatomisch onderzoek van deze organen blijkt dat er in het lichaam een reeks filters aanwezig is om schadelijke prikkels en stoffen te verwijderen. Deze filters omvatten de celmembranen, de CTM, de glomeruli en de nieren, de lever, de milt, de lymfeklieren en de vaatwand, het interstitiële vocht en de lymfevaten. Alle filters zijn in staat om giftige stoffen, deeltjes en ander afval te filteren, die de dynamiek van de homeostase chronisch kunnen verstoren. Vermindering van de totale toxische verontreinigingsbelasting kan helpen om deze dynamiek van de homeostase goed te laten functioneren.

Soms kunnen macrofagen fungeren als suppressorcellen die specifiek de toxiciteit van de tumor remmen.^{Q269} In andere gevallen wordt de onderdrukking van toxiciteit vaak aangetaast door blootstelling aan chemische stoffen, waardoor de onderdrukking verloren gaat.^{Q270}

Erythrocytenhomeostase

De meest voorkomende afwijkingen als gevolg van oxidatieve schade bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten die door Ali^{Q189} zijn onderzocht, bestonden uit een gebrek aan plasticiteit van de erythrocy-

ten, – rode bloedcel – onregelmatigheden in de contouren en klontering. Von Ardenne^{Q271} heeft een vergelijkbare reactie aangetoond. Veel erythrocyten vertoonden rimpels aan het oppervlak, druppelvormige misvormingen, scherpe hoekvormingen en spike-formaties. In latere stadia werden rond veel erythrocyten zones van plasma-stolling waargenomen. In meer gevorderde gevallen vertoonden steeds meer erythrocyten krimp en filamenteuze uitgroeiingen die zich vanaf hun membranen uitstrekten. Dergelijke filamenteuze uitgroeiingen bedekken het gehele oppervlak van de cellen, waardoor ze een medusa-achtig uiterlijk krijgen. Andere cellen verschenen als spookachtige contouren. Veel cellen waren omgeven door zones met gestold plasma.¹⁸⁹ Simpson²⁷⁰ deed soortgelijke bevindingen toen hij ongekleurd bloed onder de elektronenmicroscop bestudeerde. Bij totale zuurstofonttrekking gedurende een korte periode blijft de cel volledig actief. Deze periode kan worden verlengd door koeling, zoals is aangetoond in studies naar aortaklemmen tijdens openhartoperaties bij een ischemisch hart.^{Q271} Als de hypoxie echter te lang aanhoudt, treedt onomkeerbare schade op. Het orgaan zal onherstelbare schade oplopen en niet meer functioneren, waarbij structurele desintegratie optreedt. De omkeerbare fase van hypoxie heeft veel invloed op rode bloedcellen. Het zuurstoftekort veroorzaakt zwelling van de capillaire endotheelcellen en een lokale vermindering van de bloedtoevoer naar de weefsels. Dit is moeilijk als de zwelling gepaard gaat met een verlaging van de pH. Deze pH-daling wordt veroorzaakt door een overgang naar anaëroob metabolisme in het weefsel rondom de capillairen. Door melkzuur vindt er een herschikking plaats van de ar-

chitectuur van de rode en witte bloedcelmembranen. Een verandering in informatie leidt dus tot een verandering in het metabolisme, gevolgd door een verandering in de anatomie. Bij een daling van de pH van 7,4 naar 6,5 treedt er een verandering op in de endotheelcelmembranen, die een synergetisch effect heeft op de microcirculatie. Er is ook een grote vermindering van de flexibiliteit van erythrocyten met adhesie aan het capillaire endotheel en rou-leaux-vorming, wat leidt tot verstopping van de microvaatjes. Vervolgens ontstaat er microtrombi of neemt de lokale microcirculatie af, wat resulteert in een klein gebied van hypoxie. Bovendien is er een verhoogde kleverigheid van erythrocyten met niet-enzymatische adhesie van fibrogen aan het endotheel. De rigiditeit van de erythrocytenmembraan blokkeert de microcirculatie nog verder, aangezien hun grootte varieert van 2 tot 8 micron, terwijl de diameter van de microcirculatievaten 3-4 micron bedraagt. Deze blokkering veroorzaakt shunting en hypoxie. De vicieuze neerwaartse cyclus en de positieve feedback die kenmerkend zijn voor homeostase treden op, met uiteindelijk totale trombose. [102] Omkeerbaarheid van dit neerwaartse proces bij patiënten met chemische gevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten wordt bereikt door meerstaps oxygenatie en vermindering van de verontreinigende belasting, waardoor de dynamiek van de homeostase wordt hersteld.^{Q271} (Zie het hoofdstuk Voeding in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische gevoeligheid voor meer informatie.)

Bloedplaatjeshomeostase

Volgens alle onderzoekers waren de vroegste veranderingen die gepaard gingen met bloedplaatjesdyshomeostase bloedplaatjesklontering en verlies van membraandetails. Vergrote bloedplaatjes worden vaak waargenomen. Verhoogde intensiteit van coagulopathie, degranulatie en lysis van bloedplaatjes komen vaak voor. Zones van gestold plasma, het begin van zachte stolsels, zijn uitgesproken en breiden zich vaak uit naar erythrocyten en leukocyten in de omgeving. Fibrineafzettingen kwamen zowel voor als fibrinenaalden als amorfe massa's rondom gelyseerde bloedplaatjes en hun capsules. Bloedplaatjes worden beïnvloed door omgevingsprikkelers. Een voorbeeld van dit fenomeen van blootstelling aan omgevingsfactoren werd waargenomen bij de EHC-Dallas.

Casestudy. Een 45-jarige Latijns-Amerikaanse vrouw, geboren en woonachtig in Honduras, ontwikkelde trombocytopenie met purpura en ernstige chemische gevoeligheid en werd gediagnosticeerd met idiopathische trombocytopenische purpura. Toen ze onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden werd geplaatst en gedurende vier dagen werd aangepast met een verminderde totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen, steeg haar aantal bloedplaatjes (dat) varieerde van $1000/\text{mm}^3$ tot $10.000/\text{mm}^3$ tot $150.000/\text{mm}^3$. Elke keer dat de patiënt werd blootgesteld aan een organochloor pesticide, daalde haar aantal bloedplaatjes tot 10.000 of minder. Zodra de patiënte een chronische constante vermindering van zowel haar pesticidenbelasting als haar totale lichaamsbelasting bereikte, werd de bloedplaatjeshomeostase hersteld met aantallen variërend van $150.000/\text{mm}^3$ tot $175.000/\text{mm}^3$. Sinds de milieubehandeling van de afgelopen vier jaar is ingesteld, blijft ze gezond zonder medicijnen te gebruiken. Dit grafische voor-

beeld van een overdreven door het milieu veroorzaakte bloedplaatjeshomeostase stelt ons in staat om de door oxidanten veroorzaakte degeneratie van bloedplaatjes te begrijpen en hoe de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen (door geneesmiddelen of toxische stoffen veroorzaakt) dergelijke veranderingen kan beïnvloeden, waardoor het aantal bloedplaatjes uit evenwicht raakt. Tabel 1.9 toont een klein aantal patiënten met door toxische stoffen veroorzaakte bloedplaatjeshomeostase en reticulair-endotheliale disfunctie.

Dit fenomeen zou niet vreemd moeten zijn voor klinici die weten dat andere omgevingsfactoren, zoals bepaalde medicijnen, hetzelfde type bloedplaatjesonderdrukking kunnen veroorzaken.

Tabel 1.9

Door het milieu veroorzaakte trombocytopenie na vier dagen aanpassing aan de ECU met een afname van de totale belasting

Bron: EHC-Dallas, 2001.

1-3-4-2 Plasma-eiwitten

Ongeveer driekwart van de vaste stoffen in het lichaam bestaat uit eiwitten. Deze omvatten structurele eiwitten, enzymen, nucleaire eiwitten, eiwitten die zuurstof transporteren, eiwitten van de spieren die spiercontractie veroorzaken, en vele andere soorten eiwitten die zowel intracellulair als extracellulair in het hele lichaam functies vervullen. Elk van deze eiwitten kan beschadigd raken, het volume kan veran-

deren of de eigenschappen kunnen veranderen bij personen met chemische overgevoeligheid of chronische degeneratieve ziekten.

De normale concentratie van aminozuren in het bloed ligt tussen 35 en 65 mg/dl. Dit is een gemiddelde van ongeveer 2 mg/dl voor elk van de 20 aminozuren, hoewel sommige in veel grotere hoeveelheden aanwezig zijn dan andere. Aangezien aminozuren relatief sterke zuren zijn, komen ze in de bloedbaan voornamelijk voor in geïoniseerde vorm, als gevolg van de verwijdering van één waterstofatoom uit de NH₂-radicaal. Ze zijn zelfs goed voor 2-3 Meq/L van de negatieve ionen in het bloed. De precieze verdeling van de verschillende aminozuren in het bloed hangt tot op zekere hoogte af van de opgenomen eiwitten, maar de concentratie van ten minste enkele individuele aminozuren wordt gereguleerd door selectieve synthese in verschillende cellen. De voedingswijzigingen bij chemisch gevoelige personen kunnen deze aminozuurverhouding gemakkelijk veranderen. Eiwitproducten die in het maag-darmkanaal worden opgenomen, zijn bijna allemaal in de vorm van aminozuren. De bloedspiegels stijgen slechts met enkele mg/dl. Deze lichte stijging treedt op omdat de opname plaatsvindt over een periode van 2-3 uur en nadat de overvloedige aminozuren in het bloed zijn terechtgekomen, worden ze binnen 5-10 minuten door cellen in het hele lichaam opgenomen. De omloopsnelheid van aminozuren is zo hoog dat elk uur vele grammen eiwitten in de vorm van aminozuren van het ene deel van het lichaam naar het andere worden getransporteerd. Aminozuren zijn te groot om passief door de celmembranen te wor-

den opgenomen en worden daarom actief zowel naar binnen als naar buiten getransporteerd. Het transport vindt plaats via een dragermechanisme, maar dit is nog niet goed begrepen.

Als er een overschot aan aminozuren in de glomeruli van de nieren aanwezig is, gaan deze naar de niertubuli en komen ze in de urine terecht. Vrijwel onmiddellijk na opname in de weefselcellen combineren aminozuren onder invloed van het RNA en het ribosomaal systeem van de cellen met een andere peptidebinding om cellulaire eiwitten te vormen. Er blijven maar weinig vrije aminozuren in de cel achter. Lysosomale enzymen verteren de eiwitten weer in de cel wanneer de aminozuren nodig zijn. Uitzonderingen op de verttering door lysosomale enzymen zijn samentrekbare eiwitten, chromosomale eiwitten en structurele eiwitten zoals collageen. De lever, darmen en nieren kunnen grote hoeveelheden eiwitten opslaan.

Bij het handhaven van een goede homeostase zijn veel stappen betrokken, zoals de opname, het transport en de opslag van aminozuren en het handhaven van de juiste bloedspiegels.

Veel van deze stappen kunnen worden veranderd bij chemisch gevoelige personen of bij chronische degeneratieve aandoeningen. (Zie het hoofdstuk Voeding in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische overgevoeligheid.) De meest cruciale stap in het transport lijkt het handhaven van de juiste bloedspiegels te zijn. Wanneer de aminozuren onder een kritiek niveau dalen, worden ze uit de cellen gemobiliseerd. Hormonen zoals groeihormoon en in-

suline verhogen de vorming van weefselproteasen, terwijl adrenocorticale glucocorticale hormonen de concentratie van aminozuren in het plasma verhogen.

Er vindt een constante uitwisseling plaats tussen cellen en aminozuren in het hele lichaam. Elke cel heeft een bovengrens voor de hoeveelheid eiwitten die ze kan opslaan en boven deze grens worden de aminozuren gebruikt voor energie. De belangrijkste eiwitten in de plasma-aminozuren zijn albumine, globuline en fibrogen. Albumine zorgt voor de colloïdale osmotische druk in het plasma, wat op zijn beurt eiwitverlies uit de capillairen voorkomt. Er is een subgroep van patiënten met chemische gevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten die ook borderline hypotensief zijn. Hun bloeddruk varieert van 90/60 tot 70/50. Ze worden duizelig wanneer ze vanuit een zittende houding opstaan, vallen soms flauw, kunnen niet tegen de sauna en hebben moeite met het bereiken en handhaven van veilige eindpunten voor voedsel- en schimmelinjectietherapie. Hun plasma-volume is met 10-15% verminderd. Deze patiënten reageren op intraveneuze zoutoplossing en albumine (20-50 g i.v.).

Albumine kan ook giftige stoffen die in het bloed terechtkomen neutraliseren door ze te binden en naar de ontgiftingsmechanismen van het weefsel te sturen. Globulines vervullen een aantal enzymatische functies en zijn even belangrijk omdat ze in hoofdzaak verantwoordelijk zijn voor de natuurlijke en verworven immuniteit waarmee een persoon binnendringende organismen kan bestrijden. [104] Ongeveer één op de tien patiënten met chemische overgevoeligheid heeft een tekort aan gammaglobuline en reageert op in-

jecties met g-globuline. Fibrinogeen polymeriseert tijdens de bloedstolling tot lange fibrinevezels, waardoor bloedstolsels worden gevormd die de responsniveaus in de bloedsomloop helpen reguleren.

[104]

Omkeerbaar evenwicht tussen weefseleiwitten, plasma-eiwitten en plasma-aminozuren

Figuur 1.42 Omkeerbaar evenwicht tussen weefseleiwitten. (Uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 10e druk, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 794, 69–2, 2000. Met toestemming.)

[104] Er wordt geschat dat er normaal gesproken dagelijks 400 gram lichaamseiwitten worden aangemaakt en afgebroken als onderdeel van de voortdurende stroom van aminozuren. Zie figuur 1.42^{Q272} Zelfs tijdens uithongering of ernstige slopende ziekten blijft de verhouding tussen de totale lichaamseiwitten en de totale plasma-eiwitten in het lichaam relatief constant op 33 tot 1.

Wanneer cellen vol zijn met eiwitten, worden de overvloedige aminozuren afgebroken, gedeamineerd en opgeslagen als vet of glycogeen. Deze zijn dan klaar voor snelle energie. Wanneer iemand eiwitten eet, wordt een bepaald deel van de lichaamseiwitten van die persoon afgebroken tot aminozuren en vervolgens gedeamineerd en geoxideerd. Deze afbraak betreft 20-30 gram eiwit per dag, wat een verplicht verlies van eiwitten is. Om een netto verlies van eiwitten uit het lichaam te voorkomen, moet men daarom minimaal 20-

30 gram eiwit per dag innemen. Voor de zekerheid wordt een inname van minimaal 60-75 gram aanbevolen. Behalve de verplichte afbraak van eiwitten per dag gebruikt het lichaam bijna uitsluitend koolhydraten of vetten voor de energiebehoefte, zolang deze beschikbaar zijn. Na enkele weken van uithongering, wanneer de voorraad koolhydraten en vetten begint op te raken, worden de aminozuren in het bloed echter snel gedeamineerd en geoxideerd om in de energiebehoefte te voorzien. Vanaf dit punt van uithongering leidt een dagelijkse eiwitinname van 125 gram tot een merkbare verslechtering van de celwerking. Koolhydraten en vetten zijn eiwitbesparend omdat ze bij voorkeur worden gebruikt voor onmiddellijke energie, boven eiwitten.

Als het duidelijk is dat dynamische homeostase de overhand heeft bij de opname en het metabolisme van eiwitten, dan kunnen verontreinigende stoffen die in de bloedbaan terecht komen zich hechten aan de eiwitten, met name albumine, en haptenen vormen, die het intravasculaire metabolisme verstoren. Patiënten met chemische overgevoeligheid ontwikkelen soms een katabole toestand, waarbij ze gewicht verliezen tot ze nog maar 70-80 pond wegen. Dit komt doordat ze volledig voedselintolerant worden. Deze patiënten hebben intraveneuze hyperalimentatie nodig om te overleven. (Zie het hoofdstuk Voeding in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische overgevoeligheid.)

1-3-4-3 Plasmalipiden

Een aantal chemische verbindingen in voedsel en in het lichaam worden geclassificeerd als lipiden. Deze omvatten

neutrale vetten (triglyceriden), fosfolipiden, cholesterol en enkele andere verbindingen van minder belang. [105] Chemisch gezien is de basisverbinding van triglyceriden en fosfolipiden vetzuur, wat gewoon een lange keten van koolwaterstoforganische zuren is.

De triglyceriden worden in het lichaam voornamelijk gebruikt om energie te leveren voor de verschillende stofwisselingsprocessen. Ze delen deze functie bijna gelijk met koolhydraten. Sommige lipiden, zoals cholesterol, fosfolipiden en kleine hoeveelheden triglyceriden, worden in het hele lichaam gebruikt om membranen van alle lichaamscellen te vormen en andere celfuncties uit te voeren. Daarom moet het homeostatisch evenwicht worden gehandhaafd voor energie en membraanintegriteit. Beide functies kunnen verstoord zijn bij patiënten met overgevoeligheid en chronische degeneratieve aandoeningen.

Bijna alle vetten in de voeding worden vanuit het darmlumen opgenomen in de darmlymfe. Tijdens de spijsvertering worden de meeste triglyceriden gesplitst in monoglyceriden en vetzuren. Vervolgens worden de monoglyceriden en vetzuren tijdens het passeren van de darmepitheelcellen opnieuw gesynthetiseerd tot nieuwe triglyceridemoleculen die als minuscule, verspreide druppeltjes (chylomicronen) met een diameter tussen 0,08 en 0,6 micron in de lymfe terechtkomen. Een kleine hoeveelheid van het eiwit apoproteïne B wordt geabsorbeerd aan de buitenkant van de chylomicronen. Hierdoor blijven de overige eiwitmoleculen in het omringende water, waardoor de suspensiestabiliteit van de chylomicronen in de lymfevloeistof toeneemt en wordt voorko-

men dat ze zich aan de wanden van de lymfevaten hechten, waardoor homeostase kan plaatsvinden. Ook komt het grootste deel van het cholesterol en de fosfolipiden die uit het maagdarmkanaal worden geabsorbeerd, in de chylomicronen terecht. Hoewel de chylomicronen voornamelijk uit triglyceriden bestaan, bevatten ze ook 9% fosfolipiden, 3% cholesterol en 1% apoproteïne B. Vanuit het maagdarmkanaal worden de chylomicronen vervolgens via het thoracale kanaal naar boven getransporteerd en in de circulerende venieuze bloedtoevoer geloosd op het kruispunt van de halsader en de subclavia.

Ongeveer een uur na het eten worden de vetten uit de chylomicronen door hydrolyse verwijderd en worden de triglyceriden door de lever verwijderd. Beide worden opgeslagen in de weefsels en levercellen. Lipiden worden voornamelijk getransporteerd als vrije vetzuren en een deel als glycerol, dat ontstaat door de hydrolyse van triglyceriden. Bij het verlaten van de vetcellen ioniseren vetzuren sterk in het plasma en het ionische deel bindt zich onmiddellijk aan albuminemoleculen van de plasma-eiwitten. De op deze manier gebonden vetzuren zijn vrije vetzuren of veresterde vetzuren, om ze te onderscheiden van andere vetzuren die in het plasma voorkomen in de vorm van esters van glycerol, cholesterol of andere stoffen. De plasmaconcentratie van vrije vetzuren is ongeveer 15 mg/dl, wat neerkomt op slechts 0,45 g vetzuren in het totale bloedsomloopstelsel. Zelfs deze kleine hoeveelheid is verantwoordelijk voor bijna het gehele transport van vetzuren van het ene deel van het lichaam naar het andere. De omzettingssnelheid van vrije vetzuren is zeer

hoog: elke 2-3 minuten wordt de helft van de plasma-vetzuren vervangen door nieuwe vetzuren.

Bijna alle normale energiebehoeften van het lichaam kunnen worden geleverd door de oxidatie van vrije vetzuren zonder gebruik van CHO of eiwitten. Een verandering van dit mechanisme bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten zou een groot deel van de zwakte en vermoeidheid die zij ervaren kunnen verklaren. Alle aandoeningen die de snelheid van vetverbranding of celenergie verhogen, verhogen ook de concentratie van vrije vetzuren in het bloed. In feite neemt de concentratie soms vijf- tot achtvoudig toe. Een dergelijke sterke toename van de concentratie treedt vooral op bij uithongering en diabetes. In beide gevallen haalt het individu weinig of geen energie uit CHO. Onder normale omstandigheden combineren slechts ongeveer drie moleculen vetzuren met elk molecuul albumine, maar wanneer de behoefte aan vetzuurtransport extreem is, kunnen wel 30 moleculen vetzuren met één molecuul albumine combineren. Dit fenomeen laat zien hoe variabel de snelheid van lipidentransport kan zijn onder verschillende fysiologische omstandigheden. In de postabsorptieve toestand, nadat de chylomicronen uit het bloed zijn verwijderd, bestaat meer dan 95% van de lipiden in het plasma uit lipoproteïnen. De lipoproteïnen bevatten cholesterol, triglyceriden, fosfolipiden en proteïne C, die samen een totale concentratie van 700 mg per 100 ml plasma vormen. Er zijn drie soorten lipoproteïnen: 2- laag, 1- gemiddeld en hoog. De primaire functie van lipoproteïnen is het transport van hun lipidencomponenten in het bloed.

Grote hoeveelheden vet worden opgeslagen in het vetweefsel (gemodificeerde fibroblasten) en de lever. De belangrijkste functie van het vetweefsel is de opslag van triglyceriden totdat ze nodig zijn om elders in het lichaam energie te leveren. In het vetweefsel zijn grote hoeveelheden lipasen aanwezig en wanneer het vet weer in het bloed nodig is voor energie, worden deze geactiveerd om het vet naar het bloed te transporteren. De omlooptijd van vet in het vetweefsel is 2-3 weken, wat de dynamische toestand van de vetopslag benadrukt.

[106] De belangrijkste functie van de lever in de vetstofwisseling is het afbreken van vetzuren tot kleine verbindingen die worden gebruikt voor energie. De lever heeft ook als functie triglyceriden te synthetiseren uit zowel CHO als sommige eiwitten, en andere lipiden te synthetiseren uit vetzuren, met name cholesterol en fosfolipiden. Afbraak en oxidatie van vetzuren vinden alleen plaats in de mitochondriën. Carnitine is de draagstof naar de mitochondriën. Eenmaal getransporteerd naar de mitochondriën, combineren de vetzuren met co-enzym A tot acyl-CoA voor energievorming. Voor elke stearinezuurmolecule die wordt gesplitst tot negen acyl-CoA-moleculen, worden 30 extra waterstofatomen verwijderd. Bovendien worden voor elk van de negen moleculen acetyl-CoA die vervolgens door het citroenzuurcyclus worden afgebroken, nog eens 8 waterstofatomen verwijderd, wat neerkomt op 72 extra waterstofatomen. Samen met de 32 waterstofatomen komen er uiteindelijk 104 waterstofatomen vrij door de afbraak van elk molecuul stearinezuur. Van deze waterstofgroep worden er 34 verwijderd door

fluoroproteïnen en 70 door nicotinamide-adenine-dinucleotide NAD als NADH en H^+ . Deze twee groepen waterstofatomen worden geoxideerd in de mitochondriën, maar komen op verschillende punten in het oxidatiesysteem terecht, zodat voor elk van de 34 fluoroproteïne-waterstofatomen één molecuul ATP wordt gesynthetiseerd en voor elk van de 70 NADH- en H^+ waterstofatomen 1,5 molecuul ATP wordt gesynthetiseerd. Samen is dit 34 plus 105, ofwel in totaal 139 moleculen ATP die worden gevormd door de oxidatie van waterstof afkomstig van elke molecuul stearinezuur. Nog eens negen moleculen ATP worden gevormd in de citroenzuurcyclus zelf, die losstaat van de ATP die vrijkomt bij de oxidatie van waterstof, waarbij de verhouding één is voor elke negen gemetaboliseerde acetyl-CoA-moleculen. Tijdens de volledige oxidatie van één molecuul stearinezuur worden dus in totaal 148 moleculen ATP gevormd. Wanneer vetzuurketens splitsen in acetyl-CoA, condenseren twee moleculen acetyl-CoA tot één molecuul acetoazijnzuur, dat via het bloed naar andere cellen in het lichaam wordt getransporteerd, waar het wordt gebruikt voor energie. Te hoge concentraties van acetoazijnzuur, B-hydroxybutyraat en aceton leiden tot ketose. Deze aandoening treedt op bij uithongering, diabetes en soms bij een dieet dat bijna volledig uit vet bestaat.

Het is duidelijk dat als toxische lipofiele xenobiotica zich aan vetzuren hechten, ze de energieproductie kunnen stoppen of gedeeltelijk remmen, wat zwakte en/of vermoeidheid veroorzaakt, zoals we hebben gezien bij de meeste chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten. Bovendien

zou een vitamine B-tekort, zoals dat bij de meeste chemisch gevoelige patiënten wordt waargenomen, een soortgelijk effect hebben. Vaak geeft de toediening van 1-2 cc B-complexinjectie de chemisch gevoelige patiënt een boost.

1-3-4-4 neurologische aspecten van homeostase

Wanneer zenuwen betrokken zijn bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten, treedt de wet van zenuwbeschadiging²⁷³ in werking, waardoor de distale zenuw en het eindorgaan overgevoelig worden voor neurotransmitters. Na letsel bij patiënten met chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen worden de zenuwen en organen distaal van de beschadigde zenuw niet rustiger, zoals zou moeten, maar worden ze juist overgevoelig, vooral als ze blijven worden blootgesteld aan chronische schadelijke prikkels.

Dit wordt besproken in het gedeelte over aanpassingen en in hoofdstuk 2. Zie regionale en centrale homeostase.

1-4 Binnenkomst van verontreinigende stoffen en de homeostatische reactie van het lichaam op en het lot van de schadelijke prikkels

1-4-1 Totale milieubelasting

De totale milieubelasting is de sleutel tot het begrijpen van de eerste stap in de dynamiek van homeostase bij personen met chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten. Zie figuur 1.43. Hier wordt informatie verzameld over schadelijke prikkels die mogelijk het lichaam binnenkomen. Als dit gebeurt, moet het lichaam uiteindelijk reageren.

[107]

Niet-specifieke belasting

figuur 1.43 Totale milieubelasting. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

(A) TRI totale verwijdering of andere lozingen, 2003

2003 TRI Totale verwijdering of andere lozingen 4,44 miljard pond

figuur 1.44a (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Het publiek is blootgesteld aan giftige chemicaliën. (Uit Toxic Release Inventory. 2003. Totale verwijdering of andere lozingen, EPA 260-R-05-001 mei 2005.)

[107] De totale milieubelasting door verontreinigende stoffen in lucht, voedsel en water neemt snel toe als gevolg van de bevolkingsgroei, waardoor er meer afval in ons milieu terecht komt. Volgens het monitoringprogramma van de Amerikaanse EPA is er in 2003 (laatste gerapporteerde gegevens) 4,44 miljard pond verontreinigende stoffen in het milieu in de VS terecht gekomen. Deze lozingen vinden natuurlijk jaar na jaar plaats en zullen in de nabije toekomst blijven voortduren. Zie figuur 1.44A tot en met D.

[108-110]

3 pagina's tabellen

TRI On-Site and Off-site Disposal or Other Releases by State, 2003

Figuur 1.44B Inventaris van giftige stoffen. 2003. Verwijdering op locatie en elders of andere lozingen, per staat. EPA 260—R-05-001 mei 2005

Figuur 1.44B

Figuur 1.44C

[111] Daarom wordt het lichaam voortdurend aangevallen door niet alleen duizenden biologische stoffen zoals pollen, schimmels (duizenden), voedingsmiddelen (honderden), bacteriën (duizenden), virussen (duizenden) en parasieten, maar ook door meer dan 80.000 door de mens gemaakte organische en anorganische chemicaliën en fysische verschijnselen zoals hitte, kou, geomagnetische stormen, enz. Ook is er steeds meer door de mens veroorzaakte elektromagnetische straling afkomstig van mobiele telefoons, elektriciteitskabels, televisie, computers, enz.

Milieuwetenschap en meetapparatuur worden nu pas bruikbaar voor bepaalde aspecten van de analyse van milieuverontreiniging. Zie figuren 1.45 A tot en met G. De EPA heeft een reeks meetstations in de VS ontwikkeld, waarmee klinici dagelijks de patiënten en de omgeving kunnen beoordelen op stikstof, stikstofdioxide, kooldioxide, koolmonoxide, zwaveldioxide, ozon, methaangas en fijnstof ($< 2,5 \mu$). Zie fi-

guur 1.45A.

Helaas zijn gegevens voor andere zware metalen zoals Hg en Cd, enz. alleen beschikbaar over periodes van een maand of een jaar. Hetzelfde geldt voor vluchtige organische verontreinigende stoffen. Er is een website voor organische stoffen, www.scorecard.org, die schattingen geeft van organische lucht-emitters en de bedrijven met de hoogste emissies. Zie figuur 1.45B.

Er zijn ook kaarten en gegevens die laten zien waar herbiciden en pesticiden worden gebruikt. Zie figuur 1.45C.

Een voorbeeld van de specifieke en niet-specifieke totale milieubelasting is de gedeeltelijke analyse van de buitenlucht als onderdeel van de totale milieubelasting, zoals weergegeven in figuur 1.45A. Men kan een voorbeeld zien van de totale milieubelasting wanneer de kinetica voor één verontreinigende stof (bijvoorbeeld ozon) overweldigend dominant is. De combinatie van de analyse van de lucht in Dallas, Texas, of een andere stad voor verontreinigende stoffen kan echter een heel ander kinetisch beeld opleveren vanwege de gecombineerde toxiciteit van de zes verontreinigende stoffen. Naast deze zes verontreinigende stoffen zijn er nog duizenden andere verontreinigende stoffen die het onmogelijk maken om de kinetica te bepalen.

Een deel van de totale milieubelasting buitenshuis omvat ook organische verontreinigende stoffen en fijnstof. Een voorbeeld van de omgevingslucht van een stad als Los Angeles versus een schoon gebied als Maverick County, Texas, wordt getoond in figuur 1.45B. Men kan zien dat mensen

die in een schoon gebied wonen een enorme vermindering hebben van de milieubelasting en dus ook van de totale belasting van hun lichaam met organische chemicaliën die hun lichaam moet verwerken, in vergelijking met mensen die in vervuilde gebieden wonen.

De totale milieubelasting wordt nog versterkt door het massale gebruik van pesticiden en herbiciden in de staten Florida, Oregon en de landbouwstaten van het Midwesten. Figuur 1.45C. Schimmels, bacteriën, virussen, terpenen en methaangas vormen het grootste deel van de natuurlijke verontreinigende stoffen op aarde die bijdragen aan de totale milieubelasting.

In het beste geval hebben we nu een gedeeltelijke analyse van wat buitenluchtverontreiniging inhoudt en hoe deze deel uitmaakt van de totale milieubelasting. Zie figuur 1.45D.

Binnenluchtverontreiniging maakt ook deel uit van de totale milieubelasting. Er zijn veel giftige stoffen in de binnenlucht, waaronder pesticiden, aardgas, formaldehyde, enz. Zie figuur 1.45E.

Hier treden complexere kinetische processen op vanwege de uiteenlopende aard van verontreinigende stoffen binnenshuis in combinatie met verontreinigende stoffen buitenshuis. Vergeet niet dat 50% van de verontreinigende stoffen buitenshuis ook binnenshuis aanwezig is. Een voorbeeld hiervan is de binnenkomst van ozon uit de buitenlucht, dat vervolgens wordt gecombineerd met terpenen uit dennenhout (d-limoneen en dennenterpeen) en zo binnenshuis nog giftigere stoffen vormt. Aardgas, olie, pesticiden, formaldehyde

en oplosmiddelen vormen echter het grootste deel van de vervuiling binnenshuis.

Waterverontreinigende stoffen vormen een aanzienlijk deel van de totale milieubelasting, aangezien mensen in vervuild water baden en drinken. Zie figuren 1.45F1 en 1.45F2.

Voedselverontreinigende stoffen vormen een aanzienlijk deel van de totale milieubelasting. Zie figuur 45G.

Waterverontreinigende stoffen komen ook binnen via drinkwater en door opname via de huid, evenals voedselverontreinigende stoffen, waardoor de gecombineerde kinetica van binnenkomende verontreinigende stoffen nog moeilijker te onderscheiden is, vooral zonder het gebruik van milieuregelingsapparatuur en -principes. Een klinisch voorbeeld van deze kinetische variatie is wanneer iemand op een dag met hoge koolmonoxideconcentraties naar buiten gaat en als gevolg van de blootstelling aan verontreinigende stoffen kortademigheid en hoest krijgt. Hij gaat naar binnen, waar zijn symptomen wel verminderen, maar vervolgens krijgt hij hoofdpijn en vermoeidheid als gevolg van de gecombineerde kinetica van de binnenkomende buitenverontreinigende stoffen koolmonoxide en ozon plus de terpenen uit de binnenhuisbouw (d-limoneen en pijnboomterpenen). Vervolgens krijgt hij een enorme honger als gevolg van de gecombineerde blootstelling aan verontreinigende stoffen, waardoor hij verontreinigd water drinkt en verontreinigd (niet-biologisch) voedsel eet. [114]

Door de gecombineerde kinetica van de vier blootstellingsgebieden (binnen- en buitenlucht, voedsel en waterveront-

reinigingen) krijgt hij naast zijn vermoeidheid en hoofdpijn ook buikpijn.

[112]

Metro Dallas omgevingsluchtverontreinigende stoffen 24-uurs maximumwaarden gemeten in PPB's

figuur 1.45a (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Metro Dallas omgevingsluchtverontreinigende stoffen 24-uurs pieken gemeten in PPB's. (Van EHC-Dallas en lokale EPA.

[113]

Milieuverontreinigende stoffen in drie gebieden in de VS

Figuur 1.45B Drie gebieden in de VS met milieuverontreinigende stoffen. Los Angeles is een van de meest vervuilde gebieden van het land. Sedona, Arizona, is vrij van koolwaterstoffen, maar er zijn grote hoeveelheden metalen in de lucht aanwezig. Big Bend, Texas, is een van de minst vervuilde gebieden in de Verenigde Staten. (Uit www.scorecard.org. EHC-Dallas, 2004

[114]

figuur 1.45c (zie kleurenbijlage na pagina 364). Kaarten van pesticiden en herbiciden in de VS. (Uit EPA TRE

[114] Het gewicht – belasting – van al deze door het milieu veroorzaakte verontreinigende stoffen zal, zodra ze het lichaam zijn binnengedrongen, een belasting vormen voor de dynamiek van het homeostatische mechanisme van het lichaam, waardoor soms functies worden gewijzigd en soms

alleen de totale niet-specifieke verontreiniging van het lichaam toeneemt. Deze overmatige belasting maakt het lichaam vatbaar voor uiteindelijk disfunctie van de homeostase. Naarmate de arts de totale lichaamsbelasting van de patiënt evalueert en vermindert, heeft hij/zij een grotere kans om een goede gezondheidstoestand te bereiken.

Niet alleen de gecombineerde cumulatieve dosis van al deze verontreinigende stoffen is van cruciaal belang, maar ook de hormetische eigenschappen van schadelijke prikkels zijn uiterst belangrijk. Deze effecten op de homeostase zijn afhankelijk van de veelvoudigheid en chroniciteit van de blootstelling aan de betrokken stoffen, de kinetica van de stof(fen) (halfwaardetijd, toxiciteit, virulentie), het tijdstip van meting van de stof(fen) in het lichaam en de plaats waar de stof(fen) worden afgezet (eindorgaanreactie).

[115]

Organochloor pesticiden (PPM) Ishikawa

figuur 1.45d Sural zenuwen bij de ziekte van Behcet — histopathologische, elektronenmicroscopische en röntgenmicroanalytische studies. (Uit Ishikawa, S. et al., Milieuverontreinigende stoffen in het bloed bij de ziekte van Behcet – organochloorpesticiden en PCB's, Onderzoek naar etiologie, behandeling en preventie van de ziekte van Behcet, Onderzoekscommissie voor de ziekte van Behcet, Ministerie van Welzijn, Japan, 156–60, 1973.)

Bronnen van luchtverontreiniging binnenshuis

figuur 1.45e Bronnen van luchtverontreiniging binnenshuis. (Aangepast uit Rea, W.J., Chemische gevoeligheid, deel II. Bronnen van totale lichaamsbelasting, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1994.)

[116

F1 *Potentiële gebieden met waterverontreiniging*

Figuur van landschap

Chloor in water = tabel

Plastic componenten die uit de verpakking in vloeistoffen terechtkomen versus glazen verpakkingen

Verontreiniging door verpakkingen = tabel

figuur 1.45f1 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Verontreinigende stoffen in water. (National Geographic, “Hazardous Waste,” maart 1985; uit EHC-Dallas, 2002; Laseter, J.L., Plastic versus Glass Containers. Persoonlijke communicatie.)

[117

(F2) Bloedtest op vluchtige organische chemicaliën = tabel

figuur 1.45F2 Screeningstest op vluchtige organische stoffen (VOST) voor geselecteerde EHC-Dallas bronwatermonsters: glazen versus plastic verpakkingen. (Aangepast uit Laseter, J.L., AccuChem Lab, persoonlijke communicatie, 1985.)

[117] tekstvervolg

Een voorbeeld dat Hatthakit^{Q274} geeft, is de intraveneuze toediening van piperine. De gemiddelde arteriële bloeddruk daalt met 10-30 mm Hg, gevolgd door een stijging tot boven de normale bloeddruk van 50-60 mm Hg, waarna de bloeddruk binnen enkele minuten weer normaal wordt. In deze korte tijd is geen significante uitscheiding van piperine mogelijk. Op deze tijdschaal kan echter wel sequestratie door

bindende eiwitten optreden, wat ook gebeurt. Het geneesmiddel fluoxetine veroorzaakt deze effecten niet. In tegenstelling tot de interactie van de neutraliserende stoffen van het lichaam met fluoxetine, treedt er dus ondanks de aanwezigheid van de chemische stof (hoewel niet direct op de plaats van werking) overcompensatie op als reactie op piperine in het organisme. Hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt piperine ontspanning van de gladde spieren met als gevolg vasodilatatie, waarop homeostatische overcompensatie optreedt door het vrijkomen van renine in de nieren, of sympathische vasoconstrictie, of beide.^{Q275} Het is duidelijk dat de twee mechanismen in de homeostase met elkaar gekoppeld zijn en als zodanig verwant zijn, maar de mechanismen zijn verschillend en geen van beide houdt verband met de kinetika van de veroorzakende stof.

De bijdrage van Calebrese en Baldwin^{Q276,277} bestond uit het uitvoeren van de enorme taak om de literatuur te evalueren op bewijs van hormetische effecten aan de hand van vooraf gedefinieerde criteria. Zonder deze eenduidige documentatie van de wijdverbreide aanwezigheid van hormetische eigenschappen zou het moeilijk zijn geweest om te beweren dat hormetische stoffen in het algemeen gebaseerd zijn op de twee fundamentele biologische principes van homeostase en optimalisatie van functies.

Een interactie van een exogene stof, waaronder voedingsstoffen, water, voedsel, geneesmiddelen en andere chemische stoffen, maar ook warmte, kou en lichamelijk letsel, zal een homeostatische reactie op gang brengen die gericht is op het verstoren van het dynamische evenwicht. Dynamische

sche homeostase is gebaseerd op talrijke feedbackloops en berust volledig op de eenvoudige principes van stimulatie of directe versus indirecte remming. Indirecte stimulatie is het gevolg van het opheffen van een remmend signaal. Indirecte remming wordt veroorzaakt door het beëindigen van een stimulerend signaal. Signalen en hun tijdsverloop worden geregeld door de kinetika van hun signaalstoffen of door de dynamica van hun effecten, afhankelijk van wat hun snelheidsbepalende proces is.

[118]

(G) *De dode zone in de Golf van Mexico*

Reconstructie van een 180 jaar durende registratie van natuurlijke en door de mens veroorzaakte hypoxie uit de sedimenten van het continentaal plat van Louisiana Science Daily

figuur 1.45g (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Toxines in voedingsmiddelen. (Uit Pangborn, J.B. en Smith, B., *On Man and His Environment in Health and Disease*, gepresenteerd tijdens het 13e jaarlijkse Int. Symp., Dallas, 23 februari 1995.)

[118] vervolg tekst Hoe uitgebreid de kinetika van de chemische stof ook wordt bestudeerd, het effect ervan kan niet worden begrepen als de dynamische halfwaardetijd langer is dan de kinetische halfwaardetijd en vice versa. De halfwaardetijd van het DNA-adduct van 2-aceto-aminofluoreen (2AAF) ongeveer 67 dagen, terwijl de kinetische halfwaardetijd in de orde van uren ligt.^{Q278} Daarom zal onregelmatige blootstelling om de 14 dagen leiden tot accumulatie van DNA-schade tot een stabiele toestand, ook al zal de interne

blootstelling aan 2AAF nooit in een stabiele toestand zijn (grote dynamische AUC maar kleine kinetische AUC-oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve).

In het geval van totale milieubelasting kunnen we door het bestuderen van het letselproces een deel van de dynamiek van het effect begrijpen. Het herstel van letsel verloopt echter bijna altijd langzamer dan het letselproces zelf en daarom is het belangrijk om de details van de homeostase te begrijpen. Daarom zal de kinetika van de gecombineerde specifieke en totale niet-specifieke milieubelasting bepalend zijn voor de dynamiek van het effect, zoals in het geval van 2AAF. Het bestuderen van de vele effecten van dioxines op de homeostase helpt ons bijvoorbeeld niet om de algehele dynamische effecten van blootstelling aan dioxines te begrijpen, omdat elk effect wordt bepaald door de lange kinetische halfwaardetijd van de verbindingen.

Beide aspecten, de hoeveelheid of het gewicht van alle stoffen (totale lichaamsbelasting) en de kwaliteit, d.w.z. de virulentie of toxiciteit van de specifieke prikkel (specifieke lichaamsbelasting en totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen), moeten worden geëvalueerd bij elke patiënt met duidelijke homeostatische stoornissen.

Natuurlijk voorkomende toxines in voedsel

Endogene Endogene Door de mens geïnduceerde toxines

Drie tabellen

figuur 1.45h (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Toxines in voedingsmiddelen.

1-4-2 Totale lichaamsbelasting

De totale lichaamsbelasting is de som van alle verontreinigende stoffen in lucht, voedsel en water, inclusief andere schadelijke prikkels die het lichaam opneemt via de inname van lucht, voedsel en water.^{Q279} Deze omvatten bacteriën, virussen, schimmels, voedsel, chemicaliën en fysische fenomenen, zoals hitte, koude en EMV.^{Q280} Het is duidelijk dat als de niet-specifieke totale lichaamsbelasting in het algemeen wordt overschreden (door jarenlang werken in een raffinaderij, wonen in de stad, werken in een giftig kantoorgebouw, enz.), of zelfs specifiek (zoals bacteriën in een wond, een persoon die met pesticiden is besproeid, een slachtoffer van een chemische explosie), het homeostatische mechanisme wordt geactiveerd. [120] Als de totale lichaamsbelasting te hoog is, maar niet hoog genoeg om onmiddellijk de dood te veroorzaken, zal er een energie- en/of voedingsbehoefte ontstaan en uiteindelijk een uitputting van beide, wat leidt tot een veranderde fysiologie en functie. Deze uitputting is het gevolg van de behoefte aan overmatige metabolische aanpassing en overmatige functie om de geactiveerde effecten te neutraliseren. Bij chronische blootstelling zal deze uitputting leiden tot een vertraagd herstel van het beschadigde weefsel of tot dyshomeostase met secundaire dyshomeostatische weefselveranderingen en desinformatie, die vervolgens door het hele systeem wordt verspreid. Hoe gemakkelijker de trigger bij elke belediging, hoe groter de neerwaartse spiraal naar een vaste autonome ziekte, zoals astma, gastritis, tromboflebitis, hartritmestoornissen, totdat er eindor-

gaanfalen optreedt.

Bij het evalueren van het potentiële effect van de niet-specifieke totale milieubelasting op de homeostatische functie is het tot op zekere hoogte irrelevant of de schadelijke prikkels chemisch, mechanisch, thermisch, bacterieel, viraal, parasitair enz. zijn. Bij het bestuderen van chronische lichaamsdisfuncties lijkt het kwantitatieve aspect van de prikkel (het gewicht van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen) veel belangrijker te zijn voor het triggeren van reacties dan de kwaliteit ervan. Beide zijn echter belangrijk. Een voorbeeld van de effecten van de niet-specifieke omgevingsbelasting doet zich voor wanneer iemand in de stad geen rood vlees, met name rundvlees, kan eten. Zijn niet-specifieke totale lichaamsbelasting is hoog door een geconcentreerde belasting van verontreinigende stoffen. Hij kan griepachtige symptomen, duizeligheid en gewrichtspijn krijgen door het eten van rundvlees. Wanneer hij echter naar de kust gaat, waar zijn totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen is verminderd dankzij de betere luchtkwaliteit, verdwijnen zijn symptomen en tekenen en heeft hij geen reacties meer op het eten van rundvlees. In dit geval is de totale milieubelasting van groot belang voor het behoud van de gezondheid.

Hetzelfde principe zien we bij patiënten met terugkerende infecties. Wanneer de totale milieubelasting en lichaamsbelasting afneemt, verdwijnen de infecties. Wanneer de belasting toeneemt, is de kans groot dat er een infectie ontstaat.

De kwaliteit of het type prikkel en de kinetica en hormetische effecten ervan zijn echter ook van belang, omdat be-

paalde specifieke stoffen giftiger of virulenter zijn dan andere, waardoor een toename van een specifiek belastende effect (het grootste deel van de geneeskunde is aan dit feit gewijd) en een niet-specifiek totaal belastend effect ontstaat. Zo is het organochloorhoudende pesticide heptachlore epoxide veel giftiger dan ethanol, hoewel beide bij de juiste belasting en omstandigheden een dyshomeostatische reactie kunnen veroorzaken. Een ander voorbeeld is *Staphylococcus aureus*, dat een ernstigere weefselreactie en ziekteproces kan veroorzaken dan *Staphylococcus epidermidis*, maar ook hier kan een overmatige belasting van het laatste (hoewel zeer ongebruikelijk) ziekte veroorzaken (bijvoorbeeld overgevoeligheid die chronische terugkerende sinusitis veroorzaakt).

1-4-3 Lokale receptoren

1-4-3-1 Lokale homeostatische reacties en informatie-ontvangst

De vroege dynamische reactie van de homeostase wordt in eerste instantie op efficiënte wijze lokaal uitgevoerd via de receptoren van het lichaam, met name via de CTM en de perifere sensorische en autonome zenuwen, die de binnenkomende informatie waarnemen en doorgeven via een uitgebreid, onderling verbonden communicatiesysteem van het lichaam. De receptoren bevinden zich in eerste instantie in de huid en slijmvliezen en in de CTM, die meerdere subsystemen in gang zetten die zijn afgestemd op een lokale reactie (d.w.z. CTM-veranderingen, cellulaire afweermechanismen, enz.) en alle pogingen van de fysiologie van het li-

chaam om de schadelijke prikkels in te dammen en te blijven lokaliseren, versterken. Als de prikkels chronisch zijn en dus meestal multifactorieel, kunnen de binnenkomende impulsen zich buiten het lokale gebied verspreiden. Wanneer een schadelijke prikkel niet lokaal wordt ingeperkt, worden de effecten gevolgd door pogingen tot regionale of segmentale inperking, vaak beperkt door fasciale grenzen en spinale reflexen. In sommige gevallen is de reactie van het lichaam het gevolg van overmatige prikkels, waarbij de afweerfysiologie voor het overleven integratieve aanpassingen en reacties moet activeren die worden gecontroleerd door het centrale homeostatische mechanisme. Zie figuur 1.46. Lokale reacties zijn echter van het grootste belang, omdat dit het gebied is waar de schadelijke prikkels binnenkomen. Op dit punt van binnenkomst doet het lichaam massale pogingen om de schadelijke prikkels te neutraliseren met het oog op het behoud van een energie-efficiënte functie.

[121]

Receptoren die naar specifieke delen van de hersenen gaan

figuur 1.46 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Receptoren naar de hersenen. De meeste receptoren hebben bindweefselmatrix als onderdeel van hun anatomie. (Uit EHC-Dallas.)

Homeostase - lokale subeenheden naar regionale eenheden naar het geïntegreerde centrale mechanisme

figuur 1.47 Het begin van het homeostatische mechanisme. (Uit EHC-Dallas.)

[121] Andere receptoren naast die van het CTM en de sensorische en autonome zenuwen zijn de epitheliale receptoren en die van de slijmvliezen, de ogen, de neus en de oren. Deze receptoren geven de verkregen informatie rechtstreeks via speciale neurofilamenten door aan de specifieke aangewezen gebieden in het zenuwstelsel, met name de hersenen, waar de rest van hun informatie centraal wordt geïntegreerd. Deze speciale epitheliale receptoren omvatten de somatosensorische, mechanische (rek, druk), nociceptieve (pijn), chemoreceptoren, thermoreceptoren en elektromagnetische receptoren, die rechtstreeks verbonden zijn met specifieke gebieden van de hersenen die een specifieke functie hebben.

De reactie van deze receptoren wordt vervolgens geïntegreerd in het centrale homeostatische mechanisme in de hersenen. Zie figuur 1.47.

Lokale reacties (d.w.z. van een insectenbeet of naaldprik die lokale pijn en oedeem veroorzaakt en/of pollenoverbelasting die oedeem en rhinorroe veroorzaakt) worden bepaald door de omvang van het letsel (de kinetica van de binnenkomende stof die stimulerend of remmend werkt, de halfwaardetijd), door de integriteit van het betrokken weefsel waar de schadelijke prikkels binnenkomen, en door de voedingstoestand van het weefsel.

[122] De functionele eenheid (receptor) die omgevingsinformatie (positief of negatief) ontvangt en verzamelt, informatie over het binnendringen van prikkels doorgeeft en de regulering van de dynamiek van de homeostase coördineert, met inbegrip van de afweersystemen zowel lokaal als in het hele lichaam, is volgens Pishinger³ en Heine⁴ het GRS. Dit

ontvangstproces vindt gewoonlijk plaats in de CTM, de huid en de slijmvliezen.

Receptoren maken deel uit van het GRS en moeten als eerste in aanmerking worden genomen bij het overwegen van de binnenkomst van schadelijke prikkels. Hoewel veel mensen in de medische wereld verschillende meningen hebben, zijn de meesten het erover eens dat receptoren eiwitten of eiwit-suikers (PG's, GAG's) zijn die in wisselwerking staan met extracellulaire fysiologische signalen en deze omzetten in extracellulaire en intracellulaire reacties. Receptoren kunnen alle functionele macromoleculaire componenten van een organisme zijn waaraan een schadelijke prikkel zich bindt. Deze binding vindt plaats met toxische en niet-toxische chemicaliën, bacteriën, virussen, parasieten en geneesmiddelen in de ECM of cellen. De omgevingsreceptoren komen vooral voor in de ECM en in de cellen die deze bevat (leukocyten (PMN), lymfocyten, mestcellen, fibrocyten en macrofagen). Het belangrijkste concept is dat een receptor een signaal ontvangt en dit doorgeeft aan een effectormechanisme.

De eigenschappen van de huid, het slijmvlies en de CTM die deze tot een goede receptor maken, zijn dat het een open systeem is dat reageert op elke externe of interne prikkel. De CTM-receptor bestaat uit een geloplossing omgeven door PG/GAG of eiwitten en suikers. De gel van de matrix reageert op de omgeving omdat deze kan uitzetten, krimpen en veranderingen kan reguleren, niet alleen van het weer, maar ook van schadelijke prikkels. Daarom treedt er een veereffect op zodra de CTM de schadelijke prikkels ont-

vangt. Bovendien is de matrix voornamelijk opgebouwd uit suiker, waardoor deze structureel divers is. Deze diversiteit zorgt voor moleculaire instabiliteit, die in spontane flux is. Deze flux veroorzaakt frequente elektrische veranderingen in de matrix, waardoor deze labiel is. Daardoor worden schadelijke prikkels gemakkelijk gedetecteerd en zijn de reacties niet-lineair vanwege de spontane veranderingen. Receptoren kunnen de lokale temperatuur veranderen door de absorptie van vrije radicalen, die warmte genereren.

Receptoren kunnen zijn: (a) enzymen, die zich meestal één keer over het celmembraan uitstrekken als reactie op de binding van een ligand en meestal de fosforylatie van intracellulaire eiwitten (bijv. de tyrosine-residuen, soms serine- of threonine-residuen) verhogen of de vitale regulerende componenten fosforyleren. Ook kunnen (b) receptoren geactiveerde ligand-transmembraan-ionkanalen zijn; (c) transducers van het G-eiwit, die vaak promiscue kunnen koppelen met verschillende G-eiwitten die op hun beurt niet bijzonder trouw zijn aan één enkele receptor. Het eindresultaat wordt beïnvloed door het G-eiwit dat een van de verschillende routes stimuleert. Enkele voorbeelden zijn de activering van adenylcyclasen, fosfolipasen of zelfs ionkanalen (die bepaalde ionen de cellen binnenlaten of laten ontsnappen), wat bij een volgende soortgelijke prikkel tot uiteenlopende klinische reacties zou leiden. Met andere woorden, de afzonderlijke blootstellingen zouden niet-lineaire sequenties opleveren. Deze promiscuïteit van de reactie op een omgevingsstimulus zou verantwoordelijk zijn voor verschillende waarnemings- en aanpassingsreacties. G-proteïne-gekoppelde re-

ceptoren zijn belangrijk voor de activiteit van de meeste peptiden, zoals hormonen en/of eicosanoïden biogene amines (bijv. catecholamines). Zie tabel 1.10.^{Q281}

Ook (d) receptoren in de cel (transcriptiefactor) die eenmaal aan een ligand zijn gebonden, verhogen of verlagen de DNA-transcriptie door zich aan DNA te binden of door de effecten van histamine te moduleren.

Zodra we receptoren in detail gaan bekijken, en vooral hoe ze reageren wanneer ze worden blootgesteld aan verschillende liganden die zich aan hen binden, beginnen er dingen te gebeuren. Blootstelling van receptoren aan verschillende moleculen, afzonderlijk of in combinatie, kan leiden tot een breed scala aan effectorreacties waardoor het lichaam zich kan aanpassen en de schadelijke prikkels kan neutraliseren. Blootstelling van de receptor aan de endogene liganden die normaal in het lichaam voorkomen, leidt stevast tot een agonistische reactie: het normale ‘positieve’ effect van de endogene ligand wordt gerepliceerd.^{Q281} In feite kan het lichaam vaak stoffen identificeren die normaal niet in het lichaam voorkomen en die een specifiek effect hebben op een bepaalde receptor dan de normale ligand, een grotere affiniteit voor een bepaalde receptor of zelfs een groter biologisch effect (grotere intrinsieke activiteit).

[123] Het is meestal mogelijk om specifieke antagonist te identificeren die het effect van agonisten tegengaan. Een dergelijke antagonisme is gewoonlijk omkeerbaar door de concentratie van de agonist te verhogen (competitief antagonisme), maar soms wordt een antagonist gevonden die de receptor blokkeert door zich op een andere plaats te binden,

wat niet kan worden overwonnen door de concentratie van de agonist te verhogen. Dit laatste is niet-competitief antagonisme.^{Q281}

[123]

tabel 1.10

soorten receptoren

Een partiële agonist bevindt zich ergens tussen beide receptoren in.²⁸¹ Bij afwezigheid van een agonist kan de partiële agonist de receptor zeer goed stimuleren. Als echter een van deze partiële agonisten wordt toegevoegd aan een preparaat waarin de receptor al is blootgesteld aan een behoorlijke concentratie van een volledige agonist, zal de partiële agonist zich op de receptor nestelen en interfereren, waardoor de agonistische activiteit afneemt. Net als bij een antagonist wordt dit effect omgekeerd door de concentratie van de agonist te verhogen. De effecten van de volledige en gedeeltelijke agonist zijn subadditief.

Nog vreemder is de inverse agonist.^{Q281} Het is moeilijk, maar niet onmogelijk om uit te leggen hoe dit werkt. Als men een preparaat neemt en een agonist toevoegt, ziet men een bepaald effect. Voeg in plaats daarvan een inverse agonist toe en men ziet het tegenovergestelde effect. Benzodiazepinen zoals diazepam veroorzaken bijvoorbeeld sedatie en slaperigheid door hun agonistische effecten op de GABA_A-receptor, terwijl inverse agonisten op deze receptor hyperexcitabiliteit en zelfs epileptische aanvallen veroorza-

ken. Blijkbaar heeft de chemische stof door zijn hormese-effect de reactie in de receptor bepaald. Veel milieugevoelige patiënten klagen over het tegenovergestelde effect van een medicijn wanneer ze het innemen. Vaak worden ze juist onrustig wanneer ze hopen dat een medicijn hen kalmeert.

Receptorkenmerken zijn de volgende: (1) de ligandbindingsplaats moet verzadigbaar zijn en de helft van deze maximale verzadiging moet zich voordoen bij een concentratie die vergelijkbaar is met de fysiologische concentratie van de ligand; (2) specifieke binding van de fysiologische ligand is wenselijk, hoewel structureel vergelijkbare liganden ook kunnen binden en het ‘verkeerde’ stereo-isomeer niet met een vergelijkbare affiniteit mag binden, d.w.z. dat deze binding van vergelijkbare liganden ernstige of subtiële lichaamsdisfuncties kan veroorzaken omdat er in het milieu zoveel chemische stoffen met vergelijkbare structuren voorkomen; (3) het organisme moet de bindingsplaats voor de ligand bevatten.^{Q281}

Receptorexpressie is meestal dynamisch. Chronische stimulatie van receptoren leidt vaak tot een afname van het aantal receptoren, terwijl onderstimulatie een toename van het aantal receptoren veroorzaakt. Er zijn veel praktische voorbeelden van dit proces, bijvoorbeeld langdurige stimulatie van bèta-1- en bèta-2-receptoren leidt tot een afname van hun aantal (met ingrijpende gevolgen voor astmapatiënten en mensen met hartfalen), terwijl denervatie van sommige structuren kan leiden tot opregulatie en modificatie van receptoren tot een punt waarop zelfs milde prikkels aanzienlijke reacties veroorzaken (bijvoorbeeld bij achalasie en ook

bij ruggenmergletsel). [124] Dergelijke veranderingen zijn niet noodzakelijkerwijs alleen veranderingen in het aantal receptortypen, maar ook de activiteiten van receptoren kunnen veranderen. Over- of onderstimulatie van één receptor kan ook ingrijpende gevolgen hebben voor andere receptoren (zogenaamde heterologe desensibilisatie). Receptoren worden niet alleen op de meeste cellen aangetroffen, maar ook (in overgrote meerderheid) in de CTM. Men kan zich voorstellen dat de totale belasting van het lichaam en de specifieke belasting van het lichaam niet alleen de receptie-perceptie veranderen, maar ook leiden tot niet-lineaire reacties. Dit fenomeen van chronische schadelijke prikkels die receptoren onderdrukken of versterken, zou ook verklaren waarom de tijd in de omgevingsgecontroleerde eenheid (ECU) met een verminderde totale omgevingsbelasting het aantal en de activiteit van receptoren zou verhogen, waardoor de patiënthypersensitief totdat er een evenwicht ontstaat. Homeostase van de receptoren en hun functie onder stimulatie zal het aantal en de functie van receptoren verhogen, wat resulteert in tijdelijke hypersensitiviteit. Beide situaties worden waargenomen bij gedeeltelijk behandelde patiënten met chemische gevoeligheid en/of chronische degeneratieve aandoeningen die tijdelijk overgevoelig worden voor meerdere perifere omgevingsprikkels.

Het belangrijke feit over de receptoren van de ECM perifere sensorische en autonome zenuwen is dat de matrix de gehele extracellulaire ruimte van het lichaam doordringt, die elke cel omgeeft. Deze receptoren van de extracellulaire matrix reageren universeel, maar niet uniform op elke externe of

interne verstoring door schadelijke prikkels. Dit weefsel heeft dus een speciale plaats in het ontvangen van binnenkomende externe informatie en het reguleren van de lokale homeostase.

1-4-3-2 Matrixreceptor

Het gehele gebied van fysiologische activiteit voor de dynamiek van de homeostase begint binnen het biologische terrein van de ECM en de extracellulaire vloeistof (ECF), die volgens Pischinger en Heine³ de centra van het ERS van het lichaam zijn. De driedimensionale architectuur van de CTM, in tegenstelling tot de lineaire architectuur, kan de genetische expressie beïnvloeden en zelfs veranderen.^{Q4,136}

Zelfs de cutane receptoren zullen door de CTM heen gaan of erdoor worden beïnvloed. De ontvangst, verzameling, integratie en distributie van informatie voor de regulering van de dynamiek van de homeostase vinden dus plaats in de GRS, of deze nu lokaal, regionaal of centraal is. De CTM-componenten, waaronder PG/GAG's, collageen, elastine, fibronectine, laminine, integrine, enz., verbinden zich met de glycocalyx (de membraanachtige suikerfilm) in de interfase van het celoppervlak. De glycocalyx maakt communicatie tussen de cel en de CTM mogelijk. Zie figuur 1.48.

Zo worden de externe omgevingsreceptoren en de suikers van de ECM ingebed in de lipiden en eiwitten van het celmembraan, waar ze glycolipiden en glycoproteïnen worden en een extra individuele oppervlaktefilm vormen. Deze film bevat alle celmembraanreceptoren, celadhesiemoleculen (CAM's, integrines, adhesie, selectine), bloedgroepstoffen

en histocompatibiliteitsantigenen.

De componenten van de glycocalyx staan in wisselwerking met de depolarisatie van spieren en zenuwen en de secundaire boodschappers aan de binnenkant van het membraan van de cellen van andere organen. Secundaire boodschappers (cAMP, cGMP, inositol fosfaat [allemaal met monosacchariden]) en het cytoskelet zijn essentiële componenten van de intracellulaire informatielijn, waarin gegevensimpulsen met informatie snel van de CTM naar de cel en vice versa kunnen worden geleid.^{Q78} Vervolgens vinden er lokaal, regionaal en centraal dynamische homeostatische aanpassingsreacties plaats. Elk facet wordt afzonderlijk besproken. Zie figuur 1.49.

Naast huid- en slijmvliesreceptoren, waaronder de oren en ogen, concentreert het lokale primaire communicatienetwerk van de ECM zich rond de fibroblasten, macrofagen en mestcellen, evenals de perifere sensorische en autonome zenuwen. Het primaire receptor- en communicatienetwerk maakt ook deel uit van het losse areolaire weefsel dat deel uitmaakt van het lokale bindweefsel, dat wordt geproduceerd door de fibroblasten en bestaat uit collageenvezels, PG's en losse GAG's, samen met het water dat door deze stoffen wordt geordend. Anatomisch gezien vormt dit netwerk (fibroblasten en PG/GAG's) de helft van het bindweefsel van het lichaam, terwijl de andere helft voornamelijk uit collageen bestaat. Fibroblasten, macrofagen en PG/GAG's reageren op elektromagnetische signalen die afkomstig zijn van druk, chemicaliën, bacteriën, virussen, enz. (Figuur 1.50).

[125]

Grondreguleringsysteem

figuur 1.48 Grondreguleringsysteem — Cel-bindweefsel — Omgevingssysteem. Let op de autonome zenuw die rond het uiteinde van het bloedvat is gewikkeld. Dit anatomische feit is cruciaal voor het begrip van de neurologische betrokkenheid bij de dynamiek van homeostase, evenals bij neurale therapie, acupunctuur en specifieke intradermale provocatie-neutralisatietherapie. (Aangepast uit Dosch, P., *Manual of Neural Therapy: According to Huneke (Regulating Therapy with Local Anesthetics)*, 11e (herziene) editie, eerste Engelse editie, Karl F. Haug Publishers, Heidelberg, 112.)

[125] PG/GAG's hebben een elektronegatieve lading die wordt geproduceerd door sulfaten, aminozuren en sialzuur (neuraminezuur), die bij stimulatie impulsen uitzenden die een dynamisch harmonisch resonantiecommunicatienetwerk vormen, zowel lokaal als door het hele lichaam, zoals weergegeven in het gedeelte over communicatie.

Mestcellen vormen ook de cellen van de matrix en zijn geïntegreerd met de macrofaag- en fibroblastfuncties. Andere cellen in het lokale gebied zijn, naast de fibroblasten, vaste weefselmacrofagen, mestcellen en vrij bewegende macrofagen. Al deze cellen communiceren via groeifactoren en cytokines met de fibroblasten, andere PG/GAG's, collageen en specifieke immuuncellen zoals de lymfocyten. Deze zijn in dit hoofdstuk uitvoerig besproken. De macrofagen en fibroblasten moeten in een dynamisch evenwicht met elkaar zijn om de ordelijke dynamiek van de homeostase te verkrijgen en te handhaven, en zo de gezondheid te behouden.

[125]

Grondreguleringssysteem

figuur 1.49 Matrix-cel-receptie die in het algemene communicatiesysteem wordt ingevoerd. (Uit EHC-Dallas, 2002.

[127]

Lokale cellulaire samenstelling van de extracellulaire matrix homeodynamisch evenwicht tussen de fibroblasten, mestcellen en macrofagen

figuur 1.50 Samenstelling van de extracellulaire matrix, homeodynamisch evenwicht tussen de fibroblasten en de macrofagen, proteoglycanen (PG), glucoseaminoglycanen (GAG's) en collageen. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

De PG/GAG's ordenen het water om geheugen^{Q282} en elektromagnetische coherentie^{Q282} mogelijk te maken voor een goede depolarisatie^{Q282} en repolarisatie.^{Q282} Dit depolarisatie- en repolarisatieproces ontvangt informatie van binnenkomende prikkels uit de omgeving. Na perceptie door de receptoren verspreiden PG/GAG's de binnenkomende informatie lokaal tussen de matrix, de macrofagen, mestcellen en andere fibroblasten in het hele lichaam. Deze receptoren ontvangen wederzijdse (feedback)^{Q283} informatie (over hoe te reageren en zich aan te passen aan de binnenkomende stimulus) voor het homeostatische aanpassingsproces. Deze informatie is afkomstig van de lokale omringende CTM en de lokale cellulaire reacties. Als er geen ingreep plaatsvindt om de verwonding te behandelen, volgt een versterking van

de reacties via de regionale reflexen van het autonome zenuwstelsel en via het geïntegreerde centrale homeostatische mechanisme in de hersenen en de niet-aangetaste delen van het lichaam. Wanneer de PG/GAG's worden geactiveerd, zenden ze coherente impulsen uit door middel van snelle depolarisatie, die informatie lokaal en indien nodig door het hele lichaam doorgeven.^{Q284} Zie figuur 1.51.

Coherente impulsen die worden geactiveerd door schadelijke prikkels worden lokaal aangestuurd voor de responsfase. Als de totale lokale verontreinigingsbelasting de capaciteit van het lokale homeostatische aanpassings- en afweermecanisme overschrijdt, verspreiden de coherente impulsen zich regionaal en uiteindelijk naar het centrale homeostatische mechanisme in de hersenen.

[128]

Lokale coherente impulsen die zich regionaal en centraal kunnen verspreiden

figuur 1.51 Afname van de verontreinigende overbelasting door vermijding, vasten en een roterend dieet. Proteoglycanen behouden hun ladingstabiliteit en voorkomen weefsel- en informatieveranderingen. (Aangepast uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume IV. Tools of Diagnosis and Methods of Treatment, 2044, CRC Press, Lewis Publishers, 1997. Met toestemming.)

Collageen, dat de andere 50% van het bindweefsel vormt, wordt ook door de fibroblasten geproduceerd, maar in een langzamer tempo dan de PG/GAG's. Collageen is een structureel eiwit en maakt deel uit van het communicatiesysteem.

[128] Nadat het de fibroblast heeft verlaten, vormt het colla-

geenmolecuul fibrillen en fibrillenbundels, die samen met de PG/GAG's deel gaan uitmaken van de lokale CTM. Zo fungeren ze als ondersteunende structuur van de lokale matrix en worden ze ook herstelweefsel na ernstige weefselbeschadiging. Elasticiteit wordt geproduceerd door de onderlinge verwevenheid van de collageenfibrillen met de PG/GAG's, waardoor matrixvorming wordt tegengegaan en het matrixvolume behouden blijft, evenals de inbrenging van elastine. Deze verbindingen vormen samen met het water of IF het grootste deel van de lokale grondsubstantie. Zodra de informatie over het binnendringen van schadelijke prikkels wordt waargenomen door de receptor, wordt collageen betrokken bij het communicatieproces om uiteindelijk het weefselherstelmechanisme in gang te zetten als er voldoende weefselschade is opgetreden. Deze binnenkomende informatie heeft betrekking op het modelleren en hermodelleren van weefsel, het vormen van littekens, celhechting en -differentiatie, chemotactische stoffen, antigenen en als integrale componenten in centrale pathologische processen.

1-4-4 Aanpassingsreacties

1-4-4-1 Lokale cel- en matrixreacties voor de aanpassingsreactie

Het aanpassingsmechanisme is een proces dat wordt aangestuurd door het communicatiesysteem, waarbij het lichaam de binnenkomst van schadelijke prikkels compenseert door een reeks lokale matrix- en cellulaire microveranderingen.

Meestal vindt vroege aanpassing dagelijks plaats zonder ontsteking en littekenvorming. Dit proces kan zeer breed of zeer beperkt zijn, maar verloopt vrijwel automatisch. Een voorbijgaande tachycardie of bradycardie is een klinisch voorbeeld van een aanpassingsreactie. Aanpassingen kunnen het gevolg zijn van vroege afweerparameters (bijv. overmatige dorst, warmtebehoud, enz.) of slechts lokale kleine fysiologische afwijkingen (bijv. tijdelijke toename van de ademhaling, zweten, enz.).

De meeste aanpassingen vallen binnen het fysiologische bereik. Aanpassingen kunnen optreden in de fysiologie, d.w.z. onder meer verandering van de pH, toename van Ca^{++} en afname van Mg^{++} , en toename van het metabolisme, meervoudige passages van toxische stoffen door de lever en de longen, toename van de ontgiftingssnelheid (bijv. versnelling van conjugatiemechanismen), veranderingen in het autonome zenuwstelsel, versterking van het immuunsysteem, veranderingen in receptoren, productie en afgifte van meer macrofagen, enz.

[129] Lokale reacties en microaanpassingen worden geregeld door pH-veranderingen, elektrolytenflux (vooral natrium, kalium, calcium, magnesium, lithium), elektrische veranderingen, redoxreacties en de instroom van fibrocyten-macrofagen en leukocyten met afgifte van mediators en groeifactoren, evenals de kinetika van de prikkel. Als de prikkel chronisch is en de lokale reactie niet kan worden opgevangen, treedt regionalisatie op (d.w.z. het ontstaan van blindedarmonsteking of krampen in de kuitspieren).

De dynamiek van de lokale homeostase wordt ook sterk be-

invloed door de voedingsstatus. De hoeveelheid aanwezige voedingsstoffen beïnvloedt de snelle automatische reactie om de plotselinge toestroom van schadelijke prikkels te neutraliseren en de fysiologie van het lichaam aan te passen om een soepele werking te blijven garanderen. Als de voeding tekortschiet, kan de automatische reactie ontoereikend zijn en zal het lichaam niet goed functioneren. Daardoor zullen de effecten van schadelijke prikkels zich door het hele systeem verspreiden en omstandigheden creëren voor chronische ziekten.

Om de dynamiek van de normale lokale homeostase te begrijpen en zo ziekten te voorkomen, moet men het pad van schadelijke prikkels uit de omgeving (in de lucht, het voedsel en het water) kunnen volgen tot het punt waar ze het lichaam binnenkomen. Dit wordt gevolgd door de waarneming van een vreemde aanwezigheid door het ERS in de oppervlaktegebieden en door het CTM. De reeks gebeurtenissen die volgt op het binnendringen van schadelijke prikkels resulteert in fysiologische micro-aanpassingen (d.w.z. pH-daling door splitsing van sulfaat, acetaat, enz.), het vrijkomen van macrofagen uit het omliggende weefsel door de toename van Ca^+ en de afname van Mg, de activering van antipolluente enzymen (superoxide dismutase, catalase glutathion, peroxidase-inductie), een toename van de microcirculatie en een verbetering van de zuurstofopname, enz. Deze fysiologische aanpassingen neutraliseren de prikkel en corrigeren de veranderingen die deze teweegbrengt, waardoor de normale dynamiek van de homeostase kan worden voortgezet.

Als de schadelijke prikkels te groot zijn, hetzij door het volume, hetzij door kinetische overbelasting, ontstaat eerst lokaal een chronische fysiologische disfunctie en vervolgens, in het algemeen, trofische (neurogene reacties) en uiteindelijk ontstekingen. Na de aanvankelijke vasodilatatie treedt vasculaire spasme op met als gevolg hypoxie rond de wondrand, waarbij de energie wordt afgevoerd. Vaak treden weefselveranderingen op, die leiden tot disfunctie en ontbinding van de CTM door proteasen, lysozymen, sulfatases en hydrolasen die door de macrofagen worden afgegeven.

Deze verandering van fysiologische informatieoverdracht naar een daadwerkelijke pathologische metabole of bijna pathologische reactie is van cruciaal belang voor het begrijpen hoe informatie de weefselreactie kan beïnvloeden. Nadat de schadelijke prikkel is geneutraliseerd, wordt het herstelmechanisme geactiveerd. Er vindt een verandering plaats van lichaamsvloeistoffen van solen naar gels en van gels naar solen, waarna de NSMR optreedt (d.w.z. voor littekenvorming en genezing). Een voorbeeld van dit genezingsproces is de basale pathofysiologie die optreedt bij acute coronaire trombose ([zie het hoofdstuk Cardiovasculair in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten]), wat resulteert in fibroblasten (met een proliferatie van PG's, GAG's en collageen) en activering van macrofagen (afgifte van cytokines en groeifactoren).

De omgevingsbelasting veroorzaakt een verandering in informatie, die prolifererende fibroblasten stimuleert om meer glucoseaminoglycanen, proteoglycanen en collageen te produceren. Deze dienen voor het herstel van een wond, maar

als er geen wond aanwezig is, kunnen de binnendringende schadelijke prikkels leiden tot pathologische reacties. Soms treden zelfs veranderingen op die fibroblasten omzetten in myocyten (die worden aangetroffen bij sommige personen met ontstekingen en atherosclerotische schade aan de bloedvaten).

Als de macrofagen de chronisch gestimuleerde fibroblast-productie niet kunnen bijhouden om de overvloedige PG/GAG's op te nemen en te vernietigen, gaat de NSMR door. Deze reactie veroorzaakt trofisch (neurogeen) oedeem, gevolgd door ontsteking door de productie van pro-inflammatoire cytokines door de macrofagen en leukocyten. Deze cytokines stimuleren meer weefselveranderingen, wat uiteindelijk leidt tot het automatisch optreden van vaststaande, onomkeerbare ziekten, zoals arteriosclerose, nierfalen, de ziekte van Parkinson, hart-, long- en leverfalen, angio-oedeem en spondylose, totdat er eindorgaanafval optreedt.

Zodra men de dynamiek van elke stap in het ziekteproces begrijpt (incitant entry, lokale receptie, aanpassing, afweer en herstelproces, regionaal, neurovasculair en de geïntegreerde homeostatische regulatie van het centrale zenuwstelsel), kan de arts het stadium van homeostase of dyshomeostase van de patiënt klinisch beoordelen. [130] Vervolgens kunnen strategieën worden ontwikkeld om de neerwaartse spiraal naar eindorgaanfalen of overlijden te stoppen en vaak kan de neerwaartse spiraal van het lichaam worden omgekeerd naar een goede gezondheid.

Biologische ritmes en periodieke signalen van normale

homeostase

De dynamische normale fysiologische veranderingen van homeostase fluctueren en kunnen ritmisch zijn, bijvoorbeeld spontane cellulaire oxidatie die leidt tot membraanveranderingen vindt plaats met een ritme. Het ritme van dit open systeem wordt bepaald door intrinsieke biochemische processen in de cellen, zoals blijkt uit bijvoorbeeld de ritmische synthese van ATP door mitochondriën.^{Q78} De modulatie van het totale immuunsysteem van het lichaam fluctueert, waardoor mensen op bepaalde momenten van de dag, maand of jaar kwetsbaarder zijn. Buiten de celmatrix ondergaan moleculen thermische schommelingen. Sommige schommelingen zijn gedeeltelijk het gevolg van warmte die vrijkomt bij metabolische reacties en de absorptie van vrije radicalen, en andere schommelingen zijn gedeeltelijk het gevolg van externe veranderingen in de omgeving. Normaal gesproken versmelten moleculaire ritmes uiteindelijk tot grote overkoepelende ritmes, zoals ritmes die zich voordoen in seconden (bijvoorbeeld de hartslag), minuten (bijvoorbeeld de peristaltiek van de darmen), uren (bijv. slaap-waakritme), dagen (bijv. genezing, regeneratie) en jaren (bijv. groei). Bovendien is het lichaam overgeleverd aan weerscycli (365 dagen, seizoenen en 24-uurs dag/nachtcycli), die moeten worden geïntegreerd met het intrinsieke bioritme, dat weer een multifunctionele, niet-lineaire intrinsieke systeemrespons is. Een voorbeeld van hoe intrinsieke biologische ritmes integreren met externe ritmes is te vinden in de studie van mosselen en hoe ze hun schelp openen. Als de mosselen worden vervoerd van de oostkust van de VS naar de westkust, ver-

andert het bioritme van het openen van de schelp met vier uur. Deze verandering, die ook wordt beïnvloed door externe ritmes, lijkt ook bij mensen voor te komen.^{Q285}

Schuman-straling van 7,8 Hertz, die ontstaat door oscillatie van de ionenstroom tussen de noord- en zuidpool, is een ander voorbeeld van een omgevingsritme waarmee het lichaam zich moet synchroniseren. Personen met periodieke homeostatische stoornissen (chemische gevoeligheid) en/of personen met aperiodieke homeostatische stoornissen (chronische degeneratieve ziekten) hebben beschadigde receptoren en/of hun reacties zijn veranderd. Mensen met periodieke homeostatische stoornissen lijken labiel te zijn en reageren daardoor overdreven op externe omgevingsprikkels (bijvoorbeeld een weerfront), terwijl zowel patiënten met homeostatische stoornissen als chronische ziekten een verandering in de normale dynamische homeostatische reactie vertonen. De bijna automatische dynamische homeostatische reacties vinden wel plaats, maar hebben verschillende receptie-, aanpassings- en neutralisatievermogens, waardoor de bioritmen van het individu worden veranderd.

De gezondheid en stabiliteit van een organisme hangen grotendeels af van de synchronisatie van alle bioritmen, die samen de dynamiek van de homeostase vormen.^{Q286} Er is een uiterst gezond en geïntegreerd organisme nodig om niet alleen de normale, maar ook de abnormale prikkels te kunnen verwerken waarmee het lichaam in de eenentwintigste eeuw wordt overspoeld. Het herstel van individueel gedefinieerde bioritmen is daarom het doel van alle biologische en medische therapieën. Het binnendringen van een schadelijke stof

in het lichaam wordt niet eenvoudigweg direct door mechanische middelen geëlimineerd, maar indirect door de mobilisatie van de geïntegreerde homeostatische zelfgenezende krachten van het organisme, door het inzetten van vele delen van het responsmetabolisme en door de fysiologische veranderingen die de prikkels neutraliseren. Aangezien chronische ziekten in de samenleving toenemen, wordt voor therapie en preventie een manipulatie van bioritmen ontwikkeld, waarbij het belang van een aan de biologische fasen aangepast gedrag wordt benadrukt.^{Q287} Volgens Heine dienen normale periodieke homeostatische feedbackprocessen in biologische systemen vooral om vitale processen in ruimte en tijd te organiseren en de gegevensoverdracht betrouwbaarder te maken. Ritmes maken bijvoorbeeld een ruimtelijke en temporele organisatie van biologische processen mogelijk. Ze maken zelfs synchronisatie mogelijk, waardoor een temporele coördinatie van verschillende vitale processen wordt gegarandeerd en met name incompatibele processen worden geïsoleerd. De bloeddruk van een persoon is bijvoorbeeld 110/80, met een normaal bereik van 100/70–120/85, en wanneer de bloeddruk verandert naar 200/140, is er sprake van een duidelijke aanpassing van de homeostase. Zo wordt een incompatibele parameter onmiddellijk geïsoleerd, waardoor de arts subtiele en in dit geval grove dyshomeostatische veranderingen kan zien. Ritmes maken bovendien een exacte voorspelling mogelijk van repetitieve gebeurtenissen zoals de vitale functies bloeddruk, temperatuur, hartslag en ademhaling, enz. Afwijkingen van stabiele dynamische parameters gedurende een bepaalde periode ondersteunen de observatie dat er een pathologie optreedt (bloeddruk, hart-

slag, temperatuur, enz.), waardoor de arts opnieuw de mogelijkheid krijgt om vroegtijdig in te grijpen.

[131] Periodieke signalen ondersteunen de efficiëntie van de intracellulaire communicatie tussen alle organellen en ook tussen cellen door een wand van celadhesiemoleculen die doorlaatbaar zijn voor ionen (“gap junctions”). Gap junctions fungeren als elektrochemische synapsen en zijn afhankelijk van vitamine A.^{Q291} Aangezien de natuurlijke frequenties van het lichaam nooit exact vastliggen, kunnen kleine frequentieveranderingen frequentiegemoduleerde gegevensoverdracht veroorzaken, die al dan niet de juiste signalen voor het activeren van het homeostatische mechanisme kunnen activeren.

Het activeren hangt vaak af van de labiliteit van het weefsel. Als er dus eerder beschadigd weefsel is, zoals interferentievelden (storingshaarden) met verhoogde labiliteit, kan de drempel voor activering lager zijn, waardoor depolarisatie kan optreden zoals eerder vermeld, en wanneer pijn optreedt, wordt de tolerantiedrempel van de autonome zenuwvezels snel overschreden. Er treedt een klinische reactie op met betrokkenheid van motorische zenuwen, wat resulteert in iets dat lijkt op spierspasmen. De vermindering van de bloedtoevoer naar het specifieke gebied dat door de autonome zenuwvezels wordt gevoed, blijft de drempel voor activering van de gesensibiliseerde zenuwen en de receptoren verlagen totdat er metabolische veranderingen optreden. Deze vicieuze neerwaartse spiraal kan dus worden geactiveerd door kleine natuurlijke frequentieveranderingen. In tegenstelling tot lineaire systemen kunnen frequentie en am-

plitude in niet-lineaire systemen echter niet onafhankelijk van elkaar variëren^{Q289} en moeten ze coherent zijn. Wanneer coherentie optreedt, vindt er vrijwel onmiddellijk een energie-efficiënte signaaloverdracht door het hele lichaam plaats, wat resulteert in een energie-efficiënte dynamische harmonische homeostase. De CTM kan bijvoorbeeld fysiek worden vergeleken met slingers die met elkaar zijn verbonden door niet-lineaire veren. Wanneer geschikte energie in dit niet-lineaire systeem wordt gevoerd, zal bijvoorbeeld een impuls aan één kant door het systeem worden verspreid en resonantie in verschillende delen van het systeem veroorzaken. Daardoor zullen tijdelijk geïsoleerde reacties andere, naburige gedeeltelijke reacties beïnvloeden, enzovoort^{Q290}, totdat een algemene reactie optreedt of de geïsoleerde reactie verdwijnt. Zo ontstaat de energie-efficiënte fysiologische subeenheid en de centrale geïntegreerde normale homeostatische reactie en functioneert het lichaam naar behoren.

1-4-4-2 Regionale homeostatische aanpassing

De voortgang van het binnendringen van verontreinigende stoffen en letsel treedt op wanneer de verontreinigende stof of de reactie daarop niet kan worden tegengehouden door het lokale letselaanpassings- of afweermechanisme, d.w.z. leukocyten, macrofagen, enz. Dan wordt het regionale mechanisme ingeschakeld en moeten fysiologische aanpassingen worden gemaakt. Zie figuur 1.52.

Regionalisering van schadelijke prikkels

figuur 1.52 Regionalisering van schadelijke prikkels en hun reacties.

[132] Het regionale homeostatische mechanisme wordt geactiveerd door integratie van informatie uit de werking van lokale homeostatische subeenheden, wat suggereert dat lokale beheersing onmogelijk is. De regionale reactie heeft geen betrekking op het centrale homeostatische mechanisme voor gebiedsaanpassingsreacties. Een voorbeeld van regionalisatie is wanneer er een letsel is in een geïsoleerde spier, maar de spierreacties zich voordoen in de hele geïntegreerde spierbundel, d.w.z. het romboïde spiersegment is beschadigd en een reeks van de omliggende spieren in het romboïde gebied van de schouder reageert. Een ander voorbeeld is een reflexreactie van een gebied zoals dat van een inwendig orgaan, zoals de blindedarm. Wanneer het orgaan beschadigd is, treedt er een viscerale, dermale, musculaire, sensorische, autonome en spinale reflex op, wat resulteert in een toename van pijn, lokale temperatuur, spierspasmen en peritoneale irritatie. Dit regionale homeostatische aanpassingsmechanisme treedt in werking wanneer de lokale reactie chronisch wordt overschreden en kan reacties aanpassen die de lokale reactie niet aankan. Deze regionale reacties lijken erg belangrijk te zijn voor het indammen van de verspreiding van informatie bij dyshomeostase en dus voor de aanpassingsreactie in de hiërarchie van homeostatische functies. Dit soort regionale reacties besparen ook energie wanneer ze niet betrokken zijn bij de centrale homeostatische controle. Deze aanpassingsreacties kunnen viscera-viscera, viscera-musculair of viscera-cutaan zijn. (Zie het hoofdstuk Neuromusculair in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en

chronische degeneratieve ziekten.) Al deze aanpassingsreacties zijn uiterst belangrijk bij de regulering van het maag-darmstelsel en wanneer ze zich binnen de fysiologische grenzen bevinden om energie te besparen en tegelijkertijd efficiënt te functioneren.

Huneke, Dosch,^{Q291,292} en Kellner^{Q296} hebben aangetoond dat bij een overmatige prikkeling segmentale of regionale gebieden interferentievelden of irritatiecentra van weefsel ontwikkelen, die meestal niet beperkt blijven tot één eenheid. Deze interferentievelden zullen de normale aanpassingsreacties wijzigen, wat vaak resulteert in dyshomeostase. Deze velden ontstaan door overmatige pathogene stimuli of lokale uitputting van voedingsstoffen. Volgens Kellner,^{Q293} worden deze velden gekenmerkt door kleine gebieden die zijn geïnfilteerd door kleine lymfocyten. Volgens Huneke,^{Q294} reikt 30% van de invloed van deze velden vaak verder dan het lokale segment en kan daardoor disfunctie in elk deel van het lichaam veroorzaken. Twee derde van de schadelijke prikkels die door de receptoren worden ontvangen en andere aanpassingsreacties blijven regionaal beperkt. Het beperken van een letsel tot een bepaald gebied helpt meestal om systemische ziekten te voorkomen. Elk punt in het lichaam kan een interferentieveld worden waar beschadigd weefsel aanwezig is, waardoor een overgevoelig gebied in het lichaam ontstaat. Wanneer dit verschijnsel van beschadigd weefsel optreedt, kan het regionale gebied met een te hoge totale belasting niet worden geëlimineerd, waardoor dit regionale gebied in een kwetsbare toestand van onfysiologische, permanente prikkeling blijft, wat een lokaal interferentieveld ver-

oorzaakt. Normale aanpassingsreacties worden dan verstoord, wat leidt tot meer regionale en distale dyshomeostase. Huneke^{Q294} ontdekte dat interferentievelden buiten de segmentale orde staan en impulsen in de zenuwen uitzenden als reactie, die pathogeen kunnen worden. Deze observatie volgt de wet van denervatie, die stelt dat wanneer een zenuw beschadigd is, het eindorgaan en de distale zenuw overgevoelig worden. Elk focus- of interferentieveld is een permanente bron van irritatie omdat het het homeostatische regulatiesysteem belast en het lichaam voortdurend dwingt om de extra stressbelasting te verhogen, wat energie onttrekt aan efficiënte functies en zo normale aanpassingsprocessen verstoort.

Normaal gesproken is de signaaloverdrachtcode volgens Huneke gebaseerd op gerichte, voortdurend veranderende impulsfrequenties.^{Q295} De verstoringen en impulsen die door een interferentieveld worden geproduceerd, zijn altijd zonder doel of bedoeling, uniek gebonden aan chaos, maar toch specifiek gelokaliseerd in een bepaald segment van het lichaam. Door dit chaotische fenomeen geeft het storingsveld valse informatie door via het communicatiesysteem, wat meestal het regionale en soms ook het centrale homeostatische reguleringsmechanisme misleidt. Deze veranderde functie verstoort op zijn beurt de doelgerichte samenwerking tussen verschillende homeostatische regelcircuits. Deze verstoring leidt tot remming van het functioneren van het lichaam als geheel, wat pijn, zwakte, vermoeidheid en in veel gevallen overgevoeligheid veroorzaakt.

Segmentgebieden worden belangrijk omdat geen enkel or-

gaan in slechts één segment ligt. Het beschadigde gebied van het interferentieveld omvat meestal overlappende segmenten, wat leidt tot verstoringen in de communicatie. Daardoor kunnen reacties afwijken van normale reacties in veel segmenten, vanwege de anatomie en fysiologie van de spieren, de sympathische keten en het ruggenmerg. [133] Over het algemeen treden segmentale reacties op aan dezelfde kant van het lichaam waar de initiërende reactie en het orgaan zich bevinden. Een voorbeeld hiervan is een patiënt die een verontreinigende stof heeft afgezet in de sympathische zenuwstam aan de linkerkant. Hij zal pijn en gevoeligheid hebben langs de hele sympathische keten in de nek, borst en buik, allemaal aan de linkerkant. Deze functie toont aan dat er regionalisatie heeft plaatsgevonden.

Een pijnreflex veroorzaakt een reactie die voornamelijk plaatsvindt in het segment waarop het systeem reageert via efferente somatische en autonome zenuwen. In het somatische gebied ontstaat een spierspasme, dat zich kan uitbreiden tot een blokkade in het regionale segment. Men kan bijvoorbeeld een spasme hebben van een klein spiersegment in het been, waarna het hele gebied plotseling een spasme krijgt, zoals een 'kramp'. De autonome reactie kan verschillende vormen aannemen, afhankelijk van de reactieve toestand van de patiënt. Er kunnen min of meer vasomotorische effecten optreden, veranderingen in de huidtemperatuur en circulatiestoornissen, zoals microcirculatiestoornissen waarbij bloed wordt weggeleid van bepaalde gebieden in de onderliggende weefsels, wat leidt tot meer weefselschade en mogelijk ontstekingen. Er kunnen ook interferentiestoornissen

in inwendige organen optreden en uiteindelijk kunnen, samen met deze stoornissen, interferentievelden binnen het neurohumorale regulatiemechanisme aanwezig zijn.

Door de uitgebreide communicatie-eigenschappen van het lichaam veroorzaakt een interferentieveld of een dyshomeostatische focus niet alleen een verandering in de celomgeving, maar ook in het reactievermogen van individuele organen en het organisme als geheel. Segmentale regionale betrokkenheid komt vaak voor en vormt een belemmering voor globale lichaamsdisfunctie. Het principe van het isoleren van de schadelijke prikkels om globale dyshomeostatische reacties te voorkomen, is hier van toepassing, net als bij lokale prikkelbeperking.

Na chronische dyshomeostatische metabole veranderingen als gevolg van chronische blootstelling aan schadelijke prikkels zullen uiteindelijk veranderingen in weefsel en andere communicatie-eigenschappen optreden. De verspreiding van disfunctie van de homeostase in het fundamentele communicatieregulatiesysteem vindt niet plotseling plaats, maar geleidelijk, met informatie- en metabole feedbackveranderingen vanuit het neurale en humorale systeem. Deze gecompartmenteerde lokale en regionale homeostatische disfunctie treedt op vanwege de moeilijkheid om elektrische bio-informatie door septa, fascia en spiermembranen te transporteren. De homeostatische disfunctie in een gecompartmenteerd gebied is als een gesloten circuit dat kan worden doorbroken door informatie door te geven via het losse areolaire weefsel rondom lymfevaten, slagaders en aders,^{Q296} waardoor de informatie het compartiment kan verlaten. Compar-

timentering van homeostatische disfunctie biedt een groot voordeel voor de arts, omdat hij zo kan voorkomen dat desinformatie zich systemisch verspreidt en daarmee chronische ziekten of chemische overgevoeligheid in het hele lichaam kan voorkomen. Met andere woorden, algemene chronische vermoeidheid, fibromyalgie en vasculaire disfunctie kunnen in dit stadium worden voorkomen en omgekeerd. Er zijn veel voorbeelden van compartimentering, zoals regionale spierspasmen en verkorting, plaatselijke hoofdpijn, blepharospasme, heesheid, enz. De rol van de arts is altijd om de schadelijke prikkels en de reacties daarop gelokaliseerd te houden. Vermindering van de totale belasting van het lichaam door vasten en een goede omgevingscontrole zal helpen om die reactie te lokaliseren. Interessant is dat hoewel vasten de totale belasting van het lichaam vermindert, de receptorgevoeligheid tijdelijk gedurende enkele dagen toeneemt, waardoor de patiënt gevoeliger wordt voor minder intense milieuverontreinigende stoffen en voedingsmiddelen.

1-4-4-3 Centrale homeostatische aanpassing

Er bestaat een wederzijdse relatie tussen de reactieve reacties van de homeostatische feedbacksubsystemen van het lichaam en het centrale geïntegreerde homeostatische aanpassingsmechanisme van het totale lichaam, waaronder de reticulaire formatie, de hypothalamus, het limbisch systeem, de pijnappelklier en het area postrema van het vierde ventrikel. (Zie figuur 1.53.) Informatieve feedbacklussen voor homeostatische aanpassing zorgen ervoor dat de dynamiek van de

homeostase werkt en hun complexiteit biedt ook veel ruimte voor mogelijke disfuncties als gevolg van een overmaat aan externe en interne prikkels, uitputting van voedingsstoffen, veranderingen in het aantal receptoren en de gevoeligheid daarvan, met als gevolg energie-uitputting. De reguleringsfase van het holistische homeostatische mechanisme werkt goed zolang de componenten normaal functioneren en de voeding volledig is. Als de automatische dynamische homeostatische functies buiten de normale grenzen vallen, kunnen ze verergeren en uiteindelijk autonome zelfstimulatie van het fysiologische proces veroorzaken. [134] Deze afwijking zal ziekte initiëren en verspreiden vanwege de verkeerde informatie die voortdurend door het GRS wordt verzonden, wat op zijn beurt weer meer fysiologische disfuncties veroorzaakt. Elk onderdeel van dit geïntegreerde centrale homeostatische mechanisme zal nu worden besproken.

[134]

Centraal homeostatisch mechanisme

figuur 1.53 Het centrale homeostatische mechanisme bestaat uit de geïntegreerde functie van het reticulaire activeringsmechanisme, de hypothalamus en het limbisch systeem. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

1. De reticulaire formatie, gelegen in de hersenstam, regelt de autonome en somatische integratie en het bewustzijn. Wanneer dit mechanisme normaal functioneert, vinden er veel aanpassingsreacties plaats. Er zijn bulbair exciterende centra, zoals in de substantia nigra, locus ceruleus, nuclei van de raphe en de gigantocellulaire neuronen, die exciterende signalen ontvangen van de periferie. Het activiteitsniveau van de hersenstam en daarmee het activiteitsniveau van de

hele hersenen wordt grotendeels bepaald door het type sensorische signalen dat vanuit het perifere communicatiesysteem de hersenen binnenkomt. Naarmate het receptorsysteem actiever en dus gevoeliger wordt, worden de sensorische gebieden van het homeostatische mechanisme van de hersenen gevoeliger voor deze signalen. Pijnsignalen prikkelen het prikkelende gebied en wekken daardoor de aandacht van de hersenen. Sommige chemisch gevoelige patiënten hebben gemeld dat ze zich een beetje ongemakkelijk moeten voelen om een hoog concentratieniveau te kunnen handhaven, bijvoorbeeld bij het schrijven van papers of het componeren van muziek. Deze staat van ongemak is niet zo ernstig dat het pijn veroorzaakt, maar lijkt voldoende prikkelende impulsen te creëren om hen superalert en meer waarnemingsgericht te maken. Er hebben zich normale aanpassingsreacties voorgedaan.

Normale fysiologische aanpassingen worden overschreden wanneer anderen stimulerende middelen zoals koffie, thee, frisdrank enz. nodig hebben om alert te blijven. Niet alleen worden de prikkelende signalen vanuit het prikkelende gebied van de bulbaire reticulaire structuur doorgegeven aan de hersenschors, maar ook worden er feedbacksignalen vanuit de hersenschors teruggestuurd naar het bulbaire gebied voor aanpassingsreacties. Daarom worden, telkens wanneer de hersenschors wordt geactiveerd door denkprocessen of motorische processen in de hersenen, signalen teruggestuurd van de hersenschors naar de prikkelende gebieden van de hersenstam, die op hun beurt nog meer prikkelende signalen naar de hersenschors sturen. Dit normale aanpassingsfeedbacksignaal helpt het prikkelingsniveau van de centrale hersenschors op peil te houden of zelfs te verhogen. Dit circuit

is een positieve feedbackkarakteristiek voor normale aanpassing, waardoor activiteit in de hersenschors nog meer activiteit kan ondersteunen, wat leidt tot een actieve geest. Zie figuur 1.54.

[135]

Reticulair activerend systeem in de hersenstam

(Als onderdeel van de aanpassingsreactie van het centrale homeostatische mechanisme)

figuur 1.54 Het bulbair prikkelgebied kan door verschillende motorische, sensorische en pijnprikkels worden geactiveerd om het centrale homeostatische mechanisme in werking te stellen. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 10e druk, Philadelphia: WB Saunders Co., 680, 2000.)

[135] Het reticulaire remmende gebied bevindt zich mediaal en ventraal in de medulla en kan de activiteit in de bovenste hersenstam, het bovenste deel van de hersenstam en de pons verminderen voor een normale aanpassing. Een van de mechanismen is het prikkelen van serotonergische neuronen van de raphe om serotonine af te scheiden.

Naast directe neuronale controle van de hersenactiviteit door de overdracht van zenuwsignalen, is er ook neuro-hormonale controle. Deze neuro-hormonale controle kan verschillende aanpassingsreacties teweegbrengen. Deze neuro-hormonale reactie omvat de afscheiding van noradrenaline uit de locus ceruleus; noradrenaline stimuleert de meeste delen van de hersenen, met uitzondering van enkele remmende receptoren. De substantia nigra stuurt vezels naar het puta-

men en de caudate nucleus, waar dopamine wordt afgescheiden. De gigantische cellulaire neuronen van het reticulair exciterend gebied sturen vezels omhoog naar de hersenen en omlaag naar de wervelkolom en naar het gebied waar hun uiteinden acetylcholine afscheiden.

2. De hypothalamus regelt de autonome en somatische integratie van de dynamiek van de homeostatische reacties voor fysiologische aanpassing. Het is de kern van de centrale regulering van de dynamiek van de homeostase. De hypothalamus heeft een tweerichtingscommunicatiepad met het hele limbisch systeem. Het stuurt ook uitgangssignalen (1) naar beneden naar de hersenstam naar de reticulaire gebieden van het mesencephalon, de pons, de medulla, de miltairische lichamen en naar de perifere zenuwen; (2) omhoog naar gebieden van het diencephalon en de cerebrum; en (3) naar het hypothalamische infundibulum om het grootste deel van de secretoire functie van de voorste en achterste hypofyse gedeeltelijk te regelen. [136] De hypothalamus reguleert voor een normale aanpassing de cardiovasculaire reacties (d.w.z. verhoogde bloeddruk), pupilverwijding, lichaamstemperatuur (rillingen), maag-darmstimulatie, honger, verzadiging, dorst, neuroregulatoire controle, reflexen, oxytocine, waaronder baarmoedercontracties, mannelijke ejaculatie, waterretentie, blaasvernauwing, verlaging van de hartslag en bloeddruk, vasopressie-afgifte, hijgen, zweten, thyrotropine-remming (figuur 1.55) en vele andere functies. Het is de hoofdregelaar van de centrale automatische respons en van de regulering van het vochtgehalte in het lichaam.
3. Het limbisch systeem regelt emotioneel gedrag en motivatie. Triggering probeert een gemakkelijke aanpassing te be-

werkstelligen en wordt uitgebreid behandeld in hoofdstuk 2 en het hoofdstuk over neuromusculaire processen in deel 2 - Mechanismen van chemische overgevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten. Dit systeem kan, indien betrokken, verantwoordelijk zijn voor een overslag van emotionele reacties zoals woede, honger, dorst, enz., waarbij abnormale prikkels en de dynamiek van die reacties sterk variëren.

Het limbisch systeem is met name betrokken bij beloningscentra, strafcentra, woede, leren, gedragsbewustzijn, consolidatie van langetermijnherinneringen, omzetting van kortetermijn- naar langetermijngeheugen en olfactorische integratie van geuren. Naast vele andere functies is het ook het motivatiecentrum. Chronische schade door verontreinigende stoffen leidt vaak tot een ernstige inertie, waardoor de patiënt wordt geplaagd door chronische vermoeidheid of chemische gevoeligheid zodra zijn motivatie verdwenen is. Deze inertie verhindert vaak dat ze beter worden totdat de verontreinigende stof is verwijderd en de voeding is hersteld. Bovendien hebben de meeste patiënten met cerebrale chemische overgevoeligheid last van kortetermijngeheugenverlies. Deze aandoening kan het gevolg zijn van schade aan het limbisch systeem en de temporale kwabben, die verband houden met kortetermijngeheugenverlies. Drievoudige SPECT-hersenscans laten veranderingen in de temporale kwabben zien. Zie figuur 1.56.

Hypothalamus die de autonome en somatische integratie regelt

figuur 1.55 Homeostatisch controlecentrum van de hypothalamus (sagittale weergave). (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e ed., Philadelphia: WB Saunders Co., 754, 1996.)

[137]

Emotioneel gedrag en motivatie via de cingulate gyrus

figuur 1.56 Limbisch systeem met de sleutelpositie van de hypothalamus, die helpt bij de geïntegreerde homeostatische functie. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 9e druk, Philadelphia: WB Saunders Co., 753, 1996.)

Deze vijf componenten van de hersenen (reticulair activerend systeem, hypothalamus, limbisch systeem, pijnappelklier en area postrema van het vierde ventrikel) vormen samen het geïntegreerde automatische centrale homeostatische controlesysteem, dat de aanpassingsreactie in gang zet om de ordelijke dynamiek van de homeostase te regelen. [137] Deze componenten zenden aanpassingsreacties uit om de dynamiek van de homeostase centraal te reguleren, net zoals het CTM dat perifeer doet. Een schadelijke stof komt bijvoorbeeld via de luchtwegen het lichaam binnen en activeert de lokale homeostatische reactie van het CTM. Een deel van de schadelijke stof gaat via de neus naar de reukzenuwen en zet de zenuw aan om via impulsen informatie over de stof door te geven aan de hypothalamus (en de rest van het centrale homeostatische systeem). Hier wordt het homeostatische subsysteem van automatische centrale regulering geactiveerd om zich aan te passen aan de schadelijke prikkels. De rest van de schadelijke stof gaat naar de bronchiën, waar

deze irritatie veroorzaakt, waarna dit deel van de ingeademde stof via de longblaasjes in het bloed wordt opgenomen. Hier worden de dynamische, fluctuerende aanpassingsreacties in nog drie homeostatische subsystemen geactiveerd: het bronchiale, het alveolaire en het vasculaire subsysteem. De impulsen van de subsystemen worden vervolgens geïntegreerd in het centrale homeostatische mechanisme, wat resulteert in een verdere fysiologische aanpassingsreactie.

Er worden letterlijk duizenden andere routes van fluctuerende homeostatische aanpassingsprocessen geactiveerd, zoals bloeddrukregulatie, pulsveranderingen, veranderingen in de ademhalingsfrequentie, elektrische bewegingen, temperatuur, enz. Elk subsysteem is verantwoordelijk voor zijn eigen lokale homeostatische dynamiek en, indien mogelijk, isoleert elk subsysteem de schadelijke prikkels lokaal, zodat er geen verdere informatie-reactie plaatsvindt. Als isolatie en neutralisatie van de prikkels lokaal onmogelijk en overweldigend onbeheersbaar zijn, worden er berichten verder door het lichaam gestuurd voor meer aanpassingsreacties. Er volgt een coördinatie van de reacties van de homeostatische subsystemen via het GRS naar het centrale homeostatische mechanisme. Deze reacties zijn harmonisch, energiezuinig, geïntegreerd en gegeneraliseerd, met een wederzijdse automatische aanpassingsreactie, wat resulteert in een dynamische homeostatische aanpassing van het hele lichaam. Geïntegreerde informatie wordt via feedbacklusen door het hele fysiologische systeem van het lichaam gestuurd, waardoor veranderingen en aanpassingen worden veroorzaakt om de schadelijke prikkels te neutraliseren of de positieve prikkels

te benutten.

Hersenfunctie en de relatie met automatische, dynamische homeostase

De hersenhelften omringen en staan in verbinding met het limbisch systeem, dat de hypothalamus omringt en daarmee in verbinding staat. Daarom kan de functie van de hersenen de geïntegreerde dynamische homeostatische aanpassingsreactie beïnvloeden, maar niet volledig veranderen. Zoals eerder vermeld, hebben deze lokale, regionale en centrale homeostatische mechanismen bijna automatische feedbacksignalen voor homeostatische aanpassing. [138] Bovendien bestaan er ook verbindingen tussen het reticulaire activeringsstelsel, de hypothalamus en het limbisch systeem, tussen de somatische reacties van het lichaam en de mentale functie van de hersenen. Beide geven informatie door, die homeostatische reacties van en naar elkaar in gang zet. Deze onderlinge verbinding tussen de somatische zenuwfunctie van het perifere weefsel en de mentale activiteit van de hersenen betekent bijvoorbeeld dat de basale homeostatische regulatie in het kraakbeen en de botten verbonden is met de centrale homeostatische regulatie, waarbij ook de hersenen betrokken zijn. Daarom kan de homeostase worden beïnvloed door mentale conflicten of positief denken van de hersenen, door lokale centrale fysiologische veranderingen in de hersenen, zoals traumatisch letsel of hypoxie, evenals door lokale perifere somatische letsels aan het kraakbeen en vice versa. Informatie en de dynamische homeostatische reactie kunnen bijvoorbeeld in beide richtingen worden gestuurd, waarbij

de patiënt kan klagen over gewrichtspijn en mentale verwardheid, of juist geen gewrichtspijn ervaart en mentaal helder is. Deze aanpassingsfuncties kunnen worden gereguleerd via het reticulair activeringssysteem, dat te maken heeft met alertheid, en vervolgens worden gewijzigd via de hersenschors. Tijdens klinische evaluatie moet ook rekening worden gehouden met deze dynamische homeostatische feedbackverbindingen bij het beoordelen van de status van de dynamische functie van het homeostatische mechanisme en de toestand van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen (bacteriën, virussen, chemicaliën, fysieke en psychologische prikkels). Daarom kan de automatische functie van het homeostatische mechanisme soms worden beïnvloed door de hersenfunctie. Net als bij een veranderde voeding of een te hoge totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen, kan de hersenfunctie met een geconcentreerde poging om de homeostase te veranderen, de dynamiek van de normale homeostase beïnvloeden, maar meestal niet tenietdoen. De automatische homeostatische functie kan echter niet volledig worden gecontroleerd door de hersenfuncties. Voorbeelden van pogingen van individuen om reacties op favoriete voedingsmiddelen, parfums, enz. weg te denken, werden vaak waargenomen bij het observeren van patiënten onder gecontroleerde omstandigheden in de omgevingscontrole-eenheid van het ziekenhuis of de kliniek. Hoe hard deze individuen ook hun best deden, ze konden een reactie niet stoppen, hoewel ze de reactie soms gedeeltelijk konden wijzigen. In meer dan 95% van de gevallen trad de reactie op precies zoals bij eerdere blootstellingen. Van yogi's is bekend dat ze door jarenlange training

hun hartslag en stofwisseling kunnen vertragen, maar ze kunnen de automatische homeostatische functies nog steeds niet volledig beheersen.

4. Het gebied postrema van het vierde ventrikel heeft te maken met voedsel en wordt besproken in het hoofdstuk GI in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten. Dit gebied is nog slecht begrepen, maar heeft slechts een barrière van vier cellen, net als de hypothalamus en de pijnappelklier. Het heeft duidelijk functies die van invloed zijn op het homeostatische reguleringsmechanisme.
5. De pijnappelklier wordt uitgebreid besproken in hoofdstuk 4, Endocrien systeem, en wordt daarom hier niet verder behandeld. Aangezien melatonine echter acht keer zo krachtig is als elke andere stof in het lichaam voor het herstel van het immuunsysteem, is het van groot belang voor het homeostatische mechanisme. Een groot deel van de patiënten met chemische overgevoeligheid lijdt aan slapeloosheid, wat de immuunfuncties kan verstoren.

1-4-4-4 Principes en feiten over aanpassingsreacties

Milieugrondslagen van homeostase en dyshomeostase Inzicht in enkele wetenschappelijke basisfeiten over de dynamiek van homeostase maakt ons in staat te begrijpen hoe chemische overgevoeligheid (periodieke verstoring van de homeostase) en chronische degeneratieve ziekten (aperiodieke verstoring van de homeostase) ontstaan. Ook laat het ons zien hoe dyshomeostase kan leiden tot de verspreiding van acute naar chronische degeneratieve ziekteprocessen, die uiteindelijk, als ze niet worden behandeld, kunnen uit-

groeien tot vaste, vaak onomkeerbare, terminale eindorgaan-aandoeningen (bijv. artritis, astma, gangreen, chronische degeneratieve discopathie, arteriosclerose, enz.

Er zijn negen principes die de arts moet begrijpen om de veranderde fysiologie en klinische reactie te kunnen begrijpen die optreden wanneer de dynamiek van het homeostatische mechanisme wordt verstoord. [139] Deze omvatten de totale milieubelasting in verhouding tot de totale lichaamsbelasting (Randolph, Rea), het aanpassingsfenomeen van Selye,⁷ Adolph,^{Q297} Randolph,⁵ het fenomeen van bipolariteit van de reactie, Randolph,⁵ de biochemische individualiteit van de reactie (Williams),³⁸ het fenomeen van verspreiding, Randolph,⁵ Pischinger,³ Rea,^{Q298} het schakelingsfenomeen van Savage,^{Q299} het hormetische versus lineaire dosis-effect (Calebrese) en de wet van zenuwbeschadiging (Cannon). Elk van deze fenomenen zal afzonderlijk worden besproken, waarbij we ons ervan bewust zijn dat ze gelijktijdig kunnen optreden en duidelijk worden georkestreerd door de homeostatische mechanismen via het GRS.

- a) Totale milieubelasting — eerder besproken.
- b) De lineaire dosis en het hormetische effect — eerder besproken.
- c) De wet van zenuwbeschadiging die overgevoeligheid veroorzaakt — eerder besproken en uitgewerkt in hoofdstuk 2.
- d) Totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen (figuur 1.57) — eerder besproken.
- e) Aanpassing

Het vijfde principe dat men moet begrijpen bij het bestuderen van de dynamiek van homeostase is het principe van aanpassing.^{Q300,301} Aanpassing is een acuut overlevingsmechanisme dat het lichaam gebruikt om een nieuwe blootstelling te bestrijden. Als de schadelijke prikkel constant en chronisch is, vindt er een aanpassing plaats naar een nieuw referentiepunt, waarbij onder meer het metabolisme, de immunrespons en de ontgiftingsfunctie van enzymen worden verhoogd. (Zie figuur 1.58). Wanneer de blootstelling langdurig voortduurt en het metabolisme, de immunrespons en de ontgiftingsfunctie van enzymen achteruitgaan, treedt er een slechte aanpassing op. Slechte aanpassing is de tussenliggende voorloper van een vaste ziekte of overlijden.

Als de blootstelling te lang duurt en chronisch wordt, gaat het lichaam van de alarmfase, waarin oorzaak en gevolg klinisch kunnen worden aangetoond, over naar de fase van maskering of aanpassing, waarin het aangepaste dynamische fysiologische proces de blootstelling nog steeds kan neutraliseren, maar deze volgende aanpassing het gevolg is van een verhoging van de stofwisseling die nodig is voor een reactie. Klinisch gezien is er geen duidelijk verband tussen oorzaak en gevolg. Er treden symptomen op, meestal vermoeidheid en pijn, maar de oorzaak is onbekend. In dit geval, aangezien het lichaam zich op een hoger metabolismepunt bevindt om de totale overbelasting van het lichaam te neutraliseren, houden de symptomen en tekenen niet specifiek verband met oorzaak en gevolg, zoals in de alarmfase van aanpassing. In de gemaskeerde fase of aanpassingsfase

worden de oorzaken gemaskeerd, raakt het lichaam “gewend” aan de blootstelling en ontstaat er door de verhoogde energiebehoefte van het hogere metabolisme een uitputting van voedingsstoffen.

Overbelasting door verontreinigende stoffen

figuur 1.57 Vat — Totale lichaamsbelasting — Het totaal van alle prikkels die via de lucht, voedsel en water het lichaam binnenkomen en schade aan de bloedvaten veroorzaken. (Aangepast uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume I: Principles and Mechanisms, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1992. Met toestemming.)

[140]

(A) Overgevoeligheidsreactie

figuur 1.58a Aanpassingsreactie. (EHC-Dallas, 2005.)

(B) Episodische verslechtering

figuur 1.58B Chronische degeneratieve reactie. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

[140] Vervolg Als de uitputting van voedingsstoffen niet wordt gecompenseerd door suppletie en de blootstelling aan chronische schadelijke prikkels voortduurt, neemt de totale belasting van het lichaam door verontreinigende stoffen toe, met meer chemische gevoeligheid en/of chronische stoornissen, omdat de ontgiftingssystemen slecht functioneren. Vervolgens treedt het stadium van uitputting op met uitputting van voedingsstoffen, het immuunsysteem en de stofwisseling, gevolgd door weefselafbraak en uiteindelijk een vast-

staande autonome ziekte (bijv. lupus, arteriosclerose, reumatoïde artritis, vasculitis). Wij en anderen^{Q298–302,5,7} hebben waargenomen dat voor een optimale gezondheid het lichaam in de alarmfase moet worden gehouden met volledige voedingsstoffenvoorraden, zodat het binnendringen van specifieke omgevingsfactoren kan worden waargenomen of gevoeld en vermeden of geëlimineerd. Triggers die niet kunnen worden vermeden, worden snel geneutraliseerd door de afweermechanismen van het lichaam, die vol zitten met de voedingsstoffen die nodig zijn voor een krachtige reactie. Uit onze langdurige studies van meer dan dertig jaar blijkt duidelijk dat mensen die aanvankelijk in een aangepaste toestand leven, een groter voordeel lijken te hebben ten opzichte van mensen die in een overgevoelige toestand moeten leven, omdat niets hen lijkt te storen. Op de lange termijn hebben goed aangepaste personen echter een grotere neiging om aperiodieke terminale ziekten zoals kanker of complicaties van arteriosclerose, zoals coronaire insufficiëntie, nierfalen of beroerte, te ontwikkelen, omdat zij maar weinig schadelijke prikkels vermijden. [141] De persoon die zijn leven doorbrengt in de niet-aangepaste alarmfase en veel verschillende prikkels vermijdt, blijft energie hebben, heeft minder chronische ziekten, leeft een vol leven en sterft van ouderdom.

Specifieke prikkelrespons

figuur 1.58c (1) Specifieke prikkelrespons — sigarettenrook. (2) Chronische degeneratieve respons. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

(D)

figuur 1.58d Specifieke prikkelrespons – contactlenzen. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

6. Bipolariteit

Het zesde principe dat men moet begrijpen bij het bestuderen van homeostase is het principe van bipolariteit. Bipolariteit treedt op wanneer een prikkel het lichaam binnenkomt en een stimulerende fase veroorzaakt, gevolgd door een terugtrekkings- of overcompensatiefase (figuur 1.59).

Wanneer de prikkel verdwijnt of wordt geneutraliseerd, is er een verhoogde reactie van de stofwisseling, het immuunsysteem en de enzymatische ontgiftingssystemen om de binnendringende schadelijke prikkels te neutraliseren, samen met deze totale lichaamsreactie. Deze toename van het metabolisme resulteert in een overcompensatiereactie waarbij de neutraliserende mechanismen langzaam worden uitgeschakeld, waardoor symptomen die lijken op een kater (bijv. hoofdpijn, vermoeidheid, wazig denken, enz.) kunnen optreden. Klinisch gezien is er sprake van een stimulatie van de hersenen, waarbij de patiënt zich te goed voelt (high).

Degeneratieve en overgevoelighedsreactie

figuur 1.58e Algehele overgevoeligheid en chronische degeneratieve reactie. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

Bipolariteit

figuur 1.59 Bipolariteit. (Aangepast uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume I: Principles and Mechanisms, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1992. Met toestemming.)

[142] vervolg tekst Als de patiënt dit gevoel verkeerd interpreteert als normaal, zal hij meer verontreinigende stoffen blijven opnemen, waardoor de totale belasting van het lichaam verder toeneemt en de dynamiek van de homeostase wordt verstoord. Als de chronische prikkel(s) acuut wordt (worden) verwijderd, krijgt de patiënt een ontwenning- of overcompensatiefase waarin hij symptomen kan ontwikkelen die lijken op een kater. Deze klinische reactie op prikkels na acute verwijdering lijkt het gevolg te zijn van een langzame afremming of uitschakeling van het responsmetabolisme en de ontgiftingssystemen. Als het metabolisme van de patiënt de alarmfase voorbij is en zich in de maskerings- of uitputtingsfase bevindt, treedt een neerwaartse depressie van de metabolisme-responsfase op, die door een positieve feedbackkarakteristiek het metabolisme kan blijven veranderen. Dit type verandering put het immuunsysteem en de enzymatische ontgiftingssystemen uit en kan vervolgens weefselveranderingen veroorzaken totdat er eindorgaanafval optreedt. Sommige omgevingsprikkels (bijv. CO, CCL₄) omzeilen de stimulerende fase en veroorzaken onmiddellijke remming van de functie, wat resulteert in een onmiddellijke depressieve fase.

Hormetische eigenschappen kunnen een rol spelen en een stimulerend effect bij lage doses en een remmend effect bij hoge doses op de dynamiek van de homeostase veroorza-

ken. Afhankelijk van de kinetica van de schadelijke stof kan remming aanvankelijk optreden bij lage doses en stimulatie bij hoge doses.

7. Biochemische individualiteit van de reactie

Het zevende principe dat men moet begrijpen en dat van invloed is op de dynamiek van de homeostase, is de biochemische individualiteit van de reactie (figuur 1.60).

[143]

Biochemische individualiteit

figuur 1.60 Biochemische individualiteit — uniciteit hangt af van genetica, voedingsstatus en totale foetale lichaamsbelasting, totale huidige lichaamsbelasting, evenals de voedingsstatus op het moment van blootstelling. (A) verminderde immuniteit en normale koolhydraten (B) normale immuniteit en verminderde koolhydraten (C) verminderde immuniteit en normale mineralen en vitamines (D) alles normaal (Uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume I: Principles and Mechanisms, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1992. Met toestemming.)

[143] In dit stadium reageert elk individu op zijn eigen manier op een prikkel. Deze reactie is afhankelijk van de genetica, hun polymorfisme, epigenetica, hun huidige voedingsstatus, de hoeveelheid toxische stoffen en de voedingsstatus van de foetus tijdens de zwangerschap, en de totale lichaamsbelasting, inclusief de voedingsstatus op het moment van blootstelling. Het individu kan de totale lichaamsbelasting verhogen of verlagen, afhankelijk van de hoeveelheid opgenomen toxische stoffen en de voedingsstatus in de

vorm van koolhydraten, vetten, eiwitten, enzymen en co-enzymen. Een voorbeeld van een individuele reactie is wanneer vier mensen worden blootgesteld aan dezelfde dosis van een toxische stof die via de lucht wordt ingeademd (bijvoorbeeld een aardgaslek). De ene persoon krijgt last van misselijkheid en braken, een ander krijgt hartritmestoornissen, weer een ander krijgt last van premenstrueel syndroom en nog een ander krijgt astma.

8. Verspreiding

Het achtste principe dat wordt gebruikt om de dynamiek van homeostase bij blootstelling aan schadelijke omgevingsfactoren te begrijpen, is het principe van verspreiding (figuur 1.61).

In het vroege stadium van metabole veranderingen keert een persoon die wordt blootgesteld aan een toxische belasting of stof waardoor de dynamiek van de homeostase wordt verstoord, terug naar de normale toestand wanneer de stof wordt verwijderd (alarmreactie). Als de blootstelling aan de verontreinigende stof echter groter of frequenter blijft, wordt het eerder beschadigde weefsel labieler, waardoor het metabolische aanpassingsproces gemakkelijker wordt geactiveerd door verwante (methylnalcohol, ethylnalcohol, enz.) en vervolgens niet-verwante stoffen. Deze stoffen (d.w.z. fenol, hydrolizine, schimmels en rundvlees) kunnen de dynamische reacties van het homeostatische systeem blijven uitlokken totdat het hele aanpassingsproces instort. Zo ziet men een verspreiding van schadelijke prikkels naar broer-, zus- en nauw verwante verbindingen en uiteindelijk naar niet-

verwante verbindingen, die dezelfde of verschillende andere systemen kunnen activeren om lokale of regionale homeostatische dynamieken op gang te brengen. Bovendien blijven steeds minder giftige stoffen het systeem activeren, totdat stoffen die doorgaans als niet-giftig worden beschouwd, zoals voedsel, een reactie veroorzaken, waardoor de homeostase ernstig wordt verstoord. Wanneer deze ernstige verstoring en verandering optreedt, verspreidt de dyshomeostase zich naar andere organen, wat leidt tot meer en verschillende symptomen die uniek zijn voor **andere organen waardoor** de homeostase ernstig wordt verstoord. Wanneer deze ernstige verstoring en verandering optreedt, verspreidt de dyshomeostase zich naar andere organen, wat leidt tot meer en gevarieerde symptomen die uniek zijn voor andere organen. [144]

Verspreidingsfenomeen

figuur 1.61 Verspreiding. (Aangepast uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume I: Principles and Mechanisms, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1992. Met toestemming.)

Switch-fenomeen

figuur 1.62 Dit is een voorbeeld van het switch-fenomeen, dat vaak optreedt na acute blootstelling aan schadelijke prikkels of na een leven lang blootstelling aan schadelijke prikkels. (Uit Rea, W.J., Chemical Sensitivity, Volume I: Principles and Mechanisms, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 1992. Met toestemming.)

9. Switch

Het laatste principe voor het begrijpen van de dynamiek van homeostase bij een verhoogde totale lichaamsbelasting is het switch-fenomeen. Naarmate lokale en regionale verstoring van de homeostase voortduurt, zal er tijdelijk en soms permanent herstel van de homeostase optreden in één aangetast eindorgaan, terwijl lokale en/of regionale verstoring optreedt in andere delen van het lichaam. Dit nieuw gevoelige gebied is meestal het gevolg van secundaire homeostatische verstoringshaarden (interferentievelden) die worden gevormd door lokale veranderingen in de stofwisseling en eerder beschadigd weefsel als gevolg van eerdere milieubelasting. Daarom kunnen de reacties van een individu op een totale belasting van prikkels van orgaan tot orgaan verschillen (veranderingen in symptomen en tekenen naar de juiste orgaanreactie; figuur 1.62). Na een eerste blootstelling aan xyleen krijgt een persoon bijvoorbeeld een loopneus. Deze fase van overmatige doorstroming kan later uitgroeien tot sinusitis en nog later tot astma. Vervolgens kunnen de symptomen verschuiven naar een opgeblazen gevoel en diarree. We hebben deze reactie honderden keren gezien na provocatietests onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden in onze ziekenhuisafdeling. Deze reactie kan na korte tijd of zelfs maanden of jaren optreden, met als gevolg een verschuiving naar een ander orgaan. Vaak raken organen of weefsels overbelast, beschadigd of gevoelig, waardoor de dynamiek van de homeostatische reactie verandert. Daarom moet een arts een levenslange anamnese opstellen om vast te stellen waar de patiënt zich bevindt in relatie tot de homeostase.

Feiten over de normale werking van de dynamiek van de homeostase

Er zijn een paar feiten die men in gedachten moet houden bij het bestuderen van de dynamiek van de homeostase in verband met periodieke (overgevoeligheid) en aperiodieke (chronische degeneratieve) disfunctie.

Ten eerste bevat het hele lichaam 100 biljoen cellen, waarvan de rode bloedcellen met ongeveer 35 miljoen het meest voorkomen. [145] De totale dynamische homeostase van deze cellen, die plaatsvindt via het GRS, vereist dat de communicatie een georkestreerde, harmonieuze en energie-efficiënte functionele reactie is, of deze nu lokaal, regionaal of centraal is.

Ten tweede verschillen de vele cellen van het lichaam weliswaar sterk van elkaar, maar hebben ze allemaal dezelfde basiskenmerken,^{Q303} wat bijdraagt aan een efficiënte harmonische dynamische homeostatische reactie en helpt bij het begrip van de functie en positieve manipulatie om de normale dynamiek van homeostase te handhaven. In alle cellen combineert zuurstof bijvoorbeeld met de afbraakproducten van koolhydraten, vetten of eiwitten om energie vrij te maken die nodig is voor de celfunctie, waardoor de dynamische celactiviteit harmonieus kan worden geïntegreerd. Bovendien zijn de algemene mechanismen voor het omzetten van voedingsstoffen in energie in alle cellen in principe hetzelfde, en leveren alle cellen ook de eindproducten van hun chemische reacties af aan de omringende vloeistoffen van de CTM, waardoor energie-efficiënte overdracht van informatie en/of geïntegreerde homeostase mogelijk is. Dit fenomeen maakt opnieuw een positieve algemene manipulatie van het systeem mogelijk, zodat men op elk gebied van het

lichaam kan ingrijpen om homeostase te helpen bereiken en in stand te houden.

Ten derde hebben bijna alle cellen het vermogen om zich te vermenigvuldigen en wanneer cellen van een bepaald type om de een of andere reden worden vernietigd, produceren de resterende cellen van dit type vaak nieuwe cellen totdat de voorraad is aangevuld via het geïntegreerde homeostatische responsmechanisme. Het zenuwstelsel vormt hier mogelijk een uitzondering. Nieuwe gegevens suggereren echter dat zelfs sommige zenuwstamcellen zich kunnen delen, met name in de hippocampus.^{Q307} De reproductie van cellen vereist een reeks signalen, die worden gereguleerd door het normale homeostatische controlemechanisme.

Ten vierde bestaat het volwassen menselijk lichaam voor ongeveer 56% uit vloeistof, waarvan tweederde intracellulair (IC) en eenderde extracellulair (ECF) is. Dit feit is belangrijk omdat de ECF deel uitmaakt van het ERS, dat grote delen van het lichaam beslaat. Deze ECF is in beweging en de verdeling ervan maakt niet alleen een grote informatieontvangst mogelijk, maar ook informatieverspreiding.

Ten vijfde is de ECF voortdurend in beweging door het lichaam en wordt snel getransporteerd in het circulerende bloed en de weefselvloeistof door diffusie door de capillaire wanden, waardoor communicatoren en verdedigers snel kunnen worden verspreid.

Ten zesde bevat de ECF ionen en voedingsstoffen die nodig zijn voor het behoud van het cellulaire leven, dat wordt gereguleerd door het GRS. Een voldoende toevoer van deze

voedingsstoffen is nodig voor een efficiënte werking en als een paraat reservecapaciteit om de afweerstoffen te voorzien van neutraliserende stoffen (zoals plasma, macrofagen, enz.), die schadelijke prikkels tegengaan.

Ten zevende leven alle cellen in wezen in dezelfde omgeving, die kan worden veranderd door lokale, regionale of centrale letsels. Lokale beperking van letsel is het meest wenselijk (bijvoorbeeld een ijspak op een brandwond of traumatische kneuzing, reiniging van een wond), omdat dit de energiebehoefte voor aanpassingsreacties minimaliseert. Aangezien alle cellen in een vergelijkbare omgeving leven, kunnen communicatie en informatieverspreiding snel en universeel plaatsvinden, hoewel misschien niet uniform.

Ten achtste zijn cellen in staat om te leven, te groeien en hun speciale functies uit te oefenen zolang de juiste concentratie van zuurstof, glucose, verschillende ionen, aminozuren, vette stoffen en andere bestanddelen beschikbaar is in de interne omgeving, waarvan de functie moet worden geïntegreerd via lokale, regionale en centrale homeostatische mechanismen.

Ten negende bevat de ECF grote hoeveelheden natrium, chloride en bicarbonaat, terwijl intracellulaire vloeistof grote hoeveelheden kalium-, magnesium- en fosfationen bevat. Ook hier hangt het behoud van de juiste verhouding van deze ionen af van de toevoer van voedingsstoffen om de integriteit van de membranen en hun ionenpompen te behouden, door een harmonieuze, energie-efficiënte integratie van de dynamiek van de homeostase. Er treedt een disfunctie op, d.w.z. bij overmatige blootstelling aan oplosmiddelen, waar-

door de lipidenmembranen worden verstoord, wat leidt tot schade aan de ionenflux en oedeem veroorzaakt.

Ten tiende vormt het bindweefsel 40% van al het lichaamsweefsel dat elke cel omgeeft en is het een dominante kracht in het grootste communicatiesysteem van het lichaam (het GRS). 87% van de dermis en het maag-darmkanaal bestaat uit bindweefsel, wat de beschikbaarheid van dit weefsel voor het ontvangen van informatie uit de omgeving benadrukt.^{Q305}

Ten elfde valt het lichaam spontaan uiteen als gevolg van oxidatieve stress, die wordt tegengegaan door homeostatische aanpassingsmechanismen, met behulp van antioxidante voedingsstoffen, door oxidanten gestimuleerde neutraliserende afbraakweefsels (eiwitbuffers) en directe chemische neutralisatie (d.w.z. gereduceerd glutathion, zuur-base, neutralisatiereacties, enz.). Bij het bestrijden van deze oxidatieve stress functioneert het lichaam uitstekend als het met rust wordt gelaten, de totale hoeveelheid schadelijke prikkels in het lichaam wordt beperkt en het lichaam in de deadapted alarmfase blijft door middel van voldoende lichaamsbeweging en het innemen van schone, minder vervuilde lucht, voedsel en water.

Subeenheden van het homeostatisch mechanisme

figuur 1.63 Ontelbare subeenheden van het dynamische homeostatische mechanisme. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

vervolg tekst [146] Voedingsstoffen uit een organisch voe-

dingenspatroon en voedingssupplementen moeten voortdurend worden aangevuld om de tekorten aan te vullen die nodig zijn voor een krachtige homeostase. Als de overbelasting door verontreinigende stoffen of schadelijke prikkels blijft toenemen, ontstaat er stress, waardoor de efficiënt functionerende homeostatische mechanismen worden belast. Als de homeostatische mechanismen verder worden belast door verontreinigende stoffen, treden er informatieveranderingen en metabolische veranderingen op, gevolgd door weefselveranderingen (sol naar gel en gel naar sol; NSMR), waarna vaste ziekten ontstaan, die uiteindelijk autonoom worden en uiteindelijk leiden tot het falen van de eindorganen. Ten twaalfde kan de architectuur van de driedimensionale CTM de genetische reactie van cellen beïnvloeden en zelfs veranderen. Soms kan het de cellen veranderen in kwaadaardige cellen en zelfs de kwaadaardigheid omkeren.¹³⁶ Wanneer men de dynamiek van homeostase en daarmee de dynamiek van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten bestudeert, realiseert men zich dat het lichaam duizenden dynamische homeostatische controlesubsystemen heeft, variërend van lokale tot regionale tot distale (centrale) gebieden van het lichaam, die subeenheden zijn van het georkestreerde centrale homeostatische mechanisme in de hersenen (figuur 1.63).

Volgens Guyton³⁰³ zijn de meest ingewikkelde daarvan de genetische controlesystemen die in alle cellen werken om zowel de intracellulaire als de extracellulaire functie te regelen. Over dit idee bestaan verschillende meningen, aangezien Pischinger³, Heine⁴ en Bissal¹³⁶ van mening zijn dat

de extracellulaire matrixarchitectuur en het GRS de activering van de genetische expressie beïnvloeden en controleren, waardoor de invloed van de omgeving op de cellen en hun genetica wordt benadrukt. Benadrukt moet worden dat epigenetische schakelaars op de genen door de omgeving veroorzaakte veranderingen in genresponsen kunnen beïnvloeden en veranderen.^{Q304} Er lijkt echter een delicaat evenwicht te bestaan tussen de omgeving en de genetica die alle lichaamsfuncties beïnvloeden. Het is duidelijk dat genetica vaak de expressie van reacties regelt (hoewel de hormetische eigenschappen van de schadelijke prikkel ook de expressie van reacties kunnen regelen), maar dat de stoffen in de omgeving de genetische actie activeren. Het is vrij duidelijk dat er maar weinig genetische reacties spontaan optreden zonder omgevingsprikkel. Bovendien moet het menselijk lichaam voortdurend omgaan met zijn omgeving en dus rekening houden met de variabiliteit van de totale milieubelasting en andere schadelijke stoffen. Een goede en ordelijke homeostatische reactie hangt af van de totale milieubelasting van het lichaam en de volheid of uitputting van de voedingsstoffenvoorraden van het lichaam. Het CTM, dat fungeert als het ERS voor de cel, is een integraal onderdeel van het energetisch open systeem van het organisme. De normale reactie en ook de pathologische reactie van het genetisch materiaal in de cel zijn afhankelijk van de functie van de CTM als het belangrijkste omgevingsreceptorsysteem en van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen. Daarom is het belangrijk dat de arts de feiten met betrekking tot blootstelling aan omgevingsfactoren en het ERS, de bindweefselmatrix, begrijpt om de homeostatische

reactie van het lichaam te verbeteren voor een optimale werking via het GRS. [147] Ongeacht deze uiteenlopende meningen over milieu versus genetica als mechanisme van lichaamsfuncties, is iedereen het erover eens dat duizenden homeostatische subunits van controlemechanismen harmonieus moeten worden geïntegreerd om een optimale efficiënte dynamische homeostase (wanneer schadelijke prikkels het lichaam binnenkomen) en dus optimale mentale en fysieke energie en creativiteit te verkrijgen.

De hoofdregeling van de dynamiek van de homeostase hangt nauw samen met een (noodzakelijkerwijs) open systeem vanwege de noodzaak van gemakkelijke activering en het enigszins onstabiele ERS van de CTM. Deze twee mechanismen samen veroorzaken overgevoeligheid bij individuen. Het ERS van de bindweefselmatrix zorgt voor lokale en distale receptie en feedbackreacties en activeert de genetische expressie van de cel om een efficiënte homeostase te verkrijgen en te handhaven. Er zijn vier kenmerken van de homeostatische regulatiemechanismen die moeten worden begrepen bij het bestuderen van de reactie van het lichaam op schadelijke prikkels en dus chronische overgevoeligheid (chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten).

De kenmerken van het dynamische homeostatische communicatiemechanisme

Deze kenmerken zijn (1) de negatieve feedbackcontrole; (2) de versterkingsfase van de controle; (3) de positieve feedbackcontrole; en (4) de feedforwardcontrole (zie tabel 1.11).

Elk kenmerk wordt afzonderlijk besproken.

Het eerste kenmerk van het homeostatische reguleringsmechanisme is dus een negatief feedbackproces, dat negatief is voor de initiërende prikkels, d.w.z. een verhoogde ECF-kooldioxide veroorzaakt een verhoogde ademhalingsfrequentie, waardoor negatieve feedback een afname van de perifere kooldioxide veroorzaakt. Met andere woorden, de reactie op een hoge CO_2 -concentratie is een reactie die een afname van de CO_2 -concentratie veroorzaakt, wat negatief is voor de initiërende prikkel. Omgekeerd, als de kooldioxide te laag daalt, veroorzaakt deze daling een feedbackverhoging van de concentratie. Deze reactie is ook negatief voor de initiërende stimuli.^{Q307} Een ander voorbeeld is dat hoge bloeddruk een signaal naar het vasomotorische centrum in de hersenen stuurt om de perifere weerstand te verlagen, waardoor de bloeddruk daalt; of omgekeerd, een verlaagde bloeddruk veroorzaakt een reeks reacties die een verhoogde bloeddruk bevorderen. Daarom geldt in het algemeen dat als een factor te hoog of te laag wordt, een controlesysteem een negatieve feedbackreactie in gang zet die bestaat uit een reeks veranderingen die de reactie naar een bepaalde gemiddelde waarde sturen, waardoor de dynamiek van de homeostase in stand wordt gehouden.^{Q307} Dit proces werkt niet altijd efficiënt in de toestand van periodieke homeostatische disfunctie (chemische gevoeligheid) of aperiodieke homeostatische disfunctie (chronische degeneratieve ziekte), waardoor lichaamsdisfunctie en energieverlies ontstaan. Vaak is het moeilijk om de optimale dynamiek van de homeostase te bereiken en te handhaven vanwege de overmatige energie

die nodig is om terug te keren naar de gemiddelde waarde wanneer er sprake is van een overmatige totale xenobiotische belasting van het lichaam of een tekort aan voedingsstoffen, wat resulteert in periodieke of aperiodieke homeostatische verstoringen. Deze homeostatische verslechtering is het gevolg van uitputting van de voedingsstoffenvoorraden door de overmatige energiebehoefte van de feedbackregelsystemen. Uiteindelijk treedt homeostatische verslechtering op tot het punt waarop deze onomkeerbaar is.

Het tweede kenmerk van het homeostatische reguleringsmechanisme is de versterking van het reguleringssysteem. De mate waarin een homeostatisch reguleringssysteem constante omstandigheden in stand houdt, wordt bepaald door de versterking van de negatieve terugkoppelingsregelaars. De versterkingsfase-respons beschrijft de kenmerken en stabiliteit van een reguleringssysteem (bijvoorbeeld negatieve terugkoppeling die optreedt met een faseverschil van 180° tussen stimulatie en respons).

Tabel 1.11

Kenmerken — het dynamische homeostatische communicatiemechanisme

1. Negatieve feedback
2. Versterking van het regelsysteem
3. Positieve feedback
4. Feedforwardregeling en adaptieve regeling

: Uit EHC-Dallas, 2002.

[148] vervolg tekst Positieve feedback is voor een faseverschil van 0° of 360° , en als de versterking ook groter is dan een eenheid, ontstaat er instabiliteit. Zodra de feedbacklus gesloten is, gaat alle oorzaak-gevolginformatie verloren. Klinisch gezien leidt chronische overbelasting door schadelijke prikkels tot versterking van de fase en maskering. Deze versterking is niet 100%, maar veel minder, namelijk ongeveer de helft tot een derde³⁰⁸ van de oorspronkelijke lichaamsfunctie. Een versterking van minder dan 100% is dus vergelijkbaar met de collaterale bloedtoevoer bij arteriële occlusie, waarbij de collaterale bloedtoevoer het orgaan dat door het geblokkeerde vat wordt gevoed, in leven houdt. Er is echter onvoldoende bloedtoevoer voor een optimale werking.

Daarom kunnen homeostatische reacties als gevolg van chronische schadelijke prikkels soms iets minder dan ideaal zijn, wat resulteert in een cumulatief tekort. Als de chronische prikkels niet worden verwijderd, resulteert de versterking van de negatieve feedbackreacties (homeostase) in informatieveranderingen, metabolische veranderingen en uiteindelijk weefselveranderingen.^{Q307} Een ander voorbeeld van een versterking van minder dan 100% is als volgt: Als er zuurstofbehoefte wordt opgelegd aan het cumulatieve tekort van $< 100\%$ versterking dat kenmerkend is voor homeostase, kan dit uiteindelijk leiden tot homeostatische ontwijking met het ontstaan van een vastomschreven ziekte. Hieronder volgen twee voorbeelden van de $< 100\%$ versterking van de negatieve feedbackmechanismen. In het eerste voorbeeld gaan we ervan uit dat een grote hoeveelheid bloed

wordt toegediend aan een persoon wiens baroreceptor-homeostatische regulatiesysteem niet functioneert (d.w.z. een harttransplantatiepatiënt of een patiënt met fenolbeschadiging, autotranssectomie of -blokkade, een chemisch gevoelige patiënt met neuropathie of een diabetespatiënt met neuropathie). De arteriële druk stijgt van het normale niveau van 100 mm Hg tot 175 mmHg. Vervolgens wordt hetzelfde volume bloed in dezelfde persoon geïnjecteerd terwijl het baroreceptiemechanisme wel functioneert, waardoor de druk slechts tot 125 mmHg stijgt. Het feedbackmechanisme heeft dus een correctie van -50 mmHg veroorzaakt, namelijk van 175 mmHg naar 125 mmHg. Er blijft een drukstijging van $+25$ mmHg over, de zogenaamde fout, wat betekent dat het homeostatische controlesysteem niet 100% effectief is in het voorkomen van veranderingen. De gesloten-lusversterking van het systeem is dan het totale effect gedeeld door de fout. Zonder het baroreceptorsysteem is de totale stijging dus 75 mmHg, met baroreceptoren die de fout beïnvloeden is de stijging $+25$ mmHg. Daarom is de versterking van het baroreceptorsysteem van de persoon voor de regulering van de arteriële bloeddruk $\frac{75}{25} = 3$ ($\frac{-50}{25}$) mmHg. De bloeddrukstijging is zodanig dat slechts een derde zou optreden als dit reguleringssysteem niet aanwezig was.

De versterkingen van sommige andere fysiologische homeostatische reguleringssystemen zijn veel groter dan die van het baroreceptorsysteem. Als tweede voorbeeld is de versterking van het systeem dat de lichaamstemperatuur regelt ongeveer -33 °F netto versterking. Daarom zal de temperatuur, met de beste versterking plus chronische stimuli, niet

terugkeren naar normaal, maar veel dichter bij normaal liggen dan de bloeddruk in het bovengenoemde voorbeeld. Daarom kan men zien dat de homeodynamica van het temperatuurregelingsmechanisme veel effectiever is dan het baroreceptorregelingsmechanisme. Als bij bepaalde patiënten, zoals chemisch gevoelige personen die het meestal koud hebben, met temperaturen tussen 89 en 97 °F, – 31.7°C en 36.1°C – het homeostatische reguleringsmechanisme voortdurend wordt verstoord, zal het moeilijk zijn om de homeostase te bereiken en te handhaven, zelfs onder de beste omstandigheden, omdat er zoveel energie wordt verbruikt om de dynamiek van de homeostatische aanpassingsreactie in evenwicht te brengen of te stabiliseren. Deze eigenschap kan een verklaring zijn voor het feit dat chemisch gevoelige personen zo kwetsbaar zijn voor het handhaven van het evenwicht en vaak last hebben van kleine doses verontreinigende stoffen. Hun homeostatische winst is minder dan ideaal en daarom zijn deze patiënten onderkoeld. Als de chronische prikkel aanhoudt en de procentuele winst kleiner blijft dan de normale homeostatische reactie, treden er eerst informatieve en vervolgens metabolische veranderingen op, gevolgd door weefselveranderingen en uiteindelijk falen van de eindorganen.

Het positieve feedbackmechanisme is het derde kenmerk van homeostatische regulatie. Het lichaam maakt zelden gebruik van positieve feedback, omdat positieve feedback kan leiden tot vicieuze neerwaartse cycli. Hieronder volgen twee goede voorbeelden van positieve feedback. Het eerste is het op gang komen van het stollingsmechanisme, dat doorgaat

totdat het bloeden is gestopt. Als de stollingscascade echter voorbij dit punt doorgaat, treedt intravasculaire coagulatie op, waardoor het organisme wordt beschadigd en uiteindelijk het leven verliest. Het tweede voorbeeld is het genereren van neurale impulsen die constant worden en, als de prikkel niet wordt weggenomen, pathologie veroorzaken tot het punt van atrofie of ernstige disfunctie in de vorm van constante pijn of spasmen. Vaak ziet men een vicieuze neerwaartse spiraal van het positieve feedbackmechanisme bij chemisch gevoelige personen die bijna verslavend worden aangetrokken door meer schadelijke blootstellingen. [148] Deze blootstellingen blijven de homeostatische mechanismen overstimuleren en afbreken, waardoor de chemische gevoeligheid verergert totdat de patiënt niet meer functioneert. Positieve feedback is beter bekend als een vicieuze neerwaartse spiraal. Een milde mate van positieve feedback kan echter worden gecompenseerd door de negatieve feedbackcontrolekenmerken, waardoor er geen vicieuze cirkel ontstaat. Als iemand bijvoorbeeld één liter bloed heeft verloren in plaats van twee liter, zullen de normale negatieve feedbackmechanismen voor het reguleren van het hartminuutvolume en de arteriële druk de positieve feedback compenseren en zal de persoon herstellen. Als de persoon echter twee liter bloed heeft verloren, ontstaat er een vicieuze neerwaartse spiraal met een afname van het hartminuutvolume en de bloeddruk totdat de persoon overlijdt.^{Q309}

Positieve feedback is gunstig bij scheuren in bloedvaten met stolling en bij de bevalling met samentrekkingen van de baarmoeder om het bloeden te stoppen en toch de geboorte

van de baby mogelijk te maken. Een ander belangrijk gebruik van positieve feedback is voor het genereren van zenuwsignalen. Wanneer een membraan van een zenuwvezel wordt gestimuleerd, veroorzaakt dit een lichte lekkage van natriumionen via de natriumkanalen in het zenuwmembraan in het binnenste van de vezel.^{Q307} De natriumionen die de vezel binnenkomen, veranderen vervolgens het membraanpotentieel, wat op zijn beurt zorgt voor meer opening van kanalen, meer verandering van potentieel, nog meer opening van kanalen, enz. Zo ontstaat er vanuit een lichte lekkage van natrium in het begin een explosieve natriumlekkage die de zenuwactiepotentiaal creëert. Deze actiepotentiaal verlaat op zijn beurt de zenuwvezel verderop in de lengte, waarbij het proces doorgaat totdat het zenuwsignaal helemaal tot het einde van de zenuw is gekomen. In alle gevallen waarin positieve feedback nuttig is, maakt de positieve feedback zelf deel uit van een algemeen negatief feedbackproces. De positieve feedback van het stollingsproces is een negatief feedbackproces voor het handhaven van een normaal bloedvolume. Het positieve feedbackproces dat zenuwsignalen veroorzaakt, stelt de zenuwen in staat om deel te nemen aan letterlijk duizenden negatieve feedbackzenuwstelsels.

Het vierde kenmerk van homeostase is het principe van feedforward-regeling en adaptieve regeling. Bij een snelle beweging maakt het lichaam gebruik van feedforward-regeling (een snelle reflex) [in de regeltechniek zou dit snelheidsversnellingsregeling zijn], omdat de impuls niet genoeg tijd heeft om de hersenen te bereiken. De hersenen ontvangen de impuls achteraf en bepalen of de juiste reactie

is uitgevoerd. Zo niet, dan passen ze zich aan en veranderen ze voor de volgende soortgelijke beweging. Bij chemisch gevoelige of chronisch zieke patiënten is er sprake van een overprikkelde feedforward-regelmechanisme dat leidt tot chronische onaangepastheid, wat weer leidt tot voedingstekorten als gevolg van het overmatige werk dat door de aanpassing wordt veroorzaakt, waardoor meer en ernstigere orgaanstoornissen optreden.

Deze kenmerken gelden voor de duizenden homeostatische subunitsystemen die in het hele lichaam actief zijn, waarbij de genetische expressie en epigenetische schakelaars de algemene reactie sturen; maar de prikkelende activering van de omgevingsreceptor en de homeostatische reactiesystemen van de matrix en GRS zijn van cruciaal belang voor het activeren en beïnvloeden van de genetische expressie, die elk van de bovengenoemde kenmerken zal gebruiken om te functioneren. De regionale werking van dynamische homeostatische subsystemen van eindorganen moet worden geïntegreerd met de centrale homeostatische functie. De respiratoire en neurologische reacties die CO_2 in de matrix reguleren, zijn een voorbeeld van regionale integratie. Een ander voorbeeld is de regulering van de glucoseconcentratie in de ECF door de lever en de alvleesklier; nog een ander voorbeeld is de nuttige regulering van natrium, kalium, fosfaat en waterstofionen, samen met andere stoffen, in de ECF door de nieren. Al deze homeostatische functies van subeenheden vertonen hun eigen kenmerken om een ordelijke dynamische centrale homeostase te verkrijgen. In al deze functies bestaat er een grote hiërarchie van controlesystemen.

Homeostatische dynamica omvat talrijke homeostatische subunitverschijnselen die voortdurend moeten worden gecontroleerd en in evenwicht moeten worden gehouden vanwege hun steeds veranderende eigenschappen.

Proteoglycanen en glucoseaminoglycanen (PG/GAG's) van het CTM (bindweefsel) zijn de generatoren en garanties van dynamische isoosmie, isotonie en isoionie. Bovendien is de dynamiek van de homeostase afhankelijk van vele (duizenden) andere subeenheden op verschillende niveaus. Er zijn veel voorbeelden van dynamische homeostatische lagen en processen, zoals de antipollutieve enzymen, waaronder superoxide-dismutase, glutathionperoxidase en catalase, die in eerste instantie de schadelijke prikkels bestrijden zodra deze het lichaam binnenkomen, waardoor de matrix wordt geholpen om verontreinigende stoffen uit de omgeving te neutraliseren.

[149] De matrix neemt ook vrije radicalen uit redoxreacties op en neutraliseert deze om het bereik van de dynamiek van de homeostase te handhaven. Het GRS brengt ook het vermogen van de matrix om schade door schadelijke prikkels te herstellen in evenwicht, waaronder het vermogen van de matrix om warmte vast te houden en de warmte die vrijkomt bij de productie van vrije radicalen. Andere voorbeelden zijn het vermogen van de matrix om energie op te slaan versus het vermogen om energie te genereren uit de afbraak van ATP; het vermogen om hormoonafgeevende factoren in evenwicht te houden met hormoonremmende factoren; het vermogen om epinefrine te neutraliseren versus het vermogen van het lichaam om het te produceren; de vorming van

sol in evenwicht met de vorming van gel; hydratatie versus uitdroging; de stimulatie van zenuwimpulsen versus de remming van zenuwimpulsen; enthalpie (moleculaire organisatie) in evenwicht met entropie (moleculaire willekeurige verdeling); autokatalyse in evenwicht met orde en reorganisatie; voldoende hoeveelheid antistollingsmiddel (fibrinolyse, heparine) in evenwicht met het vermogen om te stollen (fibrinogeen/trombine).

Daarnaast is er een evenwicht tussen energieproductie en energieverlies, tussen endocriene balans en onbalans; het vermogen om weefsel te herstellen is in evenwicht met weefselvernietiging, zuren zijn in evenwicht met basen, en nog veel meer. De lijst is eindeloos en er is niet genoeg ruimte in dit boek om alles te behandelen.

De kwaliteit en kwantiteit van antipolluente enzymen worden veranderd bij chemische gevoeligheid,^{Q310,311} wat resulteert in een verminderd vermogen om te ontgiften en bijgevolg de dynamiek van de homeostase uit balans brengt. De bestanddelen van ECF hebben smalle normale bereiken en maximale grenzen, die, indien overschreden, de dood kunnen veroorzaken, soms snel, soms langzaam. Enkele voorbeelden van deze bestanddelen zijn een te hoge temperatuur van 10-12 °F, – 5-6 °C – wat leidt tot de dood, een te hoog kaliumgehalte boven zes, wat leidt tot een snelle dood, en een lage pH onder 7,0, wat ook leidt tot de dood, enz.

Verslechtering van de homeostase en secundaire foci Als de versterkingskenmerken dicht bij de normale reactiviteit liggen, zal de regulerende kwaliteit van de homeostase aanvankelijk alleen lokale effecten hebben vanwege de labiliteit

van de elektromagnetische eigenschappen en de coherentie van het GRS, evenals het vermogen van de door het weefsel afgegeven histocyten (macrofagen) die cofactoren bevatten. Langdurige stimuli zullen minder versterking $\pm$ veroorzaken en het hele organisme beïnvloeden, waardoor de dynamiek van de homeostase wordt geactiveerd en uiteindelijk beschadigd. Zie figuur 1.64.

Homeostatische progressie

figuur 1.64 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Primaire en secundaire foci. Homeostatische activering van homeostase en vervolgens dyshomeostase. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

Zodra de chronische stimuli zich hebben verankerd in de meer gevoelige beschadigde fasciale letsels, maakt elk beschadigd homeostatisch reguleringsproces de bestaande aandoeningen vatbaar voor verdere schade, of deze nu lokaal, humoraal of neuraal is. Daardoor wordt de dynamiek van het homeostatische mechanisme kwetsbaarder voor activering door nieuwe omgevingsprikkels. [151] Ook deze homeostatische verslechtering is niet alleen te wijten aan het feit dat de winst minder dan 100% bedraagt, maar ook aan de hormetische eigenschappen van de schadelijke prikkel. Als de perifere of centrale zenuwen betrokken raken, zou de wet van zenuwbeschadiging²⁷³ verder bijdragen aan deze homeostatische verslechtering. Door deze neerwaartse regulering van elke individuele dynamiek van het homeostatische proces zou de interactie van een verscheidenheid aan homeostatische regulerende subsystemen en uiteindelijk het geïntegreerde globale homeostatische netwerk worden beïn-

vloed. Een voorbeeld van dit fenomeen is een persoon die de geur van een giftige stof op voedsel ruikt. Hij eet het voedsel. De giftige stof migreert naar de reukzenuw en activeert het homeostatische mechanisme in de neus en de hypothalamus. Het ingenomen deel gaat naar de dunne darm en de lever, die vervolgens de lokale homeostatische processen van het maagdarmkanaal en de lever in gang zetten. Aangezien alle vier de reacties minder dan 100% zijn vanwege de versterkende eigenschap (en dus de metabole verandering), zal de geïntegreerde totale homeostatische reactie van het lichaam ernstig worden verstoord.

Homeostatisch reguleringsmechanisme Hieronder volgt een voorbeeld van hoe het communicatiesysteem de homeostase reguleert. De regulering van de zuurstof- en kooldioxideconcentratie in de ECF is perifeer en lokaal (zowel in het geval van CO_2 als zuurstof) en vormt in het algemeen een van de twee belangrijkste reguleringsmechanismen die nodig zijn voor dynamische homeostase. Weefselhypoxie komt vaak voor bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten^{Q312} als gevolg van het onvermogen om zuurstof af te voeren door shunting van bloed weg van kritieke delen van het capillaire bed. Daarom is het noodzakelijk om de dynamiek van dit normale fysiologische homeostatische mechanisme te begrijpen om de therapie te verbeteren. Aangezien zuurstof een van de belangrijkste stoffen is die nodig zijn voor chemische reacties in de cellen, heeft het lichaam een speciaal homeostatisch reguleringsmechanisme om een vrijwel exacte en constante zuurstofconcentratie in de ECF te handhaven. Dit mechanisme is voornamelijk afhankelijk

van de chemische samenstelling van hemoglobine. Hemoglobine (Hb) bindt zich aan zuurstof wanneer het bloed door de longen stroomt. Wanneer er al voldoende zuurstof in de weefsels aanwezig is, geeft Hb, vanwege zijn affiniteit voor zuurstof, deze niet af wanneer het bloed door de capillairen van het eindweefsel stroomt. Als de zuurstofconcentraties te laag zijn, wordt voldoende zuurstof afgegeven om de zuurstofconcentraties in het weefsel op peil te brengen. De dynamiek van de homeostatische regulering van de zuurstofconcentratie in het weefsel vindt dus voornamelijk plaats in de hemoglobine zelf. Als er echter een groot gebied is waar chronisch hypoxie optreedt, ontstaat er tijdelijke vasculaire occlusie in delen van het capillaire bed, wat leidt tot een laag O_2 -gehalte in het weefsel en een hoog O_2 -gehalte in de capillairen en aders. Door dit normale fysiologische verschijnsel kan een zuurstoftekort in het weefsel snel worden gecorrigeerd door de pathologische endotheliale zwelling te elimineren, waardoor er meer bloed (Hb) naar het hypoxische weefsel kan stromen (door systemische zuurstoftoediening). De endotheliale zwelling veroorzaakte het wegleiden van bloed uit het lokale weefsel bij beschadigde patiënten met periodieke (chemische gevoeligheid) en aperiodieke (chronische degeneratieve ziekte) homeostatische stoornissen.

De kooldioxideconcentratie in de ECF wordt op een andere manier gereguleerd. Kooldioxide is een belangrijk eindproduct van de oxidatieve reactie in cellen. Als alle kooldioxide die in de cellen wordt gevormd, zich in de weefselvloeistoffen zou blijven ophopen, zou de massale werking van kool-

dioxide zelf al snel alle energieleverende reacties van de cellen tot stilstand brengen. De hoge kooldioxideconcentratie in het bloed prikkelt echter het ademhalingscentrum in de hersenen, waardoor een persoon snel en diep gaat ademen. Deze reactie verhoogt de uitademing van koolstofdioxide en de verwijdering ervan uit het bloed en de ECM. Dit proces gaat door totdat de concentratie koolstofdioxide weer normaal is. Blootstelling aan chemische stoffen bij chemisch gevoelige personen kan het ademhalingscentrum direct activeren, wat leidt tot hyperventilatie en/of hypoventilatie en daarmee tot een verstoring van de stofwisseling en het homeostatische reguleringsmechanisme van het lichaam. Chemisch gevoelige patiënten komen vaak met constante tachypneu of onderademing naar het Environmental Health Center in Dallas, wat wijst op homeostatische verstoringen. Ze zijn zwak en hebben vaak een hoog CO_2 -gehalte en een lage zuurstofopname in het perifere veneuze weefsel, wat blijkt uit een hoge PvO_2 in de antecubitale ader (30-65 mm Hg). Het is duidelijk dat zij een ontregelde dynamiek van de CO_2 - en O_2 -homeostase hebben.

Een ander fundamenteel homeostatisch subunitsysteem dat nodig is voor het voortbestaan van het organisme door middel van homeostase is de regulering van de arteriële bloeddruk. [152] Verschillende homeostatische subsystemen dragen bij aan de regulering van de arteriële druk, waarbij hun reacties zowel lokaal als distaal zijn. Een daarvan, het baroreceptorsysteem, is een eenvoudig en uitstekend voorbeeld van een dynamische functie van een homeostatisch subu-

nitsreguleringsmechanisme. In de wand van de vertakking van de halsslagaders en in de aortaboog bevinden zich veel baroreceptoren, die worden gestimuleerd door uitrekking van de arteriële wand. Wanneer de arteriële druk stijgt, sturen de baroreceptoren een reeks zenuwimpulsen naar de medulla van de hersenen. Hier remmen de impulsen het vasomotorische centrum, dat op zijn beurt het aantal impulsen vermindert dat via het sympathische zenuwstelsel naar het hart en de bloedvaten wordt doorgegeven. De afname van deze impulsen leidt tot een verminderde pompfunctie van het hart en een verbeterde doorbloeding van de perifere bloedvaten, waardoor de bloeddruk naar een normaal niveau daalt. Omgekeerd zorgt een daling van de arteriële druk ervoor dat de rekvezels worden vrijgegeven, waardoor het vasomotorische centrum in de hersenen actiever wordt dan normaal, waardoor de arteriële druk weer naar normaal terugkeert. Dit mechanisme gaat verloren bij een harttransplantatie vanwege de zenuwdoorsnijding die nodig is voor de transplantatie, waardoor dit type reflexmatige homeostatische regulering tot op zekere hoogte wordt veranderd.^{Q313} Dit mechanisme lijkt ook verstoord te zijn bij een subgroep van chemisch gevoelige en/of chronisch zieke personen die drop attacks ontwikkelen, wat wijst op ernstige periodieke homeostatische stoornissen. Het is algemeen bekend dat overmatige blootstelling aan fenol een tijdelijke blokkade van de sympathische zenuwbanen kan veroorzaken of zelfs kan leiden tot autosympathectomie, wat waarschijnlijk een van de redenen verklaart waarom deze subgroep van patiënten met aperiodieke homeostatische stoornissen (chemisch gevoelige patiënten) last heeft van drop attacks.^{Q314} (Zie

hoofdstuk 2 en het hoofdstuk Cardiovasculair in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten voor meer informatie.)

Fenol kan ook chronische atriumfibrillatie veroorzaken als het in hogere doses wordt toegediend aan het atriumepicardium bij honden³¹⁴, omdat het de sympathische neurotransmissie en de zenuwimpulsstroom in het rechteratrium beschadigt, wat een heterogene variabiliteit van de gevoeligheid voor elektrische impulsen in het atriummyocardium veroorzaakt met verkorte endocardiale refractaire perioden.

Q315

Een combinatie van sympathische en parasympathische impulsen moet het epicardium en myocardium stimuleren om atriumfibrillatie te veroorzaken. Hetzelfde principe geldt voor door omgevingsfactoren veroorzaakte atriumfibrillatie bij mensen, aangezien we bij onze patiënten met atriumfibrillatie en paroxysmale atriale tachycardie veel homeostatische stoornissen hebben waargenomen die het gevolg waren van blootstelling aan fenol en oplosmiddelen (en geïsoleerd in hun bloed). Omdat de zenuw beschadigd is, wordt deze distaal steeds gevoeliger en wordt hij gemakkelijk geactiveerd door niet-toxische stoffen zoals voedsel, pollen, sommige schimmels en een subgroep van chemische stoffen.

De beste strategie om de dynamiek van de homeostase te herstellen in geval van een aanval van het milieu (bijv. kwik, lood, pesticiden, bacteriën) op het lichaam is het wegnemen van de prikkels door de totale belasting van het lichaam te verminderen en, indien mogelijk, de specifieke triggerende stoffen te elimineren. Indien mogelijk moet ech-

ter de voedingsstatus worden versterkt om de totale belasting van het lichaam door verontreinigende stoffen te verminderen door een efficiëntere stofwisseling. De GRS maakt deel uit van elk van deze bewegingen van voedingsstoffen. Dit komt omdat alle voedingsstoffen (eiwitten, CHC, lipiden, glucose, zuurstof) en afvalstoffen (kooldioxide, ureum) door de moleculaire zeef^{Q315} van de matrix moeten bewegen, vanaf het basismembraan van de vaatwand, door de matrix, door het basismembraan van het eindorgaan, door de cel, en vervolgens weer terug. In ieder geval helpt uitstekende voeding volgens onze ervaring om periodieke (chemische gevoeligheid) of aperiodieke (chronische degeneratieve ziekte) homeostatische verstoringen te stabiliseren, maar meestal niet om ze te genezen, tenzij er een afname is van de totale belasting van het lichaam of van specifieke weefsels, verontreinigende stoffen of andere schadelijke prikkels. Alleen een vermindering van de totale belasting van het lichaam gedurende een bepaalde periode zal aperiodieke en periodieke homeostatische verstoringen stoppen.

Vanwege de bovengenoemde feiten kan niet-chaotische energie, bijvoorbeeld voedsel, via het wederzijdse (feedback) informatiesysteem van het GRS berichten door het lichaam sturen. Zo weet het totale lichaam wat de lokale behoefte aan voedingsstoffen is, wat er te veel of te weinig is, en kan het op deze signalen reageren zoals het dat doet bij een vreemde indringer. Bij een subgroep van chemisch gevoelige patiënten, vaak met blootstelling aan chemische stoffen, worden lipotrofe factoren geactiveerd die leiden tot vetophoping of, omgekeerd, kan het lichaam ondervoeding

ontwikkelen als gevolg van een verminderde opname door een veranderde doorlaatbaarheid van de darmen en renale lekkage van voedingsstoffen. Bij deze subgroep van patiënten lijkt een lipopenische factor een rol te spelen. [154] Ook hier kan verkeerde informatie als gevolg van overmatige inname van waterverontreinigingen en voedsel van slechte kwaliteit, chemisch verontreinigd voedsel, vreemde chemische stoffen en andere ingeademde stoffen, als gevolg van chronische blootstelling aan milieuverontreinigende stoffen³¹⁶, een vertraging en verandering van de dynamiek van de homeostase veroorzaken. Het lichaam wordt meestal energie-inefficiënt, wat leidt tot zwakte en vermoeidheid of dyshomeostase, waarbij een pathologisch proces begint te ontstaan. Overtollige afvalstoffen zoals ureum, ammonium en kooldioxide kunnen het lichaam ook signaleren om de dynamiek van de homeostatische reactie te veranderen.^{Q317} Soms kan deze reactie zowel schadelijk als heilzaam zijn voor het lichaam.

1-4-5 Afweersysteem

1-4-5-1 Latentie van het redox-systeem

De afweerreactie omvat meestal het vrijkomen van vrije radicalen om de micro-organismen te doden of te reageren op het binnendringen van chemische stoffen. Het is een redox-uitbarsting waarbij de peroxide-radicaal vrijkomt uit de fagocyt en de OCI-reactie plaatsvindt met een respiratoire uitbarsting. Deze lokale vrijgave van een vrije radicaal kan alles in de omgeving vernietigen, inclusief normaal weefsel. Volgens Heine vormt de structurele combinatie van water en

suikerbiopolymeren het oudste informatie- en afweersysteem van zuurstofademende cellen. Deze suikerpolymeren zijn geschikt om de latente ontstekingsbereidheid van het bindweefsel te helpen een niveau van homeostase te bereiken, zodat het lichaam geen schade oploopt terwijl het redoxsysteem een normale hoeveelheid elektronen opneemt en afgeeft.^{Q318} Door dit redoxsysteemfenomeen van de CTM kan elke situatie die de elektrische toon van de ECM verandert, worden gecodeerd en wederzijds verspreid en lokaal, en soms door het hele lichaam, worden verwerkt. Tegelijkertijd kunnen overtollige extracellulaire elektronen en protonen in de vorm van zuurstof- en hydroxylradicalen, die worden veroorzaakt door de opname van schadelijke prikkels en die bij elke enzymgestuurde transformatiereactie (d.w.z. $\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$, Fe , Cu , $\text{HO} + \text{HO} \pm \text{O}_2$) in het lichaam optreden, worden geneutraliseerd door water en suikerpolymeren. De warmte die bij deze reacties vrijkomt, is nodig voor de verdere stimulatie van biologische processen. Het homeostatisch evenwicht tussen de vorming van overtollige verontreinigende stoffen en dit matrixneutralisatieproces moet altijd in stand worden gehouden om het lichaam normaal te laten functioneren. Als dat niet het geval is, treedt er een ontsteking op.

Het is duidelijk dat het verkrijgen van energie uit zuurstof noodzakelijk is voor het leven. Bij dit proces genereert zuurstof vrije radicalen en daarom moeten potentieel ontstekingsbevorderende vrije radicalen worden geneutraliseerd voordat ze het lokale weefsel kunnen beschadigen. De energie die vrijkomt uit de antioxidatieve enzymprocessen en

voedingsstoffen (superoxide dismutase, glutathionperoxidase, ascorbinezuur, vitamine A en E), die deze vrije radicalen neutraliseren, kan worden opgenomen door de water- en suikerpolymeren van de ECM, wat niet alleen leidt tot een afkoeling van de warmte die vrijkomt bij de lokale redoxreacties, maar tegelijkertijd ook energie beschikbaar maakt voor het behoud van de homeostase. De efficiënte vrijmaking van energie is van cruciaal belang voor een optimale dagelijkse werking. De schadelijke effecten van de vrije radicalen worden dus gebufferd door de CTM.

Hoogenergetische elektronen reageren op een vergelijkbare manier als de redoxreactie, die voor een groot deel voortkomt uit de oxidatieve afbraak.^{Q318} De elektronen- en protonverplaatsingen die optreden bij het enzymatische zuurstofmetabolisme leiden voornamelijk tot de vorming van meerdere radicalen. Door dit normale proces wordt energie via de grondsubstantie opgenomen in het fysiologische redoxpotentieel van het organisme. Als de enzymatische stadia die verantwoordelijk zijn voor de elektronen- en protonoverdracht worden verstoord, wat lokaal kan beginnen, bijvoorbeeld door een onvoldoende bloedtoevoer of directe vernietiging, ontstaat er een productie van radicalen met als gevolg een lokale kwetsbaarheid van het weefsel.

Als de schade chronisch is, als gevolg van een overmatige niet-specifieke totale of specifieke belasting van het lichaam, leidt de daaruit voortvloeiende niet-fysiologische verandering van het redoxpotentieel van de grondsubstantie, die een overmaat aan vrije radicalen produceert, tot een gevaarlijke toestand waarin chronische ontstekingsziekten

kunnen optreden, met als gevolg chemische gevoeligheid, arteriosclerose, diabetes, enz. en vaak ook het ontstaan van tumoren. De nadruk wordt gelegd op het feit dat neutralisatie van vrije radicalen nadat het micro-organisme is gedood of de binnengedrongen chemische stof is verdwenen, essentieel is voor het beëindigen van de afweerreactie. [154] Een persoon wordt bijvoorbeeld gebeten door een mug. Zijn huid reageert met een bult, maar de reactie wordt snel geneutraliseerd in ongeveer 15 minuten. De bult verdwijnt en de reactie is beëindigd.

1-4-5-2 Het vroege afweermecanisme

Zoals eerder aangetoond, is het GRS, aangezien het het communicatiesysteem van het lichaam is, ook een integraal onderdeel van het afweermecanisme vanwege de noodzaak van aanpassings- en overlevingsprocessen. Hier kan een bericht van letsel lokaal, regionaal, distaal of centraal optreden en omvat het het beheersen en aantrekken van lokale en distale fysiologische veranderingelementen, zoals immigratie of transmigratie van leukocyten, basofielen, macrofagen, fibroblasten en al het andere dat het afweermecanisme van het lichaam in gang zet. Wanneer de dynamiek van de homeostase onder druk komt te staan en wordt overschreden door chronische schadelijke prikkels die voortdurend het afweermecanisme activeren, kunnen tropische veranderingen, chronische ontstekingen, periodieke (chemische gevoeligheid) en uiteindelijk aperiodieke (chronische degeneratieve ziekten) homeostatische ziekten ontstaan. Als de dynamiek van de homeostase kan voorkomen dat het afweermecanisme

chanisme voortdurend wordt geactiveerd, ontstaat er geen ziekte. Uiteindelijk kan het afweersysteem bij chemische overgevoeligheid gemakkelijker worden geactiveerd, totdat niet-toxische stoffen, zoals voedingsmiddelen, de ontsteking in stand kunnen houden of verspreiden.^{Q319,320} De details van het ontstaan en de verspreiding van ontstekingen zullen later worden besproken.

De nadruk moet worden gelegd op het verminderen van de overgevoeligheid van het afweersysteem door het vermindere van de totale hoeveelheid schadelijke prikkels in het lichaam. De weerstand van het lichaam bestaat uit onderling verbonden niveaus, met erfelijke weerstand en barrièresystemen (bijv. huid en slijmvliezen) als de twee oorspronkelijke verdedigingsniveaus. Deze afweer omvat ook het immuunsysteem met zijn niet-specifieke en specifieke componenten (d.w.z. oppervlakte-IGA) op het meest geavanceerde niveau; het mucosa-geassocieerde lymfatische systeem (MALT) fungeert als mediator, net als andere lokale immuunsystemen en aangeboren functies. Deze kunnen allemaal worden versterkt door goede voeding en vermindering van de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen.

Weerstand wordt beschouwd als genetisch bepaald en is daarom altijd aanwezig en passief effectief (mensen zijn bijvoorbeeld van nature resistent tegen het runderpestvirus [aangeboren immuniteit]). Bij de behandeling van duizenden chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve patiënten in de afgelopen dertig jaar hebben we bij EHC-Dallas en Buffalo echter ontdekt dat de dynamiek van de homeostati-

sche weerstandsreacties aanzienlijk kan worden beïnvloed door manipulatie van de omgeving en voeding. We hebben bijvoorbeeld patiënten gehad met terugkerende infecties gedurende het hele jaar. Zodra hun totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen was verminderd en hun voeding was hersteld, bleef hun reactiesysteem in de alarmfase, verdwenen hun infecties en hadden ze de daaropvolgende 25 jaar geen infecties meer. Hun fagocytische index varieerde aanvankelijk van 50 tot 70%. Dit bereik keerde terug naar 95-100% nadat manipulatie van de omgeving het immuunsysteem weer in staat stelde krachtig weerstand te bieden aan elke reactie die door de omgeving werd veroorzaakt (figuur 1.65A en B).

De effecten van toxische stoffen op fagocytose

figuur 1.65a Effecten van toxische stoffen op leukocyten en macrofagen. Verminderde fagocytose en dodend vermogen. (Uit EHC-Dallas, 2002.)

[155]

(B) Filtermechanisme van oppervlakken

figuur 1.65B Het filtermechanisme van het lichaam. (Uit EHC-Dallas, 2005.)

[155] Het genetisch bepaalde reactiesysteem lijkt te worden beïnvloed door veranderingen in het milieu, die vervolgens kunnen worden geoptimaliseerd door vermindering van de totale lichaamsbelasting, verbetering van de voeding en verwijdering van specifieke triggerende stoffen. Het is bekend

dat resistentie bij mensen optreedt wanneer zij worden blootgesteld aan andere dieren. Nu is echter aangetoond dat een deel van de patiënten met varkenshartkleppen antistoffen tegen het varkensvirus ontwikkelt en bij kwetsbaarheid opnieuw ziek kan worden met de ziekte^{Q321}, wat suggereert dat overbelasting door de omgeving de aangeboren genetische immuniteit kan beïnvloeden.

De integriteit van oppervlaktebarrières is uiterst belangrijk voor het behoud van de dynamiek van de homeostase, omdat ze kunnen voorkomen dat de totale omgevingsbelasting (virussen, bacteriën, toxines en trauma's) het lichaam binnendringt en het systeem belast. Het behoud van de weerstand van de oppervlaktebarrières hangt af van het vermogen om de epitheelcellen en de olieachtige laag van de huid en de slijmproducerende cellen van het slijmvlies in goede conditie te houden en de integriteit van het slijmvlies van het maag-darmkanaal, de urinewegen, de geslachtsorganen en de luchtwegen te behouden. Bovendien moeten delen van de huid en het slijmvlies die vitamine A, C en E, oppervlakte-IGA en de anti-verontreinigende enzymen superoxide-dismutase, glutathionperoxidase en catalase gebruiken, voortdurend van voldoende voedingsstoffen worden voorzien om een robuuste weerstand te behouden. De mate van blootstelling aan de externe omgeving hangt af van de totale milieubelasting (biologische, fysische en chemische componenten) en de specifieke hoeveelheid en kwaliteit van de prikkels. Een vermindering van deze totale en specifieke milieubelasting is van cruciaal belang voor het behoud van de gezondheid door overmatige belasting van het dynami-

sche homeostatische mechanisme te voorkomen. (Zie het gedeelte ‘Totale lichaamsbelasting’.

Wanneer een schadelijke stof de oppervlaktebarrières binnendringt, wordt het homeostatische proces geactiveerd en worden de aanpassingsmechanismen in gang gezet. Het homeostatische aanpassingsproces vindt plaats op alle niveaus van het lichaam, van de huid en slijmvliezen tot de lokale CTM en elke cel, celmembraan en subcellulair of biochemisch neutraliserend mechanisme. Als de hoeveelheid schadelijke stof te groot of te giftig is, ontstaat er een ontsteking (zie het gedeelte over ontstekingen). Als de hoeveelheid schadelijke stof of de toxiciteit onder een bepaalde drempelwaarde blijft, functioneren de homeostatische aanpassingsprocessen goed en treedt er geen ontsteking op. Dit is het optimale onderhoudsniveau dat nodig is om ziekte te voorkomen en een goede gezondheid te behouden.

[156]

tabel 1.12

[146] Het barrièresysteem van de huid en slijmvliezen functioneert als een onmiddellijk reflexmechanisme. Het houdt micro-organismen en toxische stoffen weg van de in eerste instantie steriele en minder toxische interne lichaamsdelen en houdt ze statisch op potentiële binnendringingsplaatsen. Figuur 1.65 B. De ECM is een secundair barrièresysteem omdat het als een moleculaire zeef selectief is voor het passeren van moleculen en ionen.^{Q78} Het houdt stoffen die te

groot zijn, zoals bacteriën, virussen en veel giftige chemicaliën, buiten. Hetzelfde geldt voor de bloedvatwanden, de filters van het lymfestelsel en de filters van de lever en de milt, evenals het parenchymale celmembraanfilter. De barrièreweerstand functioneert in het lichaam als een reeks mechanische filters, die schadelijke prikkels op één of meerdere niveaus kunnen tegenhouden. Deze filters omvatten de huid en slijmvliezen, de bindweefselmatrix op de plaats van binnenkomst, de bloedvatwanden, de CTM na de bloedvaten op de plaats van het eindorgaan, de lymfocyten en macrofagen, het basismembraan van het eindorgaan en het celmembraan van het eindorgaan. Zie tabel 1.12.

Het proces van lokale homeostase na letsel (bacteriën, virussen, giftige chemicaliën en trauma) verloopt als volgt. De weefselreactie kan in vier fasen worden onderverdeeld. Deze omvatten de histiocytische, microfagische, monocytische en lymfocytische fase. Hoewel ze als een continuüm voorkomen, worden ze afzonderlijk besproken.

1-4-5-3 Weefselreactie op lokale binnendringing (aanvankelijk subinflammatoir)

Weefselgebonden histiocytische (macrofage) afweerfase De eerste verandering na binnendringing van schadelijke prikkels wordt gevolgd door een niet-specifieke en specifieke cellulaire afweerreactie. De niet-specifieke reactie treedt aanvankelijk op. Als deze reactie niet voldoende is, treedt de specifieke immuunrespons op als een continu proces.

In de histocytische fase, die niet-specifiek is, worden de

weefselgebonden histocyten (macrofagen) vrijgegeven door een pH-daling als gevolg van de afgifte van sulfaten, carbo-nylen, acetaten en andere zuren die door de schadelijke prikkel uit het CTM worden afgesplitst. De vrijgekomen weefselgebonden histocyten (macrofagen) proberen de initiërende stof, of het nu bacteriën, virussen, parasieten, vreemde deeltjes of chemicaliën zijn, af te schermen. In deze fase is er ook een verhoogde permeabiliteit van de capillaire wand als gevolg van late vasodilatatie, waardoor oedeem kan ontstaan, waardoor de toxische stoffen of biologische prikkels worden verdund.^{Q322} Vervolgens treedt vasoconstrictie op, waardoor vasculaire spasmen ontstaan om homeostase op gang te brengen als de patiënt een traumatische wond heeft; of er treedt ook vasoconstrictie op als de patiënt wordt blootgesteld aan schadelijke prikkels die vrije radicalen en een daling van de pH veroorzaken als gevolg van hypoxie en zure producten.

Het calciumgehalte stijgt, het magnesiumgehalte daalt en er komt ATPase vrij om de omstandigheden te ondersteunen die nodig zijn om de initiële energie voor de dynamische homeostatische processen te leveren. Deze energie-uitbarsting heeft een grote invloed op het verloop van de ziekte. Vaak wordt, zoals bij een mierenbeet, de binnendringing overwonnen en stopt de reactie kort nadat het toxische middel is geneutraliseerd. Als de dynamische homeostatische energie zwak is, verspreidt de ziekte zich of ontstaat er een lokale ontsteking. Als deze sterk is, treedt er geen ziekte op en stopt de reactie.

Als de verwonding beperkt blijft, treedt er geen verdere re-

actie op. Als de verwonding echter iets langer aanhoudt of intenser is, worden de zwakke signalen passief door het lichaam gestuurd.

Een voorbeeld van zwakke energie die resulteert in een slechte reactie wordt benadrukt in het volgende geval:

[157]

Casestudy. Een patiënt met chronische vermoeidheid probeert te sporten. Ze zal niet veel kunnen doen omdat ze al chronische acidose en een te hoge totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen heeft. De verhoogde belasting met verontreinigende stoffen als gevolg van de lichaamsbeweging zal leiden tot een verhoogde behoefte aan zuurstof in het weefsel dat al marginaal van zuurstof wordt voorzien, waardoor de bestaande acidose verergert en de patiënt nog meer invalide wordt dan vóór het begin van de lichaamsbeweging. Het homeostatische mechanisme (dat al overbelast is) zal niet in staat zijn om correct te reageren, waardoor meer energie nodig is en de patiënt niet meer kan functioneren. Hier treedt het kenmerk van $< 100\%$ winst op, waarbij de stofwisseling al marginaal is omdat de patiënt chronisch slecht functioneert. Deze chronisch slechte functie zal haar algehele functie verder verminderen omdat de stofwisseling niet naar behoren kan functioneren. De patiënt wordt vervolgens blootgesteld aan nieuwe prikkels, zoals het binnendringen van bacteriën via een wond. De leukocyten en macrofagen van de patiënt kunnen geen krachtige reactie op gang brengen en de infectie krijgt niet alleen voet aan de grond na het binnendringen, maar verspreidt zich ook snel, wat leidt tot ernstige sepsis met abscessen in het zachte weefsel. Wanneer het abces uiteindelijk onder controle wordt gebracht, ontstaat chronische osteomye-

litis. Deze aandoening smeult maandenlang voort, waarbij de patiënt niet in staat is de infectie te elimineren. Uiteindelijk raakt de voedingsstoffenvoorraad uitgeput en wanneer de patiënt onbedoeld wordt blootgesteld aan pesticiden in haar voedsel, gaat nog meer weerstand verloren. Er treedt een fulminante infectie op en de patiënt overlijdt.

Microfaagfase

Na de weefselgebonden histiocytische fase volgt de microfaagfase. In de microfaagfase worden de PMN's en meer lokale macrofagen geactiveerd. Deze cellen migreren naar het beschadigde gebied en proberen de schadelijke stof op te nemen. De bloedvaten blijven lekken, waardoor het lokale oedeem toeneemt. Lokaal oedeem verdunt niet alleen de schadelijke stof, maar laat ook immunoglobulinen binnendringen die vrijkomen bij de afbraak van de plasmacellen, die door een eerdere blootstelling gevoelig zijn geworden voor het bestrijden van de schade. De reacties tot dit stadium worden als niet-specifiek geclassificeerd. Om de acidose te bufferen en de schadelijke prikkels te bestrijden, neemt de leukolyse tot meer dan vier keer de normale waarde toe.^{Q323}

Macrofagenfase

Als de microfagenfase niet wordt gevolgd door een adequate, snelle reactie om de schadelijke stof te neutraliseren, treedt een algemeen systemisch alarmsignaal op. Dit resulteert in de specifieke macrofagenfase met de afgifte van de monocytische factor uit het beenmerg en verschillende lymfeklieren en organen. Deze overgang naar de monocytische-

macrofagenfase betekent dat er een overgang plaatsvindt van de humorale shockfase naar de antihumorale antishockcondities, wat een overgang is van de prodromale fase naar de actieve immunologische fase. De humorale shock wordt opgelost door de fysiologische toename en introductie van de monocytische factor (drievoudig geconjugeerde vetzuren), die monocyten aantrekt. Monocyten worden vanuit het perifere bloed en het beenmerg aangetrokken om vanuit distale gebieden naar het lokale letselgebied te migreren, waar ze worden geactiveerd om te veranderen in macrofagen. Dit proces duurt drie tot vijf dagen. De humorale-autonome shockfase met monocytose activeert het hele afweersysteem in het lichaam. Het aantal lymfocyten in het bloed neemt af en de snelheid van leukocytolyse neemt toe,^{Q324} kennelijk om de aanhoudend lage pH tegen te gaan. Er is een afname van veneus bloedoxyhemoglobine als teken van zuurstofgebruik in het perifere bloed als gevolg van de stress van het letsel. Er komen meer alfa- en bèta-gammaglobulinen vrij uit afgebroken plasmacellen, waardoor hun concentratie in het letselgebied toeneemt. Deze reacties zijn duidelijk zichtbaar bij een gezonde afweerfunctie, maar verdwijnen geleidelijk in de loop van homeostatische regulatiestoornissen zoals chemische gevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten, die het gevolg zijn van een overbelasting van chronische schadelijke prikkels, totdat ze niet meer zichtbaar zijn of kunnen worden teruggedraaid wanneer de macrofaag (monocytische) fase ten einde loopt. Van veel giftige stoffen, zoals hexachloorbenzeen, is bekend dat ze de macrofaagfunctie verlammen.^{Q325} In een schone wond of bij een milde toxische verwonding is de ontsteking, als die al

optreedt, uiterst mild en verdwijnt deze binnen 4 tot 5 dagen. Als het gebied waar de verwonding is opgetreden verontreinigd is, treedt een matige tot ernstige ontsteking op. (Zie het gedeelte over de fysiologie van wondgenezing en het gedeelte over ontstekingen.)

Lymfocytische fase

Lymfocytische factor komt vrij wanneer de lymfocyten zich verplaatsen, waardoor de lymfocytische fase ontstaat. Ten slotte kan de verwonding chronisch worden, waarbij lymfocyten het gebied binnendringen en de lymfocytische fase in gang zetten. De specifieke immuuncelreactie treedt op. Lymfocytische factor stimuleert lymfocyten en verhoogt de celgemedieerde immuniteit. Dit is waargenomen bij 1500 patiënten die autogene lymfocytische factor ALF kregen, die is geïsoleerd en ontwikkeld in het Environmental Health Center in Dallas. (Zie het hoofdstuk Behandeling in deel 4 - Mechanismen van hart- en vaatziekten en chemische gevoeligheid.)

[158] Immuunprocessen zijn waarnemingsprocessen die op niet-neuronale basis onderscheid maken tussen eigen en niet-eigen, waardoor de dynamiek van het homeostatische proces in stand wordt gehouden. Lymfocyten (B- en T-lymfocyten met subpopulaties van helper-, suppressor- en killer-cellen) zijn in staat tot waarneming, geheugen en herkenning, waardoor er minder energie wordt verbruikt en de homeostase efficiënter verloopt wanneer ze in contact komen met een vreemde stof. Volgens Heine kunnen lymfocyten

vanwege hun specificiteit^{Q326} daarom worden beschouwd als een ‘mobiel brein’ van het lichaam, en macrofagen en granulocyten als een ‘mobiele darm’. De combinatie van ‘mobiel brein en mobiele darm’ zorgt voor een duidelijkere waarneming en neutralisatie van schadelijke stoffen, wat helpt om de dynamiek van de homeostase in stand te houden. (Zie hoofdstuk 3: Immuunsysteem.) Zo kunnen de lymfocyten als ontvangers en reactoren van omgevingsversterking deelnemen aan het informatieverzamelsysteem van het lichaam voor homeostase, terwijl de granulocyten, die deel uitmaken van de aanpassingsreactie, samen met de macrofagen fungeren als vernietigers en zuiveraars van afvalstoffen uit een door schadelijke stoffen gestimuleerd gebied.

Uiteraard kunnen voedingsstoffentekorten en zelfs mentale stress de weerstand veranderen. Ader^{Q327} heeft bijvoorbeeld aangetoond dat stressveroorzakende mentale toestanden (zoals die zenuwen die epinefrine afgeven, gemeten met de hartslagvariabiliteitstest), die optreden door de cerebrale hechting van de centrale homeostatische controle, ook de weerstand van de darmen verminderen.^{Q78} In dergelijke gevallen van homeostatische feedback via de hormonen van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as zijn leukocyten, perifere zenuwen en de gehele basale homeostatische regulatie minder resistent.^{Q329} Dezelfde stressreactie treedt op als gevolg van schadelijke prikkels uit de omgeving wanneer autonome neurologische reacties worden gemeten met pupillografie en hartslagvariabiliteit.

Een kenmerk van de leukocytenfunctie dat van bijzonder belang is voor de basale homeostatische regulatie, is hun

vermogen tot fysiologische leukocytolyse.^{Q3} In dit geval staan neutrofiele granulocyten in overheersende hoeveelheden op de voorgrond. Elke afwijking van de dynamiek van de homeostase (zelfs standaardafwijkingen) wordt tegengegaan door zelfvernietiging van leukocyten, waarbij talrijke biologisch actieve stoffen (cytokines, prostaglandinen, leukotriënen, proteasen, hydrolasen, DNA, RNA, enz.) vrijkomen. Deze leukolyse treedt op natuurlijke wijze op, door normale lichaamsstress voor buffering, en op onnatuurlijke wijze, door overmatige oxidatieve stress en ontstekingen. Leukolyse (necrotische celdood), met desintegratie van cellen en mitochondriën in de celkern en de celmembraan, mag niet worden verward met genetisch bepaalde ‘celsuïcide’ of apoptose, waarbij – in tegenstelling tot fysiologische leukocytolyse – een typische pyknose van de celkern zonder opening van de celmembraan zichtbaar is. De apoptotische cel verdwijnt gewoon zonder de andere cellen te beïnvloeden.^{Q78} Leukolyse kan echter beide mechanismen bevatten. (Zie hoofdstuk 3: Immuunsysteem.) Voor een goede gezondheid met een goede homeostase moet er dus een evenwicht zijn tussen celproductie, celafgifte en fysiologische celvernietiging.

Alle homeostatische therapieën, inclusief antihomotoxische geneeskunde, zijn geschikt om fysiologische leukocytolyse te stimuleren en lysis bij pathologische overschotten te remmen.^{Q329,78}

Afweerreacties hebben een speciale relatie met het darmslijmvlies. (Zie het hoofdstuk over het maag-darmstelsel in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chro-

nische degeneratieve ziekten.) Dit darmslijmvlies, dat 75% van de afweer van het lichaam uitmaakt, heeft de best ontwikkelde matrix in het lichaam met een overeenkomstig hoog percentage bindweefselcellen (fibroblasten, lymfocyten, macrofagen, granulocyten, plasmacellen en – in het bijzonder mestcellen) en ingebedde autonome zenuwvezels (“lymforeticulair weefsel”). Het darmslijmvlies laat, net als het beenmerg, zien dat afweercellen de associatie met terminale autonome zenuwvezels nodig hebben om goed te kunnen functioneren. Zie figuur 1.66. De anatomische opbouw benadrukt dus het belang van het GRS als communicatiesysteem voor homeostase.

1-4-5-4 Immunrespons

Het immuunsysteem dat verband houdt met het darmslijmvlies vormt het grootste immuunorgaan in het lichaam. (Zie hoofdstuk 3.) De interactie tussen de matrix, leukocyten en autonome zenuwvezels, die wordt gereguleerd door neuro-endocriene cytokines, hangt samen met de ritmische celvernieuwing van het darmepitheel.

[159]

Darmmucosa

figuur 1.66 Darmmucosa. (Aangepast uit Netter, F.H., The CIBA collections of Medical Illustrations, Vol. 3, New York: CIBA, 49, 1962. Met toestemming.)

[159] vervolg tekst Deze functionele relaties zijn op hun

beurt afhankelijk van een gezonde darmflora (ca. 1014 bacteriën, schimmels en virussen plus 1014 het aantal lichaamscellen). De darmflora kan worden beschadigd door verstoringen in de basisdynamiek van de homeostatische regulatie, zelfs bij adequate voeding (bijvoorbeeld door permanente mentale belasting, ‘stress’ of een overbelasting door chemische stoffen, bacteriën, schimmels [candida] of parasieten). De darmfunctie is daarom de potentieel meest voorkomende homeostatische versturende factor van het organisme, die verantwoordelijk is voor brandend maagzuur, winderigheid, een opgeblazen gevoel, constipatie of diarree. Zonder een robuuste dynamische darmgezondheid heeft men geen robuuste dynamische distale homeostase in enig orgaan. Er zijn talrijke voorbeelden van hoe de darmgezondheid de rest van de lichaamsfuncties beïnvloedt. Een voorbeeld hiervan zijn patiënten met het HLA-B-27-genetisch defect, dat leidt tot spondylitis ankylopoetica. Dit zijn patiënten bij wie de symptomen, waaronder artritis, bijna uitsluitend door voeding onder controle kunnen worden gehouden.³³⁰ Een tweede voorbeeld is de patiënt met het prikkelbare darmsyndroom in combinatie met chronische vermoeidheid, die onder controle kan worden gehouden door het drinken van niet-verontreinigd bronwater. Een ander voorbeeld is de patiënt met hartritmestoornissen die onder controle worden gehouden door het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen. Een verder voorbeeld is de astmapatiënt die onder controle kan worden gehouden door een dieet met het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en een vermindering van chemische stoffen in voedingsmiddelen.

Het lymfestelsel dat verbonden is met het darmslijmvlies (GALT) vormt het grootste deel van het slijmvliesgeassocieerde lymfeweefsel (MALT) in het lichaam en is daarom van primair belang voor het handhaven van de dynamiek van de homeostase. Het zorgt voor een interfase tussen het darmepitheel, de autonome zenuwvezels, de leukocyten (vooral lymfocyten) en de basale homeostatische regulatie. **[160]** Deze factoren zijn de redenen voor een evenwichtige darmflora, spijsvertering, absorptie en eliminatie, die gedurende het hele leven in stand moeten worden gehouden om de gezondheid te behouden.

De opname van antigenen uit het darmlumen in het darmgeassocieerde lymfatische weefsel (GALT) vindt plaats via macrofaagachtige, gespecialiseerde darmepitheelcellen (M-cellen of microvilli-cellen). Deze cellen fagocyteren en verwerken alleen niet-fysiologische bacteriën, virussen en toxische stoffen. Door dit proces worden antigene determinanten teruggetransporteerd naar het celoppervlak, waar ze zich binden aan MHC-complexen (weefselcompatibiliteitsantigeen) van de glycocalyx. T- en B-lymfocyten, die interepitheliaal rondzwerven, absorberen deze determinanten en verzamelen zo informatie over de antigeenomstandigheden in de darm. De lymfocyten keren terug naar de lymfeklieren van het slijmvlies, waar ze andere lymfocyten hierover informeren. Vanaf dat moment beginnen de B-lymfocyten met de productie van slijmvliesbeschermend IgA en antigeenbindend IgG. Zie het hoofdstuk Gastro-intestinaal in deel 2 - Mechanismen van chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten voor meer informatie. De T-lymfocy-

ten zwerven via de bloedbaan en de lymfevaten door het hele MALT om de afweercellen daar te informeren.³³¹ Tegelijkertijd kunnen B- en T-lymfocyten verschillende hormonen en neuropeptiden afgeven. Bovendien worden deze hormonen en neuropeptiden geproduceerd door de centrale hypofyse en de lokale chromaffinecellen in de darmen, die onregelmatig verspreid zijn over de slijmvliescellen (eencellige endocriene klieren) in de darmen. Er worden receptoren aangemaakt voor (bijvoorbeeld ACTH, endorfines, somatostatine, stof P, VIP, IGF1 insuline-achtige groeifactor en misschien nog veel meer). Bijgevolg heeft GALT zowel een nerveuze als hormonale terugkoppeling naar het endocriene systeem, waardoor een gelokaliseerd, geregionaliseerd en distaal gecentraliseerd GRS wordt voltooid. Zo wordt de dynamiek van de homeostase in stand gehouden. Zoals eerder vermeld, heeft het centrale homeostatische mechanisme verbindingen met de hersenhelften, waardoor mentale en andere omgevingsinvloeden de darmen kunnen beïnvloeden en vice versa.^{Q78,334} In het algemeen kunnen exogene en endogene homotoxicosen (milieuverontreiniging en interne verontreiniging) dus zowel psychosomatische als somatopsychische oorzaken hebben. Aangezien er sprake is van een wisselwerking, is het in de meeste gevallen onmogelijk om de eerste prikkel te bepalen vanwege het grote aantal mogelijke oorzaken, behalve wanneer de persoon in kwestie wordt onderzocht onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden. Onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden wordt de totale schadelijke prikkelbelasting verminderd en bevindt de patiënt zich in een deadaptieve toestand, waardoor specifieke oorzaak-gevolgrelaties (oraal, geïnhaleerd,

geïnjecteerd) eenvoudiger kunnen worden vastgesteld. Het is echter in het algemeen altijd mogelijk om de totale belasting van het lichaam met verontreinigende stoffen in elke situatie te beoordelen, mits de arts de mate van verontreiniging van de omgeving begrijpt. Zie hoofdstuk 3 voor meer informatie.

1-4-5-5 Niet-immuun ontgiftiging in relatie tot homeostase en het afweermechanisme

Hieronder worden de basismechanismen beschreven waarmee schadelijke prikkels worden geneutraliseerd nadat ze het lichaam zijn binnengedrongen. Als de totale belasting van het lichaam te groot en chronisch is, betaalt men meestal een energie- en voedingsprijs voor het herstel van de dynamische homeostatische functie.

De schadelijke prikkels dringen door invasie of intrusie via het slijmvlies binnen in de CTM, waardoor het GRS wordt geactiveerd. Vervolgens wordt een homeostatische reactie met aanpassingsproces in gang gezet. Hier worden lokale, regionale en centrale homeostatische reacties in gang gezet en wordt het vroege afweermechanisme geactiveerd, zoals op de vorige pagina's is aangegeven. Het CTM is ook in staat om de vrije radicalen die vaak door de schadelijke prikkels worden gegenereerd, te neutraliseren en zolang de verontreinigende belasting niet te groot is, treedt er geen ontsteking op. Zodra er sprake is van overmatige activering, treedt er ontsteking op.

Niet-immuun ontgiftingsprocessen zijn processen die ver-

ontreinigende stoffen, bacteriën, virussen, chemische toxines enz. uit het lichaam verwijderen via niet-enzymatische en enzymatische biochemische transformatiesystemen, die deel uitmaken van het homeostatische aanpassingsmechanisme. Dit kan lokaal gebeuren met veranderingen in de pH, neutralisatie door chemische transformatie, neutralisatie van vrije radicalen, enz. Zodra de schadelijke prikkel is binnengedrongen en de verontreinigende belasting te groot is en de cellulaire afweer niet heeft geneutraliseerd, is de sekwestratie van de prikkel de volgende verdedigingslinie. Sekwestratie kan plaatsvinden in de matrix of in elk weefsel of orgaan, hoewel spieren, lever en hersenen de belangrijkste sekwestratiegebieden lijken te zijn. [161] Sequestratie is een acuut overlevingsmechanisme waarbij de schadelijke prikkels worden omringd om te voorkomen dat alle schadelijke stoffen zich verspreiden en in één keer in overweldigende hoeveelheden in de rest van het lichaam terechtkomen. Vaak komt een acute en grote hoeveelheid giftige stof het lichaam binnen, waardoor het sequestratieproces in gang wordt gezet om acute dood of ernstig letsel te voorkomen. De prijs die het lichaam voor deze sequestratie betaalt, is langdurige interne blootstelling, vaak met chronische ziekten en uitputting van voedingsstoffen tot gevolg. Een persoon wordt bijvoorbeeld blootgesteld aan een bijna dodelijke dosis kwik. Om in eerste instantie te overleven, wordt het kwik in verschillende geïsoleerde delen van het lichaam opgeslagen. Na verloop van tijd en in tijden van stress komt het kwik vrij, wat chronische ontstekingen en vervolgens chronische ziekten veroorzaakt. Tijdens het sekwestratieproces gaan voedingsstoffen verloren en raken ze uitgeput, waardoor het li-

chaam vatbaarder wordt voor nieuwe blootstellingen. De lever synthetiseert en slaat bijvoorbeeld metallothioneïne op voor het zinkmetabolisme; tijdens blootstelling aan cadmium bindt metallothioneïne grote hoeveelheden cadmium in de lever en sekwestreert deze.^{Q332}

De sekwestratie van cadmium vermindert doorgaans de toxiciteit ervan, maar het zinkmetabolisme raakt daarbij beschadigd. Daardoor functioneren zinkafhankelijke ontgiftingsystemen slecht en neemt de ontgiftiging van andere xenobiotica (bijv. alcohol) af. Dit is een van de mechanismen waardoor alcoholintolerantie ontstaat bij patiënten met chemische overgevoeligheid. Bovendien kan de immuunfunctie worden veranderd door het zinktekort, dat niet alleen de ontgiftiging van andere xenobiotica vermindert, maar ook de immuunfunctie verandert. Door deze afname van de ontgiftiging neemt de totale belasting van het lichaam toe, wat leidt tot een toename van chemische overgevoeligheid en/of chronische degeneratieve ziekten.

Als de verontreinigende stof de cel onherstelbaar beschadigt, vindt mitose plaats om de dode cel te vervangen. Celbeschadiging is niet altijd fataal, omdat subcellulair herstel via biosynthetische routes vaak wordt versneld door trauma, bijvoorbeeld tetrachloorkoolstof veroorzaakt een verlies van het vermogen om substraatoxidatie uit te voeren en te gebruiken als gevolg van mitochondriale schade.^{Q333} Deze schade gaat gepaard met de synthese van ATP en door de toename van ATPase wordt het celmetabolisme geïntensiveerd, waardoor genezing sneller kan plaatsvinden.

Zo kan het cellulaire herstelproces beschadigde mitochon-

driën en celactiviteit herstellen zonder necrose en door ATPase te verhogen. Cellen kunnen ook muteren tot kwaadaardige en niet-kwaadaardige tumoren, of hypofunctioneel worden, d.w.z. organochloorpesticiden kunnen borstkanker veroorzaken en fagocytose verstoren.^{Q325} Deze celveranderingen zijn blijkbaar te wijten aan de toxische eigenschappen van organochloorpesticiden, die het DNA kunnen veranderen, en aan hun hormoonnabootsende eigenschappen, die de oestrogeenreceptoren in de borsten beschadigen. Verschillende schadelijke prikkels veroorzaken verschillende reacties die leiden tot gevoeligheid van een cel. Staphylococcus veroorzaakt bijvoorbeeld neutrofiele proliferatie en daarmee leukocytolyse. Intracellulaire pathogenen en extracellulaire organismen veroorzaken lymfocytoproliferatie; parasitaire invasie veroorzaakt eosinofilie;^{Q337} en de meeste darmorganismen veroorzaken een gemengde reactie.^{Q335} De gevoeligheid van de cel voor het toxine hangt af van de specialisatie van de cel, d.w.z. myocardcellen zijn gevoelig voor hypoxie en snel delende cryptcellen in de darmen zijn gevoelig voor DNA-synthese-remmers zoals stikstofmosterd.³³⁶ Een ongelijke verdeling van een toxine zal de gevoeligheid veranderen; zo worden toxines uit de maag verteerd in de lever, die het peptide-enzym heeft om toxines te vernietigen. Bovendien bevat de maag zoutzuur, dat sommige stoffen vernietigt. Als dezelfde toxine in de longen terecht zou komen, zou deze mogelijk niet zo snel worden vernietigd omdat er weinig van dit peptide in de longen aanwezig is, met als gevolg schade aan het longweefsel. Een ander proces dat een cel vatbaarder maakt, heeft te maken met hoe elke cel reageert op de schadelijke stof en wat elke

cel vervolgens met de schadelijke stof doet. De cellen van de lever beschikken bijvoorbeeld over voldoende microsomale enzymen om de prikkel snel te vernietigen, meer dan andere cellen in het lichaam.^{Q337} Als de schadelijke prikkels de celmembraan binnendringen, kunnen alle subcellulaire elementen worden beschadigd, waaronder de replicatie van de cellkernen en de betrouwbaarheid van cellijnen, wat bij verstoring leidt tot afwijkende cellen, bijvoorbeeld tumoren. Er treedt een verstoring van het DNA en RNA op, waardoor de activiteit van synthetasen verandert en mitochondriale disfunctie optreedt, wat het ATP-gehalte verlaagt en chronische vermoeidheid veroorzaakt. Een door verontreinigende stoffen veroorzaakte omschakeling van aëroob naar anaëroob metabolisme vermindert de energieproductie met een factor 36, wat bij sommige patiënten chronische vermoeidheid verklaart. Lysozomen zijn sterke nucleaire fosfaten die giftige enzymen kunnen vrijmaken. Peptiden worden verstoord door pyrogene steroïden, pachytene-antibiotica en andere toxische stoffen zoals gypoxine. Toxische stoffen kunnen ook het xenobiotische katabolisme in het ruwe endoplasmatisch reticulum en het gladde endoplasmatisch reticulum voor de eiwitproductie veranderen. [162] Plasmamembranen hebben microheterogeniteit met antigeenherkenningsplaatsen, die worden verstoord door schadelijke prikkels, waardoor antigenen van verschillende voedingsmiddelen, schimmels, pollen, bacteriën en virussen niet worden herkend. Bij beschadiging wordt de patiënt panhypersensitief, zoals te zien is bij sommige chemisch gevoelige patiënten.

Er treedt vaak schade aan het moleculaire doelwit op door verontreinigende stoffen.^{Q338} Schade aan eiwitten kan de enzymfunctie verstoren, wat van invloed is op nucleïnezuren en op structurele, transport-, opslag- en regulerende eiwitten.^{Q339} Transporteiwitten kunnen worden beschadigd, wat kan leiden tot oedeem en intracellulaire onbalans, hormonale veranderingen, veranderde boodschapperactiviteiten en een verstoring van de membraanremmers.^{Q340}

Enzymdisfunctie kan wijdverspreid of lokaal zijn, d.w.z. dat schade aan lactaatdehydrogenase of cytochroom (p-450) bepaalde soorten ontgifting zal beïnvloeden of elimineren, zoals die in combinatie met oxidatieve biochemische ontgiftingsprocessen.^{Q341}

Blootstelling aan organofosfaat- of carbamaatpesticiden zal de remming of de veranderingen van het cholinesterase-enzym beschadigen.^{Q342} Nucleïnezuur in DNA wordt verstoord door bestraling en aromatische polycyclische koolwaterstoffen; beide kunnen tumorvorming veroorzaken.^{Q343} Er kan schade aan structurele eiwitten optreden, wat gewichtsverlies kan veroorzaken.^{Q344} Er kan schade aan drager- en opslageiwitten optreden, d.w.z. eiwitten kunnen worden aangeast door CO, NO₂, alkaliën, alkaminen, CN en H₂S.^{Q345} Informatieve of regulerende eiwitten kunnen worden beschadigd door schadelijke prikkels die veranderingen in de hersenfunctie en neurologische reacties veroorzaken, wat vervolgens snel kan leiden tot stemmingswisselingen, depressie enz.^{Q346}

Co-enzymen zijn in beperkte hoeveelheden aanwezig en kunnen door schadelijke prikkels worden beschadigd. Zo

leidt een aanval van vrije radicalen op NADPH tot een snelle disfunctie, waardoor de Krebs-cyclus en de energiegeneratoren van ADP naar ATP worden beschadigd.

De integriteit van de lipidenmembranen kan gemakkelijk worden beschadigd door lipofiele organische koolwaterstoffen, oplosmiddelen, enz. Deze schade kan leiden tot autotransfusie van de xenobiotica die aan de membranen zijn gehecht. Deze autotransfusie kan een verschuiving van mineralen naar de cel veroorzaken in gebieden waar deze niet thuishoren, d.w.z. Ca, ++ aluminium, mangaan, lood, enz. kunnen intracellulaire wandbeschadiging veroorzaken. De celoppervlakte-actieve stoffen van de longen kunnen worden vernietigd en het cholesterolgehalte in het bloed kan door deze xenobiotische aanval worden verhoogd. Mangaan beschadigt eiwitten.^{Q347} Koolhydraten, een belangrijk bestanddeel van het GRS en ECM van dit systeem, kunnen door xenobiotica worden verstoord, waardoor communicatie onmogelijk wordt.

Schade aan het metabolisme van vreemde stoffen door verontreinigende stoffen kan worden veroorzaakt door een toename van de totale lichaamsbelasting of door een toename van specifieke verontreinigende stoffen. Er is veel niet-katalytische reactieve interactie tussen nucleofielen (een elektronendonor) en elektrofielen (elektronacceptor), waarbij de ene van exogene oorsprong is en de andere van matrix- of intracellulaire oorsprong.^{Q348} Natriumbicarbonaat neutraliseert bijvoorbeeld zoutzuur in de maag. Een ander voorbeeld is de directe neutralisatie van 1,2-ethanen, kwik, cadmium, lood en vele andere verbindingen door gereduceerd

glutathion (tabel 1.13).

Andere directe ontgiftingsreacties zijn onder meer: cysteïne neutraliseert direct nitro-oxiden, natriumnitraat en nitrobenzeenverbindingen; NADPH neutraliseert nitrobenzenen en benzopyrenen; albumine neutraliseert direct benzopyreen en fenylacetaat; aminoderivaten van Schiff-basen neutraliseren biogene aminen; carbonyl neutraliseert direct hydrazines en hydraziden tot hydrazonen; neutrale waterige oplossingen (bijv. plasma) neutraliseren cocaïne en sommige benzopyrenen; zure media (maagzuur) neutraliseren veel xenobiotica, net als natriumbicarbonaat; terwijl salicylzuur en acetaminofen elkaar neutraliseren.^{Q349} Het lichaam heeft een groot vermogen om zich te beschermen door niet-enzymatische chemische reacties.^{Q350}

Katalytische omzetting van vreemde stoffen wordt mogelijk gemaakt door de substructuren (lipofiele chemicaliën) te verdelen over verschillende fasen (ECM, kern, mitochondriën, ruw endoplasmatisch reticulum, golgi-apparaat, lysosomen en het hydrofiele cytoplasma). De huidige kennis suggereert dat het grootste deel van de biotransformatie plaatsvindt door enzymesystemen, maar niet-enzymatische neutralisatie van chemicaliën kan niet worden uitgesloten.

Het metabolisme van vreemde stoffen vindt meestal plaats in de microsomale fracties van het ruwe endoplasmatisch reticulum (figuur 1.67), maar een deel van het metabolisme vindt plaats in de mitochondriën en andere delen van de cel.

Het cytochroom 350-systeem, bestaande uit B2, B3, B6, Fe, Zn, Mg, Se, Cu en O2, is nodig voor de ontgifting, aange-

zien dit het meest voorkomende systeem is dat hierbij betrokken is. Andere betrokken voedingsstoffen zijn vitamine C, foliumzuur, fosfatidylcholine en bioflavonoïden.

[163]

tabel 1.13

Overbelasting met verontreinigende stoffen kan de volgende niet-katalytische reacties tussen nucleofielen en elektrofielen verstoren bij chemisch gevoelige en chronisch degeneratieve ziekten.

[163] vervolg tekst In dit proces is oxidatie (verlies van elektronen), die zowel enzymatisch als niet-enzymatisch kan zijn, een van de belangrijkste ontgiftingsprocessen. Soms is voor dit proces ook water en NADPH nodig en soms zelfs enzymen (oxidasen). Reductie (opname van elektronen) vereist een tekort aan O₂ en NADPH, en reductase-afbraakprocessen maken gebruik van water, carbonyltransferasen en carbonyl-esterasen.

Conjugatiereacties zijn vaak primair en vereisen O₂. De vijf algemene categorieën omvatten (1) acetylering (vereist ook acetylco-enzym A, N-acetyltransferase, B5 en een pH van 5,6-7,2); (2) acylering (peptideconjugatie door carboxylase met de aminozuren glycine, glutamine en taurine. Hiervoor zijn acetyl-ligasen en acetyl-transferasen en ATP in de mitochondriën nodig. De uitscheiding gebeurt via benzoëzuur, hippuurzuur en glycociden; (3) zwavelconjugatie, waarbij PAPS, glutathion-transferasen, anorganische sulfaten en cysteïne of rhodanase worden gebruikt; (4) methylering,

waarbij gebruik wordt gemaakt van S-adenosyl-L-methionine-afhankelijke methyltransferase, B12, foliumzuur, magnesium en zuurstof met een pH-balans van 7,3-8,2; worden gebruikt om veel amines, fosfaten, histamine, serotonine enz. te neutraliseren. Glucuronidering ontgift het grootste deel van de verontreinigende stoffen, evenals fenolen en glucuronidering, en heeft het hoogste vermogen om fenol te ontgiften, maar heeft een lage affiniteit voor de stof. Het is mogelijk dat dit systeem blaaskanker veroorzaakt als de omstandigheden gunstig zijn voor arylaminen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen via deze route kunnen ontstaan.

[164]

Soorten enzymatische en niet-enzymatische ontgiftiging na overbelasting met verontreinigende stoffen

figuur 1.67 Redoxreactie bij niet-enzymatische en enzymatische ontgiftiging bij overbelasting met verontreinigende stoffen. (Uit EHC-Dallas, 1995.)

[164] Soms hebben ontgiftingsprocessen toxische effecten of brengen ze meer toxische stoffen naar boven. Zo veroorzaken cyanide of gechloreerde of gefluoreerde waterstofsulfideverbindingen een pseudo-halogeeneffect op de schildklier, wat leidt tot thyroïditis. Een ander voorbeeld van toxische effecten is de oxidatie van organohalogenen, koolstofdissulfiden en de insecticiden van carbonylfosfotriomaten die formaldehyde, koolmonoxide en fosgeen, een zenuwgas, produceren. Deze verbindingen kunnen de enzymactiviteit verminderen en de werking van het cytochroom p-450-systeem beïnvloeden.

Alle afweermechanismen zijn erop gericht om ontstekingen te onderdrukken. Deze situatie kan worden bereikt als er voldoende voedingsstoffen aanwezig zijn en de verontreinigende belasting niet te hoog is. Zodra aan deze twee voorwaarden niet wordt voldaan, treedt er een ontsteking op en ontstaat er een geheel nieuwe situatie van veranderde fysio-

logie en ziekte.

1-4-6 Herstelmechanisme — genezing

Wondgenezing vindt voortdurend en gelijktijdig plaats nadat proteolytische enzymen en groeifactoren door macrofagen zijn afgegeven en hun werk hebben gedaan om beschadigd weefsel te vernietigen. [165] Herstel is afhankelijk van de fibroblasten en de kracht en intactheid van het NSMR en de voedingstoestand van het lichaam. Veel kwetsbare delen van het lichaam hebben tijdens het genezingsproces te maken met blokkades van voedingsstoffen. Deze beschadigde delen hebben geen weefselvervanging nodig, maar wel voedingsstoffen om hun normale functie te kunnen hervatten. Andere wonden zijn ernstiger en vereisen wel weefselvervanging. Deze grotere wonden activeren de NSMR van de fibroblasten om de gaten in het normale weefsel op te vullen, waardoor littekens ontstaan en het weefsel geneest. Als de wond te groot of te intens is, bijvoorbeeld door een trauma of een schadelijke prikkel, ontstaan er altijd littekens, maar als de prikkel mild is, ontstaan er geen littekens. Beide gevallen worden hieronder besproken.

1-4-6-1 Niet-specifieke mesenchymreactie

De CTM is niet alleen een ondersteunend systeem voor het epitheel van het slijmvlies en een dynamisch mechanisch filtersysteem, maar vanwege de eerder in dit hoofdstuk besproken eigenschappen maakt het ook deel uit van een van de belangrijkste communicatiesystemen en herstelsystemen van het lichaam. Deze communicatie is een regulerende fac-

tor in de dynamiek van de homeostase, omdat de CTM op het juiste moment en bij het juiste signaal wondgenezende stoffen afgeeft. De genezende wond bevat de eindcapillairen, de autonome zenuwuiteinden, het lymfestelsel, de cellulaire afweer door macrofagen, die proteolytische enzymen afgeven om weefsel af te breken, het herstelmechanisme door de fibroblasten (collageen, PG/GAG's) en mestcellen. De NSM-reactie is uiterst actief in het filteren van informatie voor wondgenezing en het vervolgens aanpassen van reacties om zowel externe als interne schadelijke prikkels op te vangen en te neutraliseren, waardoor wondgenezing kan plaatsvinden.

Deze genezingsreactie kan optreden bij zowel zeer kleine verwondingen als bij ernstige wonden. Het is een voortdurend proces dat bij een normale fysiologie optreedt als gevolg van de normale afbraak en de noodzaak van genezing van de CTM. De meeste verwondingen die in het lichaam optreden, zijn klein, maar ze kunnen ernstig worden als ze chronisch worden, wat kan leiden tot ernstige littekens en zelfs falen van eindorganen. Als de lokale en regionale homeostatische controle verloren gaat, zal er geen volledige genezing zonder littekens plaatsvinden.

Casestudy. Een 43-jarige blanke vrouw meldde zich bij het EHC-Dallas met ernstig gezwollen en zwerende benen. Ze kon nauwelijks lopen en had ondraaglijke pijn in beide benen. Ze vertoonde 4+ pit-oedeem in beide benen. In beide benen waren zweren van 3 tot 16 centimeter aanwezig en er waren meerdere plaatsen met spontane blauwe plekken en vasculaire pustuleuze erupties. Zie afbeelding 1.68. Laboratoriumresultaten toonden een afname van suppressieve T-cellen, CD3, CMI

(2), een veranderde autonome functie en PvO_2 —55 mm/Hg. De patiënte kreeg een rotatiedieet met biologische voeding en moest voedingsmiddelen vermijden waarvoor ze gevoelig was, nadat intradermale tests positieve resultaten hadden opgeleverd. Verdere behandeling omvatte het drinken van bronwater uit glazen flessen en het schoonmaken van haar woonomgeving. Ze kreeg antigeeninjecties voor voedingsmiddelen, schimmels en chemicaliën waarvoor ze gevoelig was. Er werd intraveneuze en orale voeding toegediend en er werd zuurstoftherapie van 8 liter per dag gedurende 2 uur voorgeschreven. In een periode van drie maanden verdwenen de zweren en het oedeem volledig en kon ze herhaling goed voorkomen.

De hersenen kunnen de periferie beïnvloeden, maar ook de periferie kan de hersenen beïnvloeden. Het is vaak waargenomen dat wanneer een persoon met pijn of opgeslagen verontreinigende stoffen die leiden tot spier- en fasciale spasmen, wordt behandeld met een vorm van fysiotherapie, hij of zij onmiddellijk een scherpere hersenfunctie, mentale helderheid en energie vertoont, zowel fysiologisch, metabool, immunologisch als op het gebied van informatieverwerking. De reinigende reacties vinden plaats via het GRS wanneer de dynamiek van de homeostase wordt bereikt en gehandhaafd. Wanneer de schadelijke prikkels echter langdurig zijn of toenemen, versterkt het NSMR zich voor genezing, wat een reeks anatomische veranderingen veroorzaakt die leiden tot een verandering in de fysiologie. Deze NSM-reactie kan afwijkend zijn als gevolg van een veranderde homeostatische fysiologie, wat kan leiden tot ziekteprocessen zoals arteriosclerose, nier- en longfalen.

Rekening houdend met de eerder besproken anatomische en fysiologische feiten, kan elke schadelijke prikkel dit systeem activeren, dat vervolgens informatie verspreidt op lokaal, regionaal en centraal niveau, met een reeks metabolische veranderingen, waaronder vasculaire spasmen. Een domino-effect resulteert in een anatomische, niet-specifieke mesenchymale reactie, die het lichaam morfologisch verandert en zo fibreuze littekens vormt.^{Q127} Bij deze reactie zijn fibroblasten betrokken (zoals beschreven onder cellulaire afweer), die meer PG/GAG's en collageen afgeven, en weefselmacrofagen, die groeifactoren afgeven, waaronder proteolytische enzymen.

[166]

Foto 1 benen

4+ Oedeem en zwerende benen vóór de behandeling

Foto 2 benen

Zwerende benen volledig genezen, oedeem verdwenen na 3 maanden behandeling

figuur 1.68 (Zie kleurenbijlage na pagina 364.) Zwerende benen genezen na het volledig vermijden van verontreinigende stoffen en voedingsmiddelen. Andere behandelingen waren injectietherapie met schimmels, chemicaliën en voedingsmiddelen waarvoor zij gevoelig was; intraveneuze en orale voedingstherapie; sauna/fysiotherapie; zuurstoftherapie en het gebruik van autogene lymfocytische factor. (Uit EHC-Dallas, 2004.)

[166] vervolg tekst De circulerende macrofagen geven ook groeifactoren af, net als de monocytten en de granulocyten, die proteasen en lysozymen afgeven. De mestcellen, die his-

tamine en heparine afgeven, en de plasmacellen, die IGG afgeven, zijn allemaal betrokken bij de genezing van weefsel. De schadelijke omgevingsprikkels voor de bovengenoemde cellen kunnen leiden tot een cascade van gebeurtenissen die resulteren in afbraak van bindweefsel door het vrijkomen van proteasen, d.w.z. matrixmetalloproteïnasen (MMP's), lysozymen, hydrolasen uit leukocyten, mestcellen en macrofagen, met daaropvolgend herstel door het NSMR, als gevolg van de macrofagen, mestcellen en fibroblasten.

Bij een acuut groot letsel wordt het bindweefsel in het gebied rond het letsel afgebroken. Dit letselgebied geneest door de productie van collageen en PG/GAG's door de fibroblasten, waardoor een litteken ontstaat. Als het letsel licht is, ontstaat er geen litteken. Als het letsel langer aanhoudt, dieper is en intenser, ontstaat er een litteken. Littekenvorming blijft optreden als herhaaldelijk lage niveaus van schadelijke prikkels het lichaam binnenkomen. Deze gebieden met overmatige wondvorming komen vaak op dezelfde plaats voor; interferentievelden worden ook in hetzelfde orgaan aangetroffen totdat het eindorgaan falen optreedt.

Een voorbeeld van overmatige wondgenezing is een nier die voortdurend wordt beschadigd door een zwaar metaal zoals lood, waarbij wondgenezing door het NSMR optreedt. Uiteindelijk zou er zoveel littekenweefsel ontstaan dat de nier zou afsterven en het eindorgaan zou falen.

Fysiologie van wondgenezing

[167] Hoewel het wondgenezingsproces van weefsel tot weefsel enigszins verschilt, is het proces in het hele lichaam vergelijkbaar. Het resultaat in bijna alle weefsels is littekenweefsel wanneer de wond ernstig genoeg is. Het doel van acute wondbehandeling is het bevorderen van het natuurlijke herstelvermogen van het lichaam, zodat een sterk maar minimaal zichtbaar litteken ontstaat. Over het algemeen kan het normale wondgenezingsproces niet worden versneld.

De fysiologie van wondgenezing wordt in fasen beschreven en verschilt weinig van de zojuist beschreven eerste cellulairereactie. Zie figuur 1.69.^{Q351} Hoewel elk van deze fasen afzonderlijk wordt besproken, lopen de fasen zonder duidelijke grenzen in elkaar over.

Fasen van wondgenezing

figuur 1.69 De fasen van wondgenezing worden weergegeven. In de vroege fasen (linksboven) hechten bloedplaatjes zich aan collageen dat door beschadiging van de bloedvaten is blootgelegd, waardoor een plug ontstaat. De intrinsieke en extrinsieke stollingscascades genereren fibrine, dat zich met bloedplaatjes combineert tot een stolsel in het beschadigde gebied. De eerste lokale vasoconstrictie wordt gevolgd door vasodilatatie onder invloed van histamine, PGE₂, PGI₂, serotonine en kinines. Neutrofielen zijn de belangrijkste ontstekingscellen (hier wordt een polymorfonucleaire cel weergegeven). In de migratiefase (rechtsboven) vormen fibrine en fibronectine de belangrijkste componenten van de voorlopige wondmatrix. Extra ontstekingscellen, evenals fibroblasten en andere mesenchymale cellen, migreren naar het wondgebied. Geleidelijk aan vervangen macrofagen de neutrofielen als de belangrijkste ontstekingscellen. Angiogene factoren induceren de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten in de vorm van capillairen. Epitheelcellen rücken vanuit de basale laag van de epidermis het

wondgebied binnen. Het fibrine-bloedplaatjesklonter kan uitdrogen en een korst vormen. In de proliferatieve fase (onder, links) hebben de oprukkende epitheelcellen het wondgebied bedekt. Er ontstaan nieuwe capillairen. De sterkte van de wond neemt toe door de gestaag toeneemende productie van collageen en glycosaminoglycanen door fibroblasten. Collageen vervangt fibrine. Myofibroblasten zorgen voor wondcontractie. In de late fase (rechtsonder) vindt littekenhermodellering plaats. Het totale collageengehalte in de wond stabiliseert zich; oud collageen wordt afgebroken terwijl nieuw collageen wordt aangeemaakt. Het aantal crosslinks tussen collageenmoleculen neemt toe en de nieuwe collageenvezels worden zo uitgelijnd dat de treksterkte van de wond geleidelijk toeneemt. Nieuwe capillairen vormen samen grotere bloedvaten. Het epitheel geneest, hoewel het nooit helemaal zijn normale structuur terugkrijgt. (Uit Lawrence, W.T., Bevin, A.G., en Sheldon, G.F., ACS Surgery: Principles and Practice, 7 Acute Wound Care, WebMD Inc., Fig. 3, 2007. Met toestemming.)

[168] Hemostase De meeste wonden reiken tot in de dermis, waardoor bloedvaten worden beschadigd en bloedingen ontstaan. Dit proces stimuleert vasoconstrictie in de beschadigde bloedvaten, onder invloed van epinefrine uit de perifere bloedsomloop en norepinefrine uit het sympathische zenuwstelsel. Prostaglandinen, zoals prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}) en tromboxaan A₂, spelen ook een rol. Terwijl de bloedvaten samentrekken, hechten bloedplaatjes zich aan het collageen dat door beschadiging van het bloedvatendotheel is blootgelegd en vormen een prop. Bloedplaatjesaggregatie tijdens het homeostatische proces leidt tot het vrijkomen van cytokines en andere proteïnen uit de alfa-granulen van het cytoplasma van bloedplaatjes. Deze cytokines omvatten van bloedplaatjes afkomstige epidermale groeifactor (PDGF), transformerende groeifactor-β (TGF-β), transformerende

groefactor- α (TGF- α), basische fibroblastgroefactor (bFGF, fibroblastgroefactor 2 [FGF2]), van bloedplaatjes afkomstige epidermale groefactor (PD-EGF) en van bloedplaatjes afkomstige endotheelcelgroefactor (PD-ECGF). Sommige van deze cytokines hebben een direct effect in een vroeg stadium van het genezingsproces, terwijl andere lokaal worden gebonden en een cruciale rol spelen in latere stadia van de genezing.

De extrinsieke stollingscascade wordt gestimuleerd door een weefselfactor die vrijkomt uit het beschadigde weefsel en is essentieel voor de vorming van stolsels. De intrinsieke cascade wordt geactiveerd door blootstelling aan factor XII en is niet essentieel. Beide stollingscascades genereren fibrine, dat samen met bloedplaatjes een stolsel vormt in het beschadigde gebied. Bij een grote wond kan het oppervlakkige deel van dit stolsel na verloop van tijd uitdrogen, waardoor een korst ontstaat. Naast zijn bijdrage aan de hemostase is fibrine het belangrijkste bestanddeel van de voorlopige matrix die zich tijdens de vroege genezing in de wond vormt. Fibrine wordt bedekt met vitronectine uit het serum en fibronectine afkomstig van zowel serum als geaggregeerde bloedplaatjes. Fibronectines zijn een klasse van glycoproteïnen die de hechting van migrerende fibroblasten en andere celtypen aan het fibrinegitter vergemakkelijken.³⁵² Door de celhechting te beïnvloeden, is fibronectine een belangrijke modulator van de migratie van verschillende celtypen in de wond.^{Q353,354} Bovendien bindt het fibrine-fibronectine-rooster verschillende cytokines die bij het letsel vrijkomen en dient het als reservoir voor deze factoren in de latere stadia

van de genezing.^{Q355}

Ontsteking Weefselbeschadiging op de plaats van het letsel stimuleert de ontstekingsreactie. Deze reactie is het meest uitgesproken tijdens de eerste 24 uur na het ontstaan van een wond. Bij schone wonden verdwijnen de tekenen van ontsteking relatief snel en zijn er na 5-7 dagen weinig of geen ontstekingscellen meer te zien. De genezing verloopt zoals beschreven in het gedeelte over de macrofaagfase. Bij besmette wonden kan de ontsteking langdurig aanhouden. De tekenen van ontsteking, oorspronkelijk beschreven door Hunter in 1794,³⁵⁶ zijn rubor (erytheem), tumor (oedeem), calor (warmte) en dolor (pijn).

De tekenen van ontsteking worden voornamelijk veroorzaakt door veranderingen in de venulen met een diameter van 20-30 μm aan de distale zijde van het capillaire bed. In de eerste 5-10 minuten na het ontstaan van de wond verbleekt de huid als gevolg van vasoconstrictie, wat bijdraagt aan hemostase. De aanvankelijke vasoconstrictie wordt gevolgd door vasodilatatie, wat het karakteristieke erytheem veroorzaakt. De vasodilatatie wordt gemedieerd door (1) vasodilaterende prostaglandinen zoals PGE en prostacycline, die worden afgegeven door beschadigde cellen; (2) histamine, dat wordt afgegeven door mestcellen en mogelijk in mindere mate door bloedplaatjes; (3) serotonine, ook afgegeven door mestcellen; (4) kinines, waarvan de afgifte wordt gestimuleerd door de stollingscascade; en mogelijk ook door andere factoren. Naarmate de bloedvaten verwijden, hebben de endotheelcellen die de microvenulen bekleeden de neiging om samen te trekken en van elkaar los te ko-

men, wat resulteert in een verhoogde vasculaire permeabiliteit. Serum migreert naar de extravasculaire ruimte, waardoor oedeem ontstaat. Ontstekingscellen hechten zich aanvankelijk losjes aan de endotheelcellen die de capillairen bekleeden en rollen langs het endotheliale oppervlak van de bloedvaten. De ontstekingscellen hechten zich uiteindelijk aan de vaatwand, in een proces dat wordt gemedieerd door de $\beta 2$ -klasse van integrines, en migreren vervolgens naar de extravasculaire ruimte.^{Q357} Chemo-attractanten stimuleren de migratie van ontstekingscellen naar het beschadigde gebied. Terwijl monocyten vanuit de capillairen naar de extravasculaire ruimte migreren, transformeren ze in macrofagen in een proces dat wordt gemedieerd door serumfactoren en fibronectine.^{Q358–360} Na migratie moeten de ontstekingscellen worden geactiveerd voordat ze hun biologische functies kunnen uitoefenen.

[169] Neutrofielen zijn de overheersende ontstekingscellen in de wond gedurende de 2-3 dagen na het ontstaan van de wond, maar uiteindelijk worden macrofagen de overheersende ontstekingscellen in de wond. Aangezien monocyten in veel kleinere aantallen in het serum aanwezig zijn dan neutrofielen, is het niet onverwacht dat ze in het begin zelden in het wondgebied worden aangetroffen. Nadat ze in de wond zijn verschenen, nemen zowel neutrofielen als macrofagen beschadigd weefsel op en verteren dit in lysosomen. Nadat neutrofielen beschadigd materiaal hebben gefagocyteerd, stoppen ze met functioneren en geven ze vaak de inhoud van de lysosomen vrij, wat kan bijdragen aan weefselbeschadiging en een langdurige ontstekingsreactie. Ontste-

kingscellen en vloeibaar weefsel vormen samen pus, dat al dan niet steriel is, afhankelijk van de aanwezigheid van bacteriën. In tegenstelling tot neutrofielen blijven macrofagen in leven nadat ze bacteriën of beschadigd materiaal hebben gefagocyteerd. De verschuiving naar een overheersend ontstekingsceltype in de wond, van neutrofielen naar macrofagen, is ten minste gedeeltelijk te danken aan de langere levensduur van macrofagen. Macrofagespecifieke chemo-attractanten kunnen ook selectief macrofagen naar de wond lokken.

Naast fagocytose zijn macrofagen in staat MMP's af te scheiden die beschadigd weefsel afbreken; ze zijn ook een primaire bron van cytokines die andere aspecten van het genezingsproces mediëren. Experimentele studies hebben aangetoond dat neutrofielen niet essentieel zijn voor normale genezing,³⁶¹ terwijl macrofagen wel noodzakelijk zijn.³⁶² Deze aanvullende functies van macrofagen – met name hun rol als bron van cytokines – maken hen waarschijnlijk essentieel.

Migratiefase Tijdens de migratiefase trekken veel stoffen fibroblasten en andere mesenchymale cellen naar de wond, waaronder veel van de cytokines^{Q352,363–365} (Tabel 1.14). Het is niet bekend welke daarvan op verschillende momenten na het ontstaan van de wond biologisch het meest actief zijn. De fibroblasten migreren langs het raamwerk van fibrine en fibronectine, zoals vermeld. Deze migratie gaat gepaard met de opregulatie van integrinereceptoren op de celmembranen, waardoor de cellen zich op verschillende plaatsen in de matrix kunnen binden en zich door het raamwerk kunnen trek-

ken. Migratie door de voorlopige matrix wordt ook vergemakkelijkt door de synthese van MMP's, die helpen een pad voor de cellen vrij te maken. Extra cytokines stimuleren de proliferatie van mesenchymale cellen die belangrijk zijn voor het wondgenezingsproces zodra deze cellen naar het wondgebied zijn aangetrokken^{Q366,367} (zie tabel 1.14).

Angiogenese Angiogenese wordt ook geïnitieerd in de migratiefase tijdens de eerste 2 of 3 dagen na het ontstaan van de wond. Vóór revascularisatie van het beschadigde gebied is de micro-omgeving van de wond hypoxisch en wordt deze gekenmerkt door hoge melkzuurgehaltes en een lage pH. Angiogene factoren stimuleren het proces van neovascularisatie. Enkele van de krachtigste angiogene factoren zijn afkomstig van bloedplaatjes en macrofagen.^{Q368,369} (Zie tabellen 1.14 en 1.15.) Nieuwe bloedvaten ontwikkelen zich vanuit bestaande bloedvaten als capillairen. De capillairen groeien vanaf de randen van de wond naar gebieden met onvoldoende perfusie binnen de voorlopige wondmatrix, waar het lactaatgehalte verhoogd is en de zuurstofspanning in het weefsel laag is. De vorming van nieuwe bloedvaten omvat zowel migratie als proliferatie van cellen. Beide cellulaire activiteiten worden gemoduleerd door de angiogene cytokines. Een belangrijk aspect van de migratie van endotheelcellen is de opregulatie van het α - β 3-integrinebindingsdomein, dat de binding van de endotheelcellen aan de matrix vergemakkelijkt. Migrerende endotheelcellen produceren plasminogeenactivator, dat de afbraak van fibrine katalyseert, evenals MMPs, die helpen bij het creëren van paden door de matrix voor de zich ontwikkelende bloedvaten. Wanneer de

ontluikende capillairen andere zich ontwikkelende capillairen ontmoeten, komen ze samen en ontstaat er bloedstroming. Naarmate het gewonde gebied meer doorbloed raakt, consolideren de capillairen zich tot grotere bloedvaten.

Epithelisatie Epithelisatie van de huid omvat de migratie van cellen vanuit de basale laag van de epidermis over het ontblootte wondgebied.^{Q370} Dit migratieproces begint ongeveer 24 uur na het ontstaan van de wond. De migrerende cellen vormen banden van 40-80 Å' breed die met een elektronenmicroscop kunnen worden waargenomen en met antiactine-antilichamen kunnen worden gekleurd. Ongeveer 48 uur na de verwonding worden de basale epidermale cellen aan de rand van de wond groter en beginnen ze zich te vermenigvuldigen, waardoor meer migrerende cellen worden geproduceerd. Als het normale basale membraan intact is, migreren de cellen er gewoon overheen; als dat niet het geval is, migreren ze over de voorlopige fibrine-fibronectine matrix.^{Q371} Wanneer de migratie begint, verdwijnen de desmosomen die de epitheelcellen met elkaar verbinden en de hemidesmosomen die de cellen met het basale membraan verbinden.^{Q372}

[170]

tabel 1.14

Betrokkenheid van cytokines bij wondgenezende functies

[171]

tabel 1.14 vervolg

Betrokkenheid van cytokines bij wondgenezende functies (vervolg)

[171]

tabel 1.15

Celbronnen van cytokines

[171] Vervolg tekst Migrerende cellen brengen integrines tot expressie op hun celmembranen die de migratie vergemakkelijken. Tijdens de migratie scheiden ze extra eiwitten af die deel gaan uitmaken van het nieuwe basismembraan, waaronder tenascin^{Q373}, vitronectine en collageen type I en V. Bovendien produceren ze MMP's om de migratie te vergemakkelijken, zoals hierboven vermeld.

Wanneer epitheelcellen die vanuit twee gebieden migreren elkaar ontmoeten, verhindert contactremming verdere migratie. De cellen waaruit de epitheliale monolaag bestaat, differentiëren vervolgens tot basale cellen en delen zich, waardoor uiteindelijk een neo-epidermis ontstaat die uit meerdere cellagen bestaat. De epithelisatie verloopt zowel vanaf de wondranden als vanaf de epitheliale aanhangsels.

[172] De epitheliale vooruitgang wordt vergemakkelijkt door adequate debridement en een verminderd aantal bacteriën, evenals door het afvlakken van de rete-pegs in de dermis grenzend aan het wondgebied. Het epitheel keert nooit terug naar zijn vorige toestand. De nieuwe epidermis aan de rand van de wond blijft enigszins hyperplastisch en verdikt, terwijl de epidermis over de rest van de wond dunner en kwetsbaarder is dan normaal. De rete-pegs vormen zich niet

in het genezen gebied.

Proliferatieve fase en collageensynthese De proliferatieve fase van wondgenezing begint ongeveer vijf dagen na het ontstaan van de wond. Tijdens deze fase beginnen de fibroblasten die naar de wond zijn gemigreerd PG's en collageen te synthetiseren, waardoor de wond aan kracht wint. Tot dit moment heeft fibrine het grootste deel van de sterkte van de wond geleverd. Hoewel er tijdens de eerste vijf dagen van het genezingsproces slechts een kleine hoeveelheid collageen wordt aangemaakt,^{Q374} neemt de snelheid van de collageensynthese na de vijfde dag sterk toe. Het collageengehalte van de wond neemt gedurende drie weken voortdurend toe, waarna het begint af te vlakken.^{Q375}

Hoewel er minstens 18 soorten collageen bestaan (zoals eerder besproken), zijn type I, dat 80-90% van het collageen in de huid uitmaakt, en type III, dat de resterende 10-20% uitmaakt, van primair belang voor de huid. Een hoger percentage type III-collageen wordt aangetroffen in embryonale huid en in de vroege fase van wondgenezing. Een cruciaal aspect van collageensynthese is de hydroxylatie van lysine- en proline-groepen in het collageenmolecuul. Dit proces vereist specifieke enzymen en zuurstof, vitamine C, α -ketoglutarate en ijzer, die als cofactoren fungeren. Hydroxyproline, dat bijna uitsluitend in collageen voorkomt, dient als marker voor de hoeveelheid collageen in weefsel. Hydroxylysine is nodig voor de vorming van covalente crosslinks tussen collageenmoleculen, wat in hoge mate bijdraagt aan de sterkte van wonden. Een tekort aan zuurstof of vitamine C of de onderdrukking van enzymatische activiteit

door **corticosteroïden** kan leiden tot ondergehydroxyleerd collageen dat geen sterke crosslinks kan vormen. Ondergehydroxyleerd collageen wordt gemakkelijk afgebroken. Nadat collageenmoleculen door fibroblasten zijn gesynthetiseerd, komen ze vrij in de extracellulaire ruimte. Daar vormen ze na enzymatische modificatie fibrillen en vezels die de wond stevigheid geven. Aanvankelijk worden de collageenmoleculen bij elkaar gehouden door elektrostatische crosslinks terwijl fibrillen worden gevormd. Deze crosslinks worden vervolgens vervangen door stabielere covalente bindingen. De covalente bindingen ontstaan tussen lysine en lysine, tussen lysine en hydroxylysine en tussen hydroxylysine en hydroxylysine;^{Q376} de sterkste crosslinks ontstaan tussen hydroxylysine en hydroxylysine.

PG's, die ook tijdens de proliferatieve fase van de genezing worden aangemaakt, bestaan uit een eiwitkern die is gekoppeld aan een of meer glycosaminoglycanen. Dermataansulfaat, heparine, heparinesulfaat, keratinesulfaat en hyaluronzuur zijn de meest voorkomende PG's. De biologische effecten van PG's zijn minder goed bekend dan die van collageen. Ze verankeren over het algemeen specifieke eiwitten op bepaalde plaatsen en beïnvloeden de biologische activiteit van doeleiwitten. Heparine is een belangrijke cofactor van bFGF tijdens angiogenese. Andere PG's vergemakkelijken waarschijnlijk de uitlijning van collageenmoleculen tot fibrillen en vezels.

Wondcontractie Collageen heeft geen contractiele eigenschappen en de synthese ervan is niet nodig voor wondcontractie. Tijdens de proliferatieve fase verschijnen myofibro-

blasten in de wond en dragen ze waarschijnlijk bij aan de samentrekking ervan.^{Q377} Myofibroblasten zijn unieke cellen die lijken op normale fibroblasten en mogelijk daarvan zijn afgeleid. Ze hebben ingewikkelde kernen, krachtige ruwe endoplasmatisch reticulum en microfilamentbundels met een diameter van 60-80 Å. Deze microfilamenten kunnen worden gekleurd met antiactine- en antimyosine-antilichamen. Veel autoriteiten zijn van mening dat de myofibroblasten de wond vanaf de randen naar elkaar toe trekken, maar anderen zijn op basis van observaties in collageenroosters van mening dat het de fibroblasten in het midden van de wond zijn die de kracht voor de wondcontractie genereren. Tot op heden is deze kwestie nog niet opgelost. TGF- β is een krachtige stimulans voor wondcontractie in experimentele modellen.³⁷⁸ De wondranden worden met een snelheid van 0,60-0,75 mm/dag naar elkaar toe getrokken. De snelheid van contractie varieert met de laxiteit van het weefsel. De contractie is het grootst op anatomische plaatsen waar overtollig weefsel aanwezig is. Wondcontractie verloopt over het algemeen het meest actief gedurende 12-15 dagen of totdat de wondranden elkaar raken.

[173] Fase: Hermodellering van het litteken Ongeveer drie weken na het ontstaan van de wond wordt hermodellering van het litteken het belangrijkste kenmerk van het genezingsproces. De collageensynthese wordt afgeremd en de wond wordt minder cellulair naarmate apoptose optreedt. Tijdens deze fase vindt er een voortdurende vernieuwing van collageenmoleculen plaats, waarbij oud collageen wordt afgebroken en nieuw collageen wordt aangemaakt langs de

spanningslijnen.^{Q379,380} De afbraak van collageen wordt gemedieerd door verschillende MMP's, die zowel in littekenweefsel als in normaal bindweefsel voorkomen.³⁸¹ Er zijn ten minste 25 MMP's geïdentificeerd die verschillende substraten beïnvloeden. De meest voorkomende zijn MMP-1 (collagenase-1), MMP-2 (gelatinase A) en MMP-3 (stromelysine-1). De activiteit van deze collageenafbrekende enzymen wordt gemoduleerd door verschillende weefselremmers van metalloproteïnasen (TIMP's). Tijdens deze fase is er weinig netto verandering in het totale collageengehalte van de wond,^{Q382} maar neemt het aantal crosslinks tussen collageenstrengen toe.

Het opnieuw uitgelijnde, sterk gekruiste collageen is veel sterker dan het collageen dat tijdens de eerdere fasen van de genezing wordt geproduceerd. Het resultaat is een gestage, geleidelijke toename van de treksterkte van de wond, die 6 tot 12 maanden na het ontstaan van de wond voortduurt. Littekenweefsel bereikt echter nooit de treksterkte van onbeschadigd weefsel. De toename van de treksterkte begint zes weken na het letsel af te vlakken. De algemene klinische aanbeveling dat patiënten gedurende zes weken na een laparotomie, herniaoperatie of veel orthopedische ingrepen zwaar tillen of inspannende activiteiten moeten vermijden, is gebaseerd op de tijd die nodig is voor een toename van de treksterkte.

De rol van cytokines bij wondgenezing Wondvorming stimuleert specifieke cellulaire activiteiten op een consistente manier die reproduceerbaar is van wond tot wond. Veel, zo niet alle, van deze cellulaire activiteiten lijken te worden ge-

medieerd door cytokines. De voorspelbaarheid waarmee cellulaire activiteiten na verwonding beginnen en stoppen, suggereert dat de cytokines die deze activiteiten mediëren op een nauwkeurig gereguleerde manier worden afgegeven; de details van dit proces zijn echter nog niet opgehelderd.

Van talrijke cytokines is bekend dat ze de belangrijkste biologische activiteiten bij wondgenezing kunnen mediëren. De meeste van deze activiteiten kunnen door meer dan één factor worden gemedieerd en onderzoekers zijn er nog niet in geslaagd te bepalen welke factoren de belangrijkste stimulanzen zijn voor wondgenezende functies in vivo. Een mogelijke verklaring voor de duplicatie in mediërende functies is dat factoren met vergelijkbare activiteiten op verschillende momenten in het wondgenezingsproces kunnen werken.

Cytokines worden geproduceerd door bloedplaatjes, macrofagen, lymfocyten, endotheelcellen, epitheelcellen en gladde spiercellen. Sommige cytokines, zoals PDGF, worden door verschillende celtypen geproduceerd,^{Q383-385} terwijl andere, zoals interleukine-2 (IL-2), door slechts één celtype.^{Q386,387} De cel van oorsprong is een belangrijke variabele die bepaalt wanneer een factor na verwonding aanwezig zal zijn. Bloedplaatjes geven bijvoorbeeld PDGF,^{Q383} TGF- β ,³⁸⁸ en epidermale groeifactor (EGF) af,^{Q389} en het zou te verwachten zijn dat deze cytokines kort na het letsel in een wond worden aangetroffen. Factoren die door verschillende celtypen worden geproduceerd, kunnen door afzonderlijke celtypen op verschillende tijdstippen worden afgegeven. PDGF^{Q383,384} en TGF- β ,^{Q390}, die zowel door bloedplaatjes als door macrofagen worden geproduceerd, kunnen bijvoorbeeld kort

na het ontstaan van een wond door bloedplaatjes worden afgegeven en in een later stadium van het genezingsproces door macrofagen.

De namen van cytokines zijn vaak misleidend. In veel gevallen zijn ze afgeleid van de eerste bekende cel waaruit ze afkomstig zijn of van de eerste functie die voor de factor is ontdekt (of verondersteld). Als gevolg daarvan kan een polyfunctionele factor een naam hebben die suggereert dat hij slechts één functie heeft, kan een factor die door meerdere celtypen wordt geproduceerd een naam hebben die suggereert dat hij door één celtype wordt geproduceerd, of kan de naam van een factor een eigenschap claimen die de factor niet heeft. TGF- β heeft deze eigenschap bijvoorbeeld niet, maar de naam is niet gewijzigd.

Cytokines zijn ook een veelbelovend hulpmiddel bij de biologische modificatie van het wondgenezingsproces. Vroeg experimenteel werk werd uitgevoerd met kleine hoeveelheden factoren die uit biologische bronnen (bijv. bloedplaatjes) werden geëxtraheerd. Momenteel kan met behulp van recombinanttechnologie grote hoeveelheden hoogzuiver materiaal worden geproduceerd dat klinisch kan worden gebruikt. Experimenten hebben aangetoond dat veel cytokines de wondgenezing in normale en genezingsgestoorde modellen kunnen versnellen. TGF- β heeft de wondbreeksterkte van incisie-wonden bij ratten kort na het ontstaan van de wond aanzienlijk verhoogd.^{Q385} BFGF heeft de sterkte van incisie-wonden verhoogd wanneer het op dag 3 na het ontstaan van de wond werd geïnjecteerd.^{Q392} [174] EGF heeft de sluiting van gedeeltelijk dikke wonden bij varkens ver-

sneld bij lokale toepassing,^{Q393} en het heeft de collageenaccumulatie versneld in een wondkamer-model.^{Q394} PDGF heeft de genezing van incisie-wonden bij ratten versneld wanneer het op het moment van verwonding in een langzaam vrijkomend medium werd toegediend.^{Q395} Cytokines bleken ook genezingsstoornissen als gevolg van diabetes,^{Q396} steroïden,^{Q397} doxorubicine^{Q398} en bestraling^{Q399} in experimentele modellen te herstellen.

De positieve resultaten van deze experimentele studies hebben het gebruik van cytokines in klinische studies bij mensen aangemoedigd. In een vroeg onderzoek bij mensen versnelde EGF de genezing van huidtransplantatieplaatsen.⁴⁰⁰ In een ander onderzoek werd het plaatselijk aangebracht op chronische niet-genezende wonden bij een ongecontroleerde groep patiënten en werd het geacht bij te dragen aan een verbeterde genezing bij de meerderheid.^{Q401} Autogene bloedplaatjes extracten zijn ook gebruikt op chronische niet-genezende wonden, met goede resultaten.^{Q402} In een beter gecontroleerd onderzoek versnelde recombinant humaan PDGF-bb de genezing bij lokale toepassing op decubitus in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.^{Q403} In een ander zorgvuldig gecontroleerd, gerandomiseerd, prospectief onderzoek bleek bFGF ook effectief te zijn als plaatselijk supplement voor wondgenezing bij decubitus.^{Q404} PDGF-bb is effectief gebleken en is goedgekeurd voor gebruik bij diabetische ulcera.^{Q405} Het wordt op de markt gebracht als becaplermin (Regranex).

Het is niet bekend welke factoren het meest effectief zijn als genezingsbevorderende middelen in normale of verstoorde

genezingsprocessen. Het lijkt logisch dat toevoeging van een combinatie van factoren in een volgorde die de kenmerken van normaal genezingsproces nabootst, optimale effecten zou opleveren wanneer het genezingsproces niet verstoord is. Wanneer het genezingsproces verstoord is, lijkt het logisch om de hoeveelheid van de factoren die ontbreken of in verminderde mate aanwezig zijn, te verhogen. Er moet echter nog veel werk worden verricht: ten eerste moet worden bepaald welke factoren het meest cruciaal zijn in normale omstandigheden en ten tweede moet worden bepaald welke factoren ontbreken in gestoorde omstandigheden, zodat de nu beschikbare recombinante factor optimaal kan worden benut.

Een klassiek voorbeeld van een chronisch geactiveerde afwijkende mesenchymale reactie is de fragiele fibreuze oppervlaktelaag van een arteriosclerotische plaque, die bij herhaalde activering gemakkelijk kan leiden tot een acute coronaire plaque-ruptuur en occlusie. In dit geval wordt door de fibroblasten een dunne fibreuze laag afgezet over de macrofagen, myocyten en celafval. In figuur 1.70 zijn de lagen extra fibroblast-afgeleide myocyten te zien, evenals een toename van ECM met afzetting van celresten, lipiden, calcium en de invasie van macrofagen met de daarboven liggende fragiele laag vezelig weefsel, die gemakkelijk kan scheuren. [175] Deze reeks gebeurtenissen laat zien hoe de informatie van binnendringende vreemde stoffen het homeostatische mechanisme van het lichaam kan activeren tot het punt van weefselpathologie als deze chronisch is.

Pathogenese van coronaire arteriële plaque en trombose figuur

Figuur 1.70 Afwijkende niet-specifieke mesenchymale reactie in de coronaire arterie die acute trombose met ruptuur veroorzaakt. (Aangepast van Hauss.)

vervolg tekst Omgekeerd, als de chronische trigger wordt weggenomen door de totale hoeveelheid verontreinigende stoffen in het lichaam te verminderen, evenals het specifieke sensorische antigeen, kan de plaque worden teruggedraaid. Deze omkering kan alleen plaatsvinden tot een bepaald punt, waarna het niet meer mogelijk is om het proces om te keren, bijvoorbeeld wanneer er zich een dikke vezelige laag heeft afgezet. Tijdens het omkeringproces wordt nieuwe informatie over een lagere verontreinigingsgraad door het lichaam gestuurd. Het resultaat is een terugkeer van alle normale dynamieken van het homeostatische proces. Door manipulatie van dit geïntegreerde systeem van aanpassingsreacties kan bij een individu dat in deze homeodynamische toestand functioneert, een zekere mate van dynamische homeostase met een toestand van welzijn worden bereikt.

De informatie die via het GRS wordt gegeven en ontvangen, kan het signaal geven om een nieuw herstel of hermodellering (d.w.z. hermodellering bij hartfalen) te starten, met beschadiging van de weefsels. Dit signaal wordt vaak waargenomen bij coronaire plaque, maar dan met een stevigere basis, inclusief littekenvorming (als de beschadiging ernstig is). Reguliere stabiele arteriosclerotische plaques hebben een sterke macrofaag- en vezelige bedekking, zodat ze niet scheuren. Deze sterkere vezelige kap wordt niet waargeno-

men bij het eerdere acute coronaire trombose-effect. Als dit signaal niet wordt gegeven of ontvangen, vindt er geen genezing plaats en vormt zich geen litteken. De verandering van binnenkomende informatie door een infusie van een vreemde stof kan een signaal zijn voor meer afbraak van bindweefsel en ook groeifactoren ontvangen om dit te herstellen. Zie figuur 1.71.

In gezond weefsel zal ordelijke informatie-input van een binnendringende vreemde stof de dynamiek van de homeostase herstellen, maar bij een chronisch zieke patiënt zullen pathologische weefselveranderingen (interferentievelden) optreden en verkeerde informatie verspreiden. Deze anatomische veranderingen treden op als gevolg van het overvloedige afwijkende weefsel dat men ziet bij een chronisch getriggerde NSMR. Deze verspreiding van verkeerde informatie veroorzaakt secundaire versterkende systeemreacties van de niet-immuun enzymatische ontgiftingssystemen, het immuunsysteem, het neurologische en/of endocriene systeem bij chemisch gevoelige of chronisch degeneratieve ziekten (bijv. spondylitis). Deze versterking maakt vervolgens kostbare (in de vorm van energiebehoefte), complexere, dyshomeostatische aperiodische en periodieke reacties mogelijk. In deze versterkte toestand kan homeostase optreden, maar de aanpassingsreactie verloopt moeizamer en vergt meer energie wanneer de NSMR blijft worden getriggerd. Vaak verhindert de voortdurende verkeerde informatie die door deze reactie wordt gegenereerd, dat de dynamiek van homeostase überhaupt optreedt, wat resulteert in een autonoom getriggerde pathologie. Deze reactie manifesteert zich mee-

stal als een ernstige ontsteking met een ‘onbekende oorzaak’. Het vermogen om homeostase te bereiken wordt vaak bemoeilijkt door de anatomische opbouw van mesenchymweefsels, als de totale lichaamsbelasting (chemische stoffen, bacteriën, virussen, trauma, enz.) ernstiger, virulenter of langduriger en/of chronischer is. [176] Het versterkingsproces, inclusief de bovengenoemde systemen, wordt duidelijk geaccentueerd in de late stadia van periodieke (chemische gevoeligheid) en aperiodieke (chronische degeneratieve ziekten) homeostatische verstoringen.

Fibroblast vs. macrofaag vs. mestcel: het homeodynamisch evenwicht

figuur 1.71 Normale dynamische functie van de bindweefselmatrix in dynamische homeostase met snelle afbraak en hervorming van weefsel. Wanneer er sprake is van evenwicht door milde prikkels of neutralisatie, treedt er geen littekenvorming op. (Uit EHC-Dallas, 2003.)

Een andere, minder sterke reactie op de opbouw van NSMR is de reactie die te zien is door weefselopbouw in de fascia. Hoewel het netwerken van de CTM is uitgerekt en is omgeven door een membraanachtige structuur met weinig geleidbaarheid in de vorm van cilinders die de oppervlakkige fascia omringen, worden de perforerende neurovasculaire zenuwbundels en hun losse areolaire bindweefsel gemakkelijk beïnvloed door veranderingen in de omgeving (door de reactivering van het losse areolaire weefsel), zoals statische velden, elektrische ladingen in de lucht (luchtionisatie) en elektromagnetische impuls velden.^{Q406} Een eerder genoemd waargenomen feit is de reactie op weersveranderingen die

bij veel mensen wordt aangetroffen. Er is aangetoond dat 30-40% van de bevolking negatief reageert op de invasie van positieve ionen vóór een storm met symptomen van depressie, agitatie of lumbosacrale pijn, gewrichtspijn of zwelling, wat erop wijst dat er een overgevoelighedsreactie is opgetreden in dit type bindweefsel.^{Q407,408} Vanwege de eerder veranderde elektrische fysiologie (hoogstwaarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de NSMR) die leidt tot sensorische overgevoeligheid, is de waarneming van weersveranderingen begrijpelijk; een toename van positieve ionen met het optreden van symptomen zoals die vlak voor een storm worden waargenomen bij veel dyshomeostatische, milieugevoelige patiënten. Deze overgevoelige patiënten die bijvoorbeeld reageren op het weer, zijn veel gevoeliger dan de algemene gevoelige bevolking. Vaak kunnen ze emissies van hoogspanningsleidingen, zendmasten voor mobiele telefoons, computers, tv's enz. waarnemen, evenals het ontstaan van weerfronten. Deze observatie toont opnieuw het vermogen van het lichaam om te reageren op niet-chemische, niet-biologische schadelijke prikkels en benadrukt de elektrische aard van het menselijk lichaam.

1-4-6-2 Mate van enzym- en voedingsstoffentekorten

Naast overbelasting door schadelijke prikkels (totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen) is aangetoond dat enzym- en voedingsstoffentekorten chemische gevoeligheid en chronische degeneratieve ziekten (d.w.z. acetyleringsstoornissen, C-1-esterasedeficiëntie, fenylketonu-

rie, beriberi, scheurbuik) versterken en de wondgenezing belemmeren. Voedingsstoffen en enzymen worden gebruikt als brandstof voor ontgifting, fysiologische aanpassingsprocessen en wondgenezing. Lage voedingsstoffenniveaus kunnen leiden tot een relatieve totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen, omdat het neutralisatiemechanisme voor schadelijke prikkels niet zo effectief is.^{Q409,410,411} Als er onvoldoende brandstof beschikbaar is om alle reacties efficiënt te voltooien, wordt de wondgenezing vertraagd. Bijvoorbeeld, een patiënt bleek een malabsorptie van voedingsstoffen te hebben na een chronische subletale blootstelling aan pesticiden waarvan bekend is dat ze de enzymfunctie (d.w.z. cholinesterase) beschadigen. Later ontwikkelde de patiënt acute en chronische atriumfibrillatie als een schijnbaar niet-gerelateerde gebeurtenis. Uit bloedonderzoek bleek een intracellulair magnesiumtekort. Ondanks vele hartmedicijnen en externe elektrische defibrillatie bleef de toestand van de patiënt verslechteren totdat het totale magnesiumtekort in het lichaam werd gecorrigeerd door supplementie. De patiënt had vervolgens geen medicatie meer nodig om een normaal sinusritme te handhaven, zolang het magnesiumgehalte in het hoge bereik bleef en de pesticidenbelasting werd verminderd, waardoor de cholinesterase-productie op peil bleef. Daarom bleef de chronische ziekte bestaan totdat de juiste voedingscorrectie en eliminatie van de oorzaak werd bereikt. In dit geval versterkte de verworven voedingsstoffentekort het degeneratieve ziekteproces. Door vervanging van de voedingsstoffen werd het genezingsproces hersteld, waarbij het tekort volledig werd gecorrigeerd en de schade werd hersteld.

Veel enzym- en voedingsstoffendeficiënties kunnen optreden bij een overmatige totale lichaamsbelasting door algemene schadelijke stoffen (d.w.z. oplosmiddelen, aldehyden, fenolen, pesticiden), die specifiek segmenten beschadigen of de functie onderdrukken door het gewicht van hun totale belasting en door specifieke (d.w.z. formaldehyde, chloorpyrifos, chloor, enz.) toxische stoffen, die specifieke biochemische processen beschadigen.^{Q412-415} Elk van deze factoren in combinatie met een tekort aan enzymen of voedingsstoffen kan leiden tot een relatief overmatige totale belasting van het lichaam, wat dyshomeostase veroorzaakt. [177] De andere oorzaken van een tekort aan voedingsstoffen die het individu vatbaar maken voor overgevoeligheid en degeneratieve ziekten zijn divers. Deze omvatten slechte voeding, een hoge maag-pH (50% van de mensen boven de 50 jaar heeft hypo- of achloorhydrie), selectieve malabsorptie, overmatige concurrentie van chemische stoffen voor absorptie ten opzichte van voedingsstoffen (bijv. isoniazide concurreert met de opname van B6 en andere geselecteerde chemische stoffen concurreren met andere voedingsstoffen), een onevenwichtige darmflora, hypermetabolisme om chemische stoffen te neutraliseren en het diuretische effect van toxische stoffen, die de uitscheiding van veel vitamines, mineralen en aminozuren verhogen, wat resulteert in verminderde voedingsstoffenvoorraden.

Vervanging van voedingsstoffen zal vroege fysiologische blokkades stoppen, vooral als de schadelijke prikkels worden verwijderd, waardoor het normale functioneren kan worden hersteld.

1-5 Homeostatische disfunctie die leidt tot een verstoorde homeostatische reactie

1-5-1 Periodieke reactie

Zoals eerder vermeld, kan homeostase alleen worden gehandhaafd als het organisme zuinig met energie omgaat. Zie figuur 1.72. Een intacte regelkring die normaal reageert en optimaal functioneert met negatieve feedback, kan snel en zuinig omgaan met extra schadelijke prikkels, zoals te zien is in de weergegeven reactie. Deze normale reactie is periodiek, wat resulteert in homeostase.

Wanneer er sprake is van een disfunctie van de regelcircuits, die verschillende oorzaken kan hebben (bijv. voedingstekorten, overmatige totale lichaamsbelasting, trauma, bacteriële invasie, enz.), zullen er periodieke en aperiodieke afwijkingen in de regelkwaliteit optreden. De overgevoelige reactie is een reactie die overdreven is ten opzichte van de normale periodieke fysiologische reactie. Deze kunnen verschillende gradaties van ernst hebben. In het geval van regulatoire labiliteit (overgevoelige reactie, periodieke homeostatische verstoring) zal elke stimulus een labiele afwijking van een overmatige reactie veroorzaken.

Gewoonlijk zal een korte stimulus een steilere gradiënt bij een hoog volume veroorzaken, waarbij de terugkeer naar de basislijn overmatig is ten opzichte van de normale homeostatische reactie en langer duurt om af te nemen. Een ander type overgevoelige homeostatische disfunctie is het type waarbij de homeostatische reactie de basisrespons over-

schrijdt, wat resulteert in meer symptomen voordat deze zich herstellen.

Ten slotte is er een type reactie dat blijft toenemen en waarbij elke reactie nooit de basislijn bereikt totdat het hele homeostatische mechanisme verslechtert en de patiënt een degeneratieve ziekte ontwikkelt. Meestal ontwikkelt zich trofisch oedeem en vervolgens een degeneratieve ziekte voordat de degeneratieve ontsteking optreedt.

Vroege dyshomeostatische reacties komen dagelijks veel voor in de samenleving, waar men angstaanvallen, aandachtstekort, saai of hyperactief gedrag, leermoeilijkheden, migraine, hoofdpijn, hersenmist, concentratiegebrek, rhinorroe, verstopte neus, fibromyalgie en vermoeidheid, een opgeblazen gevoel, winderigheid en brandend maagzuur, bronchiale, blaas- of darmkrampen, spontane blauwe plekken, petechiën, enz. ziet.

Soorten fysiologische veranderingen van homeostase naar dyshomeostase bij degeneratieve ziekten

figuur 1.72 Soorten fysiologische veranderingen van homeostase naar dyshomeostase bij degeneratieve ziekten. (Uit EHC-Dallas, 2002; EHC-Dallas, 2004.)

tekst vervolg [178] Chronisch gebruik van symptoomonderdrukkende medicatie wordt in dit stadium afgeraden, omdat dit het cruciale moment is waarop de degeneratieve processen kunnen worden omgekeerd. Het is de verantwoordelijkheid van de arts om de triggerende factoren te vinden en te elimineren om de degeneratie om te keren. Vroegtijdige dia-

gnose, met eliminatie van de etiologie en correctie van de tekorten aan voedingsstoffen, zal vaak de voortgang van de ziekte stoppen en de persoon weer in een normale, goede gezondheid brengen. Bergsmann et al.,^{Q95} Perger,^{Q416} Heine,^{Q4} en Pischinger^{Q3} hebben twee soorten homeostatische disfuncties (stoornissen) beschreven, die leiden tot een periodieke verslechtering (overgevoeligheid) van de homeostatische functie of een aperiodieke verslechtering (degeneratie).

Deze dyshomeostatische reacties moeten door de arts worden begrepen, omdat deze vroege stadia meestal het enige moment zijn waarop de normale fysiologie gemakkelijk kan worden hersteld om te voorkomen dat de ziekte zich ontwikkelt en/of vast komt te zitten. Wanneer deze stoornissen chronisch optreden, leiden informatieve veranderingen, gevolgd door metabole veranderingen (eindorgaanhypoxie), tot weefselveranderingen (sol naar gel, gel naar sol — NSMR). Uiteindelijk ontstaat een vaste, autonome (door spierbewegingen veroorzaakte) ziekte (kanker, diabetes, angio-oedeem, anafylaxie, spondylose, enz.). De dominantie van een van beide dyshomeostatische processen (periodiek of aperiodiek) leidt tot een chronisch zieke patiënt bij wie de arts soms kleine en soms extreme maatregelen moet nemen om de dynamiek van een normale, energie-efficiënte homeostase te herstellen. Een periodieke verslechtering van de dynamiek van de homeostase leidt tot extreme labiliteit van het homeostatische responsmechanisme, met overgevoeligheid van de CTM en cellen die op steeds meer prikkels reageren totdat het hele lichaam overgevoelig wordt.

In dit geval van periodieke homeostatische verstoring lijkt

het erop dat de ordelijke depolarisatie en repolarisatie van de PG/GAG's veranderen door het verlies van de harmonische resonantie van de elektrische impulsen. De oscillatie van de PG/GAG's wordt onstabiel door hun voortdurende stimulatie, remming en veereffect, aangedreven door de overmatige chronische blootstelling aan schadelijke stimuli. De PG/GAG's repolariseren niet zo snel als bij een normale reactie, waardoor er meer energie nodig is om een dynamische homeostase te bereiken. De receptoren vermenigvuldigen zich en worden overgevoelig. Hoewel de patiënt overgevoeliger of fysiologisch uitgeput raakt, zullen vermoeidheid en pijn eerder optreden, wat resulteert in een fragiele reactie die uiteindelijk tot invaliditeit kan leiden.

Het bestaan van chemische gevoeligheid (CS; periodieke homeostatische verslechtering), dat werd beschreven door Randolph,^{Q5} uitgewerkt door Rea,^{Q417} en besproken door Pischinger et al.,^{Q3} is aanwezig bij de meeste homeostatische stoornissen en komt dominant voor bij een grote subgroep van chronisch zieke patiënten. Het is meestal niet alleen een geïsoleerde reactie, maar gaat gepaard met een chronische degeneratieve ziekte. De periodiciteit treedt op omdat elk van de reacties van het individu episodisch van aard is en een eindige beëindiging van de reactie heeft. In de normale dynamiek van de homeostase komt bijvoorbeeld een prikkel (bijvoorbeeld een pesticide) het lichaam binnen en veroorzaakt een eindige, coherente, energie-efficiënte fysiologische reactie. De periodieke homeostatische verslechtering resulteert in een aanpassingsreactie die vergelijkbaar is met normaal, maar het is veel moeilijker om de basislijnbeëindi-

ging te bereiken. De reactie is overdreven en de neerwaartse beweging gaat vaak voorbij het normale eindpunt. Zoals waargenomen in gecontroleerde studies in de omgevingsgecontroleerde eenheid (ECU), kunnen de leukocyten tijdelijk worden onderdrukt, evenals het totale serumcomplement of gammaglobuline. Elke parameter die parallel loopt met de klinische reactie keert binnen 2-4 uur terug naar normaal als de prikkel wordt weggenomen of geneutraliseerd en als deze slechts licht toxisch is. De klinische reactie loopt parallel met het optreden van symptomen en tekenen, d.w.z. voorbijgaande spierpijn, druk op het voorhoofd, loopneus, gevolgd door slaperigheid, vermoeidheid of pijn. De term periodiciteit, waarin een prikkel een eindige oorzaak-gevolgreactie veroorzaakt, komt dus overeen met de alarmreactie en respons van Selye^{Q7}.

Bij dit type reactie kan uitputting van voedingsstoffen optreden als er sprake is van een aanhoudende chronische blootstelling aan schadelijke prikkels die het lichaam binnendringen en voortdurend de homeostatische aanpassingsreactie-subunits activeren. In dit geval kan het mechanisme voor het aanvullen van voedingsstoffen niet snel genoeg voldoende voedingsstoffen leveren om de prikkels direct (d.w.z. zuurbasis; niet-enzymatische glutathionneutralisatie, reductieprocessen als gevolg van oxidatie) of indirect (d.w.z. enzymatische ontgiftiging of macrofagen van het immuunsysteem) te neutraliseren. [179] Studies bij het EHC-Dallas hebben bijvoorbeeld aangetoond dat 60% van de 300 onderzochte patiënten met chemische overgevoeligheid een tekort aan vitamine B6 had, en/of 30% een tekort aan vitamine C, B1, B2,

B3 en B5, en 20% een tekort aan vitamine A en E.^{Q418} Een groot deel van de patiënten met chemische overgevoeligheid had ook een tekort aan mineralen, aminozuren en lipiden. Deze uitputting leidt vervolgens tot een vicieuze neerwaartse spiraal van ontoereikende reacties op andere schadelijke prikkels. De periodieke reactie kan het lichaam verstoren na chronische prikkeling, doordat er steeds meer voedingsstoffen worden verbruikt totdat het lichaam uitgeput raakt. Vervolgens treden, met de uitputting van voedingsstoffen, achtereenvolgens en vaak willekeurig ongepaste informatieverbreiding en reacties op. De informatiepatronen veranderen, wat duidt op niet-fysiologische aanpassingsreacties, waarna het chronisch veranderde metabolisme verandert en uiteindelijk de weefsels veranderen. Chronische vaste autonome eindorgaanaandoeningen kunnen hierop volgen. Een voorbeeld van deze periodieke (chemische overgevoeligheid) degeneratie is als volgt:

Case study. Een persoon die zonder handschoenen of masker toluen gebruikt, dat hij absorbeert en inademt, omdat hij er vaak mee werkt om zijn apparatuur te ontvetten (informatieve input). Deze bio-informatie-inname (intermitterende ontvangst) verandert, indien chronisch, de lokale, metabolische en weefselreacties in overgevoeligheidsreacties (versnelde aanpassingsreacties). Eerst ontwikkelt hij rhinitis, – neus eritatie – gevolgd door sinusitis – ontsteking sinussen – (metabolische veranderingen). Vervolgens treedt het verspreidingsfenomeen op naarmate hij steeds gevoeliger wordt (metabolische en elektrische veranderingen) voor verschillende omgevingsgeuren zoals krantenpapier, benzine, uitlaatgassen van auto's en pesticiden. Elke blootstelling zou een eindige reactie geven, maar

deze treedt op bij steeds minder intense prikkels (toename van periodieke overgevoeligheid en toename van het aantal receptoren en de receptorgevoeligheid). Deze patiënt had vijf jaar lang terugkerende sinusitis, die beperkt bleef totdat hij tachycardie (een andere metabole verandering) en ernstige sinuspijn ontwikkelde, waarvoor antibiotica en uiteindelijk een operatie voor sinusobstructie (weefselveranderingen) vanwege ontsteking en fibrose (weefselveranderingen) nodig waren. De persoon ontwikkelt dus eerst een informatieverandering, gevolgd door metabole veranderingen en vervolgens weefselveranderingen als gevolg van de blootstelling aan toluen.

Omdat de desinformatie plaatsvond in en vanuit de weefsels, trad een dyshomeostatische aanpassingsreactie op, waardoor de weefsels veranderden totdat een vaste ziekte ontstond. Deze overgevoelige toestand kan vele jaren bestaan voordat een vaste, autonome ziekte dominant wordt.

In dit geval zou, wanneer de chronische prikkels aanhielden, een soortgelijke entrainment in het bindweefsel te verwachten zijn voor de elektrische frequenties van toluen, namelijk 570 Hz, 86 KHz, 550 K Hz. Deze zijn ook gevonden in verstrengelde cellen in 400 ppm toluen, waarvoor de TLV-TWA 100 ppm is.^{Q419} Ter ondersteuning van deze bevinding zijn studies uitgevoerd met lokale afdrukken van bindweefsel afkomstig van een frequentiegenerator, die kunstmatig zijn aangebracht op chirurgische preparaten van normaal CTM en via celweek zijn overgedragen naar de volgende generatie,^{Q420} wat suggereert dat schadelijke prikkels een afdruk kunnen achterlaten in het bindweefsel, waardoor het weefsel kwetsbaar wordt voor de afzetting van de EMV-afdruk van elke volgende prikkel. Dit beschadigde weefselge-

bied (interferentieveld) zou dan kwetsbaarder zijn voor de volgende prikkelfazetting of stimulatie van veel geringere intensiteit, wat vaak een abnormale dyshomeostatische reactie veroorzaakt. Deze beschadigde secundaire homeostatische foci kunnen dan gebieden worden voor afzetting van elke nieuwe ronde van schadelijke prikkels, waardoor de verspreiding van chronische ziekten wordt vergemakkelijkt.

1-5-2 Aperiodische reactie

In het geval van een langzame, trage (aperiodische) afwijking is de reactie op een prikkel vertraagd en langzaam, maar altijd met een neerwaartse reactie.

Een aperiodische reactie wordt beschouwd als een ingrijpende verslechtering van de homeostase met verlies van periodiciteit. Klinisch gezien is deze homeostatische reactie traag of verlamd, waardoor het systeem zichzelf niet kan herstellen en uiteindelijk orgaanfalen optreedt. In sommige gevallen overschrijdt de reactie de basislijn. De oorspronkelijke homeostatische waarde wordt langzaam of helemaal niet bereikt.

In beide soorten regelsystemen kan tijd en energie verloren gaan bij het reageren op prikkels uit de omgeving, waardoor het principe van energie-economie voor de dynamiek van de homeostase verloren gaat en/of vermindert. De patiënt raakt vermoeid en ontwikkelt zwakte en pijn.

De aperiodieke homeostatische verstoring keert nooit helemaal terug naar normaal.^{Q421} Op zichzelf is het geen overgevoelige toestand zoals de periodieke verstoring. Deze dys-

-homeostatische verstoringsreactie heeft geen duidelijke eindige prikkelreactie, zoals blijkt uit de periodieke reactie. [180] Er is echter wel sprake van een golvende respons op externe schadelijke prikkels, met een neerwaartse curve, waardoor er meer energie nodig is. Deze respons is traag en vertraagd. Deze aperiodieke respons is het gevolg van een genetische of verworven tekort aan enzymen, co-enzymen, immuunstoffen, voedingsstoffen enz. of van lokale hypoxie en wordt meestal veroorzaakt door een relatief overweldigende chronische belasting door schadelijke prikkels uit de omgeving. Deze voortdurende overbelasting van het lichaam in verhouding tot de reactiemechanismen van het lichaam om de schadelijke prikkels tegen te gaan of te neutraliseren, leidt tot chronische ziekten zoals chronische degeneratieve tussenwervelschijfaandoeningen, diabetes mellitus, sclerodermie, arteriosclerose, goedaardige en kwaadaardige tumoren, enz.

Zowel homeostatische stoornissen (periodiek en aperiodiek) kunnen bij dezelfde persoon voorkomen, waaronder spondylose, diabetes mellitus, enz., maar dan in verschillende delen van het lichaam. Ze kunnen afzonderlijk voorkomen of gelijktijdig in hetzelfde orgaan of in verschillende organen. Dit wordt aangetoond bij een 41-jarige blanke vrouwelijke patiënt met het CREST-syndroom en gangreen aan haar linkerwijsvinger als gevolg van aanhoudende vasculaire spasmen.

Casestudy: Bij onderzoek in een niet-aangepaste omgeving, in een minder vervuilde, klimaatgeregelde faciliteit en na vier dagen vasten, trad een vermindering van de totale lichaamsbe-

lasting op, waardoor haar *vasospasmen* – vernauwing bloedvaten – verdwenen en haar gangreen genezen. Vervolgens bleek uit individuele provocatietests dat zij periodieke reacties vertoonde op de inname van rundvlees, koemelk en varkensvlees, op de inademing van formaldehyde, fenol en chloor, en op de inademing of injectie van schimmels, die ook de vasculaire reactie veroorzaakten. Veel andere stoffen vertoonden negatieve reacties bij provocatie. Ze ontwikkelde ook andere sclerotische weefselveranderingen (aperiodisch) die leken af te nemen met de algehele vermindering van de totale lichaamsbelasting door verontreinigende stoffen en te genezen met de juiste suppletie van voedingsstoffen (vitamines, mineralen en aminozuren), wat wijst op schade aan het ontgiftingssysteem. Deze patiënte heeft het de afgelopen 15 jaar goed gedaan, met af en toe een vasculaire spasme, die altijd verdween door de totale lichaamsbelasting te verminderen door te vasten onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden. Dit geval is een voorbeeld van de combinatie van periodieke overgevoeligheid en aperiodieke (voedingstekort) degeneratie van de homeostatische reactie.

De periodieke en aperiodieke verstoringen van de homeostase zijn dus de eerste constante veranderingen die optreden ten opzichte van de normale toestand. In dit vroege stadium lijken beide processen omkeerbaar en moet de arts maatregelen nemen om de schadelijke prikkels weg te nemen en de voeding en fysiologie te corrigeren, zodat een vaststaande, onomkeerbare ziekte kan worden voorkomen.

1-6 Specifieke mechanismen van ontsteking

en functie van neutrofielen en macrofagen

Ontsteking, zoals besproken in het hoofdstuk over wondgenezing, is een verdere uitbreiding van het normale verwijderingsproces van bacteriën, virussen, toxische stoffen en vrije radicalen dat eerder in dit hoofdstuk is besproken. Daarom zal een groot deel van de bespreking overbodig lijken (zie het hoofdstuk over lokale reactie op letsel; wondgenezing en ontsteking), maar de auteurs vonden dat dit hoofdstuk moest worden benadrukt vanwege de ernst van de reactie en de kans op ernstig weefselbeschadiging wanneer chronische blootstelling aan schadelijke prikkels ontsteking veroorzaakt. Wanneer weefselbeschadiging optreedt, of deze nu wordt veroorzaakt door bacteriën, trauma, giftige chemicaliën, hitte of een ander fenomeen, kunnen meerdere cytokines, proteasen, lysozymen enz. dramatische secundaire veranderingen in de weefsels veroorzaken die door de beschadigde weefsels worden afgegeven. Als de wond licht is, treden de dynamische homeostatische mechanismen in werking; deze neutraliseren de prikkels in het weefsel en geven groeifactoren af. Als de wond ernstiger is en de afweercellen de fysiologische homeostase niet kunnen handhaven, komt er een overmatige afgifte van weefselgroeifactoren op gang. Deze afgegeven factoren omvatten lymfokines, leukokines, groeifactoren, enz. Het gehele complexe beschadigde weefsel stimuleert ontsteking. (Zie figuren 1.73 en 1.74.)

[181]

Figuur 1.73 Het niet-specifieke afweermechanisme van homeostase I — acute fase van ontsteking — verstoorde homeostase en ontsteking.

Toegangsweg van verontreinigende stoffen naar verstoring van het eindorgaan: (1) binnendringen van verontreinigende stoffen via slijmvliezen of neus, bronchiën, longen, darmen, vagina, penis, blaas of huid, (2) barrières zijn onder meer enzymen (S.O.D., glutathionperoxidase, catalase), antioxidante voedingsstoffen of mechanische barrières, (3) binnendringen in de bindweefselmatrix, (4) celmembraanbarrière — vasculair, zenuw (perifeer

[182]

Figuur 1.74 Het niet-specifieke afweermechanisme van homeostase II — acute fase van ontsteking. Chemische gevoeligheid hangt af van: (1) beschadigde plaats van binnenkomst van verontreinigende stoffen op een mechanisch oppervlak, (2) beschadigde antioxidante enzymen en voedingsstoffen, (3) beschadigde bindweefselmatrix en grondreguleringsysteem, (4) beschadigde celmembranen van vaat- en zenuwstelsels, (5) beschadigde bindweefselmatrix in de buurt van het eindorgaan, (6) beschadigde celmembranen van het eindorgaan. (Uit EHC-Dallas.

[181] [183] Ontsteking wordt gekenmerkt door (1) vasodilatatie van de lokale bloedvaten met als gevolg een overmatige lokale bloedstroom en zuurstofverbruik, (2) verhoogde doorlaatbaarheid van de capillairen met lekkage van grote hoeveelheden vloeistof in de interstitiële ruimtes, (3) vaak stolling van de vloeistof in de interstitiële ruimtes als gevolg van overmatige hoeveelheden fibrogen en andere eiwitten die uit de capillairen lekken, (4) migratie van grote aantallen granulocyten en monocyten naar het weefsel, en (5) zwelling van de weefselcellen.

Enkele van de vele weefselproducten die de eerste ontstekingsreactie veroorzaken zijn histamine, bradykinine, sero-

tonine, prostaglandinen, verschillende reactieproducten van het complementsysteem, reactieproducten van het bloedstollingssysteem en meerdere hormonale stoffen (lymfokines) die worden afgegeven door gesensibiliseerde T-cellen. Verschillende van deze groeifactoren (CSF) activeren het macrofaagsysteem sterk, en binnen enkele uren beginnen de macrofagen het vernietigde weefsel op te eten; soms beschadigen de macrofagen ook de nog levende weefselcellen.

Een van de eerste gevolgen van een ontsteking is dat het beschadigde gebied wordt ‘afgeschermd’ van het omliggende weefsel. De weefselruimtes en de lymfevaten in het ontstoken gebied worden zo geblokkeerd door fibrogene stolsels dat er nauwelijks nog vloeistof doorheen kan stromen. Dit ‘afschermen’ vertraagt de verspreiding van bacteriën of giftige stoffen.

De intensiteit van het ontstekingsproces is meestal evenredig aan de mate van lokale weefselbeschadiging. Stafylokokken die het weefsel binnendringen, geven bijvoorbeeld uiterst dodelijke celgifstoffen af, die door de capillairen en lymfevaten kunnen worden opgenomen en zich door het lichaam verspreiden. Als gevolg daarvan ontwikkelt zich snel een ontsteking, veel sneller dan de stafylokokken zich kunnen vermenigvuldigen en verspreiden. Daarom wordt een lokale stafylokokkeninfectie kenmerkend snel afgeschermd en wordt verspreiding door het lichaam voorkomen. Aan de andere kant veroorzaken streptokokken geen zo intense lokale weefselvernietiging. Daarom verloopt het afschermingsproces langzaam, terwijl de streptokokken zich voortplanten en migreren. Als gevolg daarvan hebben streptokok-

ken vaak een veel grotere neiging om zich door het lichaam te verspreiden en de dood te veroorzaken dan stafylokokken, ook al zijn stafylokokken veel destructiever voor de weefsels. Hetzelfde proces vindt plaats bij lokale infiltratie van xenobiotica. Sommige soorten toxische stoffen veroorzaken een sterke lokale reactie, terwijl andere systemisch veel virulenter zijn, wat resulteert in een snelle en soms langzame ontwikkeling van een ernstige ziekte zonder veel lokale reactie. Als de prikkels echter langdurig en chronisch zijn, ontstaan er informatieveranderingen, gevolgd door metabolische en anatomische veranderingen. Sommige giftige chemicaliën veroorzaken grote weefselreacties, terwijl andere kleine reacties veroorzaken die vergelijkbaar zijn met weefselreacties op bacteriën. Dit fenomeen komt sterk naar voren bij de verschillende soorten synthetische implantaten.

^{Q422} Zo veroorzaakte het vitek Teflon-kaakimplantaat ernstige lokale weefselschade terwijl het lichaam probeerde het af te schermen, terwijl de roestvrijstalen kaakimplantaten en -platen minder ontstekingen veroorzaakten. Hoewel ze nog steeds een lokaal en distaal implantaatsyndroom veroorzaken, zijn ze veel goedaardiger als het gaat om lokale weefselvernietiging.

De weefselmacrofagen vormen de eerste verdedigingslinie tegen infecties, zoals eerder aangetoond in het afweermecanisme. Ontsteking treedt op als een oxidatieve en langdurige reactie van de normale homeostatische reactie. Wanneer er echter een ontsteking ontstaat, komen er veel meer cytokines en groeifactoren vrij, die het weefsel en de bloedvaten ontsteken. Daarom ziet men in dit deel dezelfde ele-

menten van het normale homeostatische afweermechanisme, maar begrijpt men bovendien beter hoe de reacties worden verlengd en versterkt door de intensiteit en chroniciteit van de schadelijke prikkels. Binnen enkele minuten na het begin van de ontsteking, die meestal wordt veroorzaakt door vrije radicalen, komen de macrofagen (weefselhistiocyten) die al in de weefsels aanwezig zijn vrij als gevolg van een daling van de pH door de splitsing van acetaten, sulfaten, enz. uit de PG/GAG's. Bij blootstelling beginnen macrofagen, of het nu histiocyten in de onderhuidse weefsels, alveolaire macrofagen in de longen, microglia in de hersenen of andere zijn, onmiddellijk met hun fagocytische werking. Wanneer ze worden geactiveerd door de producten van infectie en ontsteking, is het eerste effect een snelle vergroting van elk van deze cellen. Vervolgens breken veel van de voorheen sessiele macrofagen los van hun hechtingspunten en worden ze mobiel, waardoor ze tijdens het eerste uur of zo de eerste verdedigingslinie vormen tegen infecties of toxische stoffen (histocytische fase). Het aantal van deze vroeg mobiliseerbare macrofagen is vaak niet groot.

[184]

Marginalisatie

Figuur 1.75 Marginalisatie. (Aangepast uit Guyton, A.C. en Hall, J.E. Textbook of Medical Physiology, 10e druk, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 396, 33–2, 2000. Met toestemming.)

Binnen ongeveer een uur na het begin van de ontsteking dringen grote aantallen neutrofielen vanuit het bloed het ontstoken gebied binnen. Deze invasie wordt veroorzaakt

door producten uit de ontstoken weefsels die de volgende reacties op gang brengen: (1) ze veranderen het binnenoppervlak van het capillaire endotheel, waardoor neutrofielen zich aan de capillaire wanden in het ontstoken gebied hechten, zoals te zien is in figuur 1.75, marginatie; (2) ze zorgen ervoor dat de endotheelcellen van de capillairen en kleine venulen gemakkelijk loskomen, waardoor er openingen ontstaan die groot genoeg zijn voor neutrofielen om via diapedese in de weefselruimtes terecht te komen; (3) andere producten van de ontsteking veroorzaken chemotaxis van de neutrofielen naar de beschadigde weefsels.

Zo wordt het gebied binnen enkele uren na het begin van de weefselbeschadiging goed voorzien van neutrofielen, die de tweede verdedigingslinie vormen (microfagestadium). Aangezien de neutrofielen in het bloed al volgroeide cellen zijn, kunnen ze onmiddellijk beginnen met hun opruimfunctie om bacteriën te doden en vreemde stoffen te verwijderen.

Bovendien neemt het aantal neutrofielen in het bloed binnen enkele uren na het begin van een acute, ernstige ontsteking soms toe tot vier- tot vijfmaal het normale aantal van 5000 tot 6000 tot 15.000 tot 25.000 neutrofielen per microliter. De ontstekingsproducten, zoals cytokines en groeifactoren, die in de bloedbaan terechtkomen, veroorzaken neutrofilie. Ze worden naar het beenmerg getransporteerd, waar ze inwerken op de mergcapillairen en op de opgeslagen neutrofielen om deze onmiddellijk in de bloedsomloop te mobiliseren. Hierdoor komen er meer neutrofielen beschikbaar voor het ontstoken weefselgebied en wordt de leukocytolyse vertraagd.

Een tweede invasie van macrofagen in het ontstoken weefsel vormt een derde verdedigingslinie (monocytische fase). Er zijn meer macrofagen nodig omdat zij elementen kunnen fagocyteren die de neutrofielen niet kunnen, waaronder beschadigde neutrofielen. Samen met de invasie van neutrofielen komen monocytten uit het bloed het ontstoken weefsel binnen en worden ze groter tot macrofagen. Het aantal monocytten in het circulerende bloed is echter laag. Ook is de opslagpool van monocytten in het beenmerg veel kleiner dan die van neutrofielen. Daarom verloopt de opbouw van deze macrofagen in het ontstoken weefsel veel langzamer dan die van neutrofielen, waardoor het enkele dagen duurt voordat ze effectief zijn. Bovendien zijn monocytten, zelfs nadat ze het ontstoken weefsel zijn binnengedrongen, nog onrijpe cellen, die acht uur of langer nodig hebben om zo groot te worden en enorme hoeveelheden lysosomen te ontwikkelen, waarna ze pas hun volledige fagocytosevermogen bereiken. Na enkele dagen tot enkele weken gaan de macrofagen uiteindelijk de fagocytische cellen van het ontstoken gebied domineren vanwege de sterk toegenomen productie van monocytten in het beenmerg, zoals eerder uitgelegd.

Zoals reeds opgemerkt, kunnen macrofagen veel meer bacteriën en toxines (ongeveer vijf keer zoveel) en veel grotere deeltjes, waaronder zelfs neutrofielen zelf en grote hoeveelheden necrotisch weefsel, fagocyteren dan neutrofielen. [185] De macrofagen spelen ook een belangrijke rol bij het op gang brengen van de ontwikkeling van antilichamen.

De vierde verdedigingslinie is een sterk verhoogde productie van zowel granulocyten als monocytten door het been-

merg. Deze productie is het gevolg van stimulatie van de granulocytische en monocytische voorlopercellen van het beenmerg. Het duurt echter 3-4 dagen voordat nieuw gevormde granulocyten en monocyten het stadium bereiken waarin ze het beenmerg kunnen verlaten. Als de prikkel vanuit het ontstoken weefsel aanhoudt, kan het beenmerg deze cellen maandenlang en zelfs jarenlang blijven produceren, soms in hoeveelheden die 20 tot 50 keer hoger liggen dan normaal. Deze verhoogde productie leidt tot een grotere vraag naar voedingsstoffen en als de prikkels chronisch worden, ontstaat er een tekort aan vitamines, mineralen en aminozuren.

Hoewel er meer dan twee dozijn factoren betrokken zijn bij de regulering van de macrofaag-neutrofiele respons op ontstekingen, worden vijf daarvan als dominant beschouwd. Dit zijn (1) tumornecrosefactoren (TNF α + b); (2) interleukine-1 (IL-1); (3) granulocyt-monocytkoloniestimulerende factor (GM-CSF); (4) granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSM); (5) monocytkoloniestimulerende factor (M-CSF).

Deze factoren worden gevormd door geactiveerde macrofagen en T-cellen in de ontstoken weefsels en in kleinere hoeveelheden door andere ontstoken weefselcellen.

De oorzaak van de verhoogde productie van granulocyten en monocyten door het beenmerg is voornamelijk de drie koloniestimulerende factoren. Een daarvan, GM-CSF, stimuleert zowel de productie van granulocyten als monocyten en de andere twee, G-CSF en M-CSF, stimuleren respectievelijk de productie van granulocyten en monocyten.

Deze combinatie van TNF, IL-1 en koloniestimulerende factoren, samen met andere belangrijke factoren, zorgt voor een krachtig dynamisch homeostatisch feedbackmechanisme dat begint met weefselontsteking en vervolgens overgaat in de vorming van afweer-witte bloedcellen en uiteindelijk de verwijdering van de oorzaak van de ontsteking met herstel van de homeostase.

Weefselnecrosefactoren (TNF's) zijn pleiotrope cytokines die worden geproduceerd als reactie op letsel of infectie. Deze moleculen worden beschouwd als primaire effectoren van de ontstekings- en immuunrespons. Er zijn twee verschillende vormen van TNF, TNF α en TNF β . TNF's spelen een noodzakelijke en gunstige rol als mediators van de weerstand tegen virussen, bacteriën, schimmels en kankercellen. Het is belangrijk op te merken dat een overproductie van deze factoren kan leiden tot verschillende pathologische aandoeningen, waaronder vermagering, systemische toxiciteit en septische shock. TNF α werd lokaal tot expressie gebracht in 50% van de onderzochte tumoren en bleef grotendeels beperkt tot macrofaagachtige cellen in het stroma. Er zijn twee verschillende TNFR-receptoren geïdentificeerd en gekloond (TNFR1 + 2). Beide receptorplaatsen zijn verschillend. In menselijk serum en urine zijn immunologisch oplosbare TNF-receptorbindende eiwitten gevonden die de biologische activiteit van TNF α en β kunnen neutraliseren. Deze oplosbare vormen zijn TNF-receptoren, waarvan nu is aangetoond dat ze ontstaan als gevolg van het afstoten van de extracellulaire domeinen van de receptoren en in concentraties van ongeveer 1,2 Ng/ml bij gezonde proefpersonen.

Verhoogde concentraties van oplosbare TNF-receptoren zijn gemeld in het serum of plasma bij pathologische aandoeningen zoals endotoxemie, blootstelling aan kwik, UIV-infectie en maligniteiten. Deze oplosbare receptoren binden zich aan TNF en remmen de biologische activiteit ervan door te concurreren met receptoren op het celoppervlak voor de binding van TNF. Deze receptorbinding beschermt andere cellen tegen de effecten van TNF en lokaliseert de ontstekingsreactie. TNFR, en R2-receptoren waren significant hoger bij kankerpatiënten dan bij gezonde controlegroepen.^{Q421} Het immuunsysteem reageert op een antigeen vanuit een ontstekingsstandpunt met een evenwicht tussen de afgifte en activering van TNF en andere pro-inflammatoire cytokines op een of meer plaatsen van de antigeenpresentatie. Ook vindt de productie en biologische activering van hun remmers plaats.

Het lijkt nu duidelijk dat oplosbare remmers van cellulaire immuniteit, met name remmers van pro-inflammatoire cytokines, actief zijn in klinische toestanden waarin antigene weefsels worden getolereerd door een ogenschijnlijk intact immuunsysteem. Er bestaat geen twijfel meer dat ontstekingen kunnen worden versterkt door deze remmers te verwijderen en dat, als de verwijdering voldoende is, kanker kan worden vernietigd. Evenzo kunnen pathogenen en de antigenen die hen immunologisch kenmerken, het doelwit worden van een efficiëntere, versterkte immunologische/ontstekingsreactie, zodat een toestand van tolerantie voor vreemde indringers kan worden omgekeerd.

1-6-1 Pro-inflammatoire cytokines

[186] Er zijn twee vormen van de cytokine interleukine-1 (IL): IL-1 α en IL-1 β . Dit zijn cytokines die voornamelijk worden geproduceerd door mononucleaire fagocyten en ook door een aantal andere cellen, waaronder huidkeratocyten, epitheelcellen en sommige cellen van het centrale zenuwstelsel.

Deze cytokines hebben een breed scala aan effecten op talrijke celtypen. Ze reguleren ook de productie van een groot aantal andere eiwitten, waaronder andere cytokines, IL-2, TNF en koloniestimulerende factoren. IL-1 α en IL-1 β zijn belangrijke mediators van ontstekings- en immuunreacties. IL-1 verschijnt vroeg tijdens de ontstekingsreactie en speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van pathologische aandoeningen, waaronder chronische ontstekingen, sepsis en afwijkingen die verband houden met hematopoëse. De effecten van IL-1 zijn het gevolg van de binding van deze cytokines aan twee verschillende receptoren op het celoppervlak, IL-1R type I en II. De type I-receptor wordt aangetroffen op B-cellen en polymorfonucleaire leukocyten. Type I is in staat om het signaal door te geven en kan alle biologische effecten produceren die aan IL-1 worden toegeschreven. Type II-receptoren zijn membraangebonden en dienen als voorloper van de oplosbare IL-1-bindende factor, die onder bepaalde omstandigheden wordt afgegeven om de activiteit van IL-1 te antagoniseren en te moduleren.

Cellen waarvan bekend is dat ze IL-1 α -receptoren produceren, zijn onder andere monocyten, neutrofielen, macrofagen en fibroblasten. Cytokines waarvan bekend is dat ze de pro-

ductie van IL-1 opreguleren, zijn onder andere IL-13, IL-6, IL-4, interferon-gamma, granulocyt-macrophagokoloniestimulerende factoren (GM-CSF) en transformerende groeifactor (TGFB). IL-1X-receptor wordt in vitro vrijgegeven tijdens experimenteel geïnduceerde ontstekingen als onderdeel van de natuurlijke oorzaak van veel ziekten. Aangenomen wordt dat het deel uitmaakt van een natuurlijk mechanisme dat de omvang van de potentieel schadelijke effecten van IL-1 beperkt en in de meeste gevallen elimineert door de activiteit ervan te blokkeren met IL-1x-receptoren. Experimenteel onderzoek bij konijnen die vooraf met IL-1R waren behandeld, heeft aangetoond dat dit de dood als gevolg van septische shock door injectie met lipopolysacchariden (LP's) voorkomt. IL-1 rx voorkomt de ontwikkeling van immuuncomplex-gemedieerde colitis en blokkeert hersenvochtontsteking veroorzaakt door toediening van IL-1 in de hersenkamers.

1-6-2 Interleukine-6

IL-6 is een multifunctioneel cytokine dat wordt geproduceerd door verschillende celtypen, waaronder T-lymfocyten, monocyten/macrofagen, fibroblasten, hepatische cellen, vasculaire endotheelcellen, hartmyxomen, blaascarcinoomcellen, myeloomcellen, enz. De effecten van IL-6 op verschillende celtypen zijn talrijk en gevarieerd. Deze effecten omvatten onder meer: stimulering van B-celdifferentiatie en antilichaamafscheiding; activering als co-stimulant met fytohemagglutinine (PHA) om de productie van IL-2 en de expressie van IL-2-receptoren te verhogen, T-cellen en verster-

king van de differentiatie van cytotoxische T-cellen; groeifactor voor rijpe thymus- en perifere T-cellen, myeloomcellen, hybridomen; inductie van neuronale celdifferentiatie. Deze uiteenlopende effecten wijzen erop dat IL-6 een belangrijke rol speelt bij de mediatie van ontstekings- en immuunreacties die worden veroorzaakt door infecties, letsel en maligniteiten. Verhoogde IL-6-spiegels worden ook in verband gebracht met een verhoogde productie van oplosbaar IL-6R in veel pathologische aandoeningen. Er bestaat duidelijk een delicaat evenwicht om de homeostase in stand te houden.

Wanneer neutrofielen en macrofagen grote hoeveelheden bacteriën of virulente toxines opnemen, ontstaat necrotisch weefsel, waarbij in feite alle neutrofielen en veel, zo niet de meeste macrofagen uiteindelijk afsterven. Als de toxines niet acuut virulent zijn, overleven de meeste. Na enkele dagen ontstaat er vaak een holte in het ontstoken weefsel die verschillende delen necrotisch weefsel, dode neutrofielen, dode macrofagen en weefselvocht of pus bevat. Nadat de infectie is onderdrukt, worden de dode cellen en het necrotische weefsel in de pus geleidelijk aan autolyse ondergaan gedurende een periode van enkele dagen, en worden de eindproducten meestal opgenomen in het omliggende weefsel totdat de meeste sporen van weefselbeschadiging verdwenen zijn. Men ziet pus, meestal steriel, in veel kleinere gebieden, soms bijna puntvormig, wanneer toxische schade optreedt en vaak alleen ontsteking optreedt. Bij chemische overgevoeligheid kan men acne-achtige laesies met steriele pus zien na bepaalde blootstellingen, vooral aan chloorhou-

dende stoffen en bij massale schimmelinfecties. [187] Ook ziet men puntvormige puistjes en enkele heldere huidlaesies op het gezicht, de borst en de romp, met een kleine hoeveelheid weefselontsteking eromheen. Het is bekend dat chlooracne optreedt na herhaalde blootstelling aan chloor. Als de prikkels chronisch worden, treedt uiteindelijk de lymfocytische fase op. De lymfocyten bevinden zich meestal in de matrix rondom de bloedvaten, wat resulteert in een lymfocytische vasculitis.

1-7 Verband tussen het neurologische systeem en de bindweefselmatrix en ontsteking

Na het uitvouwen van het Schwann-celmembraan en nu alleen nog omgeven door een basaal membraan, eindigen autonome zenuwvezels blindelings in de matrix. De afstand tot de volgende cellen kan enkele tot honderden nanometers bedragen. Er ontstaan geen typische synapsen, maar de term synapsis op afstand wordt veel gebruikt. Zoals eerder vermeld, zijn de veranderingen in de bloedvaten gedeeltelijk afhankelijk van de innervatie en het ontstaan van zenuwimpulsen in de vorm van lekken wanneer de door de verontreinigende stof geactiveerde zenuw reageert op het eindvat. Trofisch (neurogeen) oedeem treedt lokaal en incidenteel op. Als de reactie subinflammatoir is, wat vaak het geval is, wordt er geen warmte gegenereerd. De metabole veranderingen en de NSMR kunnen echter worden veroorzaakt door de milde vaatspasmen en de daaruit voortvloeiende hypoxie. Vaak ontwikkelt zich, zodra de cascade wordt geactiveerd,

een chronische degeneratieve aandoening of overgevoelighed met ernstige ontstekingen.

De latente ontstekingsgevoeligheid van de matrix hangt af van de intactheid van de innervatie (bijvoorbeeld bij patiënten met een beroerte ontwikkelt zich geen reumatoïde artritis aan de verlamde zijde). Voor het centrale ontstekingsmechanisme is voor de degranulatie van mestcellen^{Q422} lokaal een voldoende afgifte van adrenaline, noradrenaline, acetylcholine, neuropeptiden en cytokines uit de uiteinden van autonome zenuwvezels nodig. In dit verband is het belangrijk dat gevoelige axonen niet alleen een afferente component als pijnreceptoren vertonen, maar ook efferente functies.^{Q423} De zogenaamde axonreflex – overdracht van een afferente prikkel naar de volgende vertakking van hetzelfde axon als efferente prikkel – is al lang bekend.^{Q78} Meestal veroorzaakt dit trofisch (neurogeen) oedeem zonder ontsteking, maar als het ernstig genoeg is, kan het een ontsteking veroorzaken.

Viscero-gevoelige axonen, bijvoorbeeld bij mentale of omgevingsgerelateerde schadelijke prikkels, zijn in staat om efferente pijnneuropeptiden zoals stof P en calcitonine-gereleerd peptide (CGRP) af te geven, die een degranulerend effect hebben op mestcellen en een stimulerend effect op de afgifte van cytokines (bijv. IL-1, IL-6, TNF-) uit macrofagen (zie hoofdstuk 2). De resulterende ‘neurogene ontsteking’ kan zich verspreiden naar andere terminale gevoelige axonen, waardoor het proces kan omslaan in positieve feedback en zich verder kan verspreiden.^{Q424}

Weefselhermodellering vindt plaats door regeneratie van collageen en PG/GAG uit fibroblasten (NSMR), waarbij al-

leen met elektronenmicroscopie waarneembare ultrafijne littekens kunnen ontstaan. Deze zorgen er op hun beurt voor dat de terminale axonen pijn gaan voelen, enzovoort. Bijgevolg lijkt ‘neurogene ontsteking’ zeer belangrijk te zijn voor het ontstaan van alle soorten reuma van het zachte weefsel (fibromyalgie)^{Q425,426} (zie hoofdstuk 2: Zenuwstelsel).

Substance P kan de proliferatie van T-lymfocyten en de differentiatie van B-lymfocyten verhogen om de neurogene ontsteking in stand te houden. Bovendien fungeren de uiteinden van gevoelige zenuwen ook als immunoreceptoren via axonaal retrograde transport van antigenen, antilichamen en toxische stoffen, waardoor impulsen het centrum bereiken, worden verwerkt en uiteindelijk de afgifte moduleren die wordt veroorzaakt door ontstekingsgerelateerde neuropeptiden uit perifere terminale axonen.^{Q425}

Het GRS maakt ook deel uit van elke afweeractie. Als er lokale disfunctie optreedt met distale effecten, kunnen herhaalde omgevingsinvloeden een trofische of inflammatoire reactie veroorzaken en verspreiden. Een deel van deze reactie kan neuraal zijn en een deel intrinsiek matrix. Een voorbeeld van deze werking is het inbrengen van een intra-arteriële canule voor cardiopulmonale bypass. Dit proces stuurt onmiddellijk informatie die ervoor zorgt dat zowel lokale als distale ontstekingsmediatoren worden vrijgegeven, wat vrijwel onmiddellijk een totale trofische reactie en uiteindelijk lichaamsontsteking door de bypass veroorzaakt.⁴²⁶ [188] Als de bypass van korte duur is, wordt het trofische oedeem of de ontsteking onmiddellijk uitgeschakeld. Als de bypass langdurig is, zal de patiënt een langdurig herstelpro-

ces (herstelfase) doormaken voordat de ontsteking wordt uitgeschakeld en herstel optreedt. Als de ontsteking te ernstig is, kan de patiënt mogelijk niet herstellen. Het lijkt erop dat veel overgevoeligheid en chronische degeneratieve aandoeningen kunnen worden veroorzaakt door de niet-warmte-genererende neurogene reactie, maar als de mate van schadelijke prikkels te sterk is, treedt ontsteking op.

1-8 Samenvatting

Samenvattend kan worden gesteld dat, naast de huid en het slijmvlies, de CTM het ERS vormt. Het GRS, dat bestaat uit de CTM, fibroblasten, macrofagen, mestcellen, leukocyten, endocapillaire vaten en autonome zenuwen, is een globaal informatiesysteem voor het reguleren van de dynamiek van de homeostase in het lichaam. Er is een verweven netwerk dat bestaat uit duizenden lokale subeenheden die informatie doorgeven aan regionale centra. Als al deze subeenheden de binnenkomende schadelijke prikkels niet perifeer kunnen verwerken, worden ze door het reticulaire activeringssysteem, de hypothalamus, het limbisch systeem, de pijnappelklier en het gebied postrema van het vierde ventrikel geïntegreerd in de hersenen. Dit systeem integreert die duizenden lokale en regionale dynamische homeostatische subeenheden in een soepel functionerend, energie-efficiënt proces, waardoor het lichaam zichzelf in stand kan houden tegen een vijandige omgeving. Periodieke homeostatische verstoringen (chemische gevoeligheid) en aperiodieke homeostatische verstoringen (chronische degeneratieve ziekten) zijn manieren waarop het lichaam reageert op overmatige chro-

nische schadelijke prikkels. Deze periodieke en aperiodieke verstoringen zijn de eerste tekenen van dyshomeostase en leiden tot informatieveranderingen die worden gevolgd door metabolische veranderingen (hypoxie), die uiteindelijk zullen leiden tot anatomische veranderingen in het weefsel (veranderingen van sol naar gel en van gel naar sol). Deze veranderingen worden gevolgd door een niet-specifieke mesenchymale reactie met verlies van autonomie van het CTM en met als gevolg spontane autonome activering van de dyshomeostatische reacties door spierbewegingen. De progressie gaat over naar een vaststaand autonoom eindorgaan, een eindstadium van de ziekte. Om eindorgaanfalen te voorkomen, is kennis van het proces dat plaatsvindt nadat schadelijke prikkels het lichaam binnenkomen, noodzakelijk. Kennis van dit proces moet als leidraad dienen om door het begin van de vroege eindstadiumziekte heen te komen en uiteindelijk de manifestaties van vaste autonome ziekten te zien. Het is deze kennis die ons het grootste potentieel biedt met alle mogelijkheden voor behandeling om vroege homeostatische disfunctie te voorkomen en om te keren.