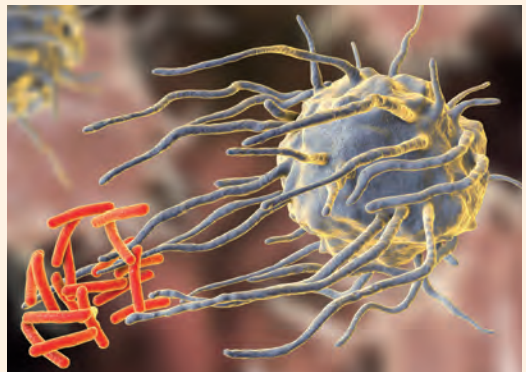


Martine F. Delfos
In samenwerking met Juliette van Gijssel



Auto-immuunreacties en het immuunsysteem



Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

PICOWO-serie Deel 18

Martine F. Delfos

In samenwerking met Juliette van Gijsel

ISBN 978 90 8850 874 5

e-ISBN 978 90 8850 879 0

NUR 870

Informatie over publicaties van Martine F. Delfos: www.mdelfos.nl

© 2018 Martine F. Delfos / Uitgeverij SWP

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stbl. 351, zoals gewijzigd bij het besluit van 23 augustus 1985, Stbl. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich te wenden tot Uitgeverij SWP (Postbus 12010, 1100 AA Amsterdam-Zuidoost).

Inhoud

Leonardo da Vinci over wetenschap	8
Voorwoord Dick Swaab	9
1 Inleiding	13
1.1 Inductie en deductie	16
1.2 De organisatie van de medische wetenschap	19
1.3 Het perspectief van medische specialisatie: vier voorbeelden om nieuwe verbanden te illustreren	20
1.3.1 <i>Eerste voorbeeld: het ontdekte vat</i>	23
1.3.2 <i>Tweede voorbeeld: melatonine, de bijwerkingen van medicatie</i>	26
1.3.3 <i>Derde voorbeeld: verbindende nomenclatuurelementen om theorievorming mogelijk te maken</i>	33
1.3.4 <i>Vierde voorbeeld: het theoretische bereik uitbreiden door onbegrip te accepteren</i>	37
2 Het immuunsysteem	41
2.1 Het aangeboren en het adaptieve systemen verbinden	42
2.2 De schematische weergave van het immuunsysteem	47
2.3 De routes van complementactivering	49
2.4 Schematische weergave van het complement en de routes	50
3 Een breder perspectief op het immuunsysteem	55
3.1 Van vechten tot beschermen	55
3.2 Onderdrukken om voort te planten	59
3.3 Van bescherming tot uitwisseling	61
3.4 Programma's voor het leven en programma's voor de dood	63
3.5 Immuunsysteemstrategieën	64
3.6 Een nieuwe route	66
4 Een nieuwe route voor complementactivering	67
4.1 De reikwijdte van melatonine	67
4.2 De melatonine-route	71
5 De schematische weergave van een breder perspectief op het immuunsysteem	73

6	Auto-immuunreacties	77
6.1	Auto-immuniteit als een stoornis	78
6.2	Van ziekte tot bescherming	79
6.3	Paraneoplastische syndromen	83
6.4	Het virus en de auto-immuunreactie	84
7	Anorexia als een geval van een algemene en een specifieke auto-immuunreactie	89
7.1	De etiologie van eetstoornissen	89
7.2	Het eetlusthormoon ghreline	91
7.3	Ghreline-niveaus bij eetstoornissen	92
	7.3.1 <i>Ghreline-patroon na testmaaltijd of intraveneuze glucose</i>	93
	7.3.2 <i>Obesitas</i>	93
	7.3.3 <i>Boulimia nervosa</i>	94
	7.3.4 <i>Anorexia nervosa</i>	96
	7.3.5 <i>Binge Eating Disorder</i>	98
	7.3.6 <i>Grafieken samenvatten</i>	99
	7.3.7 <i>Onze resultaten samenvattend</i>	100
7.4	Favoriet en niet-favoriet voedsel ruiken en het niveau van ghreline	100
7.5	De beschermende rol van caloriebeperking	102
8	Auto-immuunziekten/-reacties	107
9	Bewijs voor auto-immuunreacties	111
9.1	Methodologie voor het vinden van bewijs van AD	111
9.2	Methode voor het construeren van de tabel van auto-immuunziekten, de TAD	116
9.3	De TAD – Tabel van auto-immuunziekten	118
10	Epiloog	121
	Dankwoord	125
	Referenties	127
	Appendix I	145
	Appendix II Woordenlijst	147

Lijst van overzichten, afbeeldingen, schema's en grafieken	153
Index van namen	155
Index van onderwerpen	157
Informatie over de auteurs	159
De PICOWO-serie	161

Leonardo da Vinci (1452-1519) over wetenschap:

Kennis die voortkomt uit ervaring, wordt *mechanisch* genoemd; die welke geboren wordt en eindigt in de geest, wordt *wetenschappelijk* genoemd; welke uit de wetenschap komt en eindigt in handmatig werk, wordt *semi-mechanisch* genoemd. Maar ik beschouw als ijdel en vol fouten die wetenschap die niet het gevolg is van ervaring, de moeder van alle zekerheid, en die niet resulteert in gevestigde ervaring, dat wil zeggen, waarvan de oorsprong, het midden en het einde niet door een van de vijf zintuigen heen zijn gegaan. En als we twijfelen aan alles wat we waarnemen door de zintuigen, moeten we dan niet veel meer twijfelen aan wat tegengesteld is aan de zintuigen, zoals het bestaan van God en de ziel, en soortgelijke zaken die voortdurend worden betwist en beweerd?

En het is daadwerkelijk waar dat waar de ratio ontbreekt, het wordt aangevuld met ruis, wat nooit gebeurt in zaken van zekerheid. Om deze reden zullen we zeggen dat waar er ruis is, er geen echte wetenschap is, omdat de waarheid slechts één einde heeft, dat, wanneer het bekend wordt gemaakt, de controverse voor eeuwig tot zwijgen brengt, en zou de controverse weer tot leven komen, dan zou het leugen zijn en verwarde kennis die weer naar boven gekomen is en geen zekerheid.

Maar ware wetenschap is datgene wat van ervaring is doordrongen en de tong van de redetwisters tot zwijgen heeft gebracht en niet degenen voedt die dromen onderzoeken, maar bouwt op de basis van primaire waarheden en vastgestelde principes en in een ware opeenvolging tot het einde...

Da Vinci, L. *Collected Works of Leonardo da Vinci, The Notebooks of Leonardo da Vinci; 9 True science based on the Testimony of the Senses*. p. 10-14; Pergamon Media.

Voorwoord Dick Swaab

Toen ik als student medicijnen mijn eerste stappen zette op het gebied van hersenonderzoek, meer dan 50 jaar geleden, waren psychologie en psychiatrie 'hersenloos'; de beoefenaars van deze disciplines waren niet geïnteresseerd in de hersenen en waren ervan overtuigd dat patiënten een zeer persoonlijke psychologische of psychiatrische behandeling zouden moeten krijgen. Ze beschouwden wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot de stoornis of de analytische therapie als nietszeggend. In dezelfde periode was de neurowetenschap nog steeds 'geestloos'. In de afgelopen decennia is de neurowetenschap in een stroomversnelling gekomen en steeds meer onderzoekers die zich ofwel op de hersenen of op het milieu concentreerden, ofwel het brein of de geest bestudeerden, bouwen nu bruggen tussen deze twee werelden.

Martine Delfos is een van die uitzonderlijke mensen die in een zeer vroeg stadium van haar carrière met succes bruggen ging bouwen tussen de gebieden psychologie, geneeskunde en neurowetenschappen. Ze was lange tijd een van de weinige psychologen die echt geïnteresseerd was in neurobiologie. Ze is wetenschapper van beroep, maar ondersteunt haar wetenschappelijke inzichten als klinisch psycholoog en therapeut. Zoals ze zegt: 'Een wetenschapper heeft het nodig in het echte leven geconfronteerd te worden met zijn fouten.' Martine contacteert me een paar keer per jaar met diepgaande biomedische vragen. Haar vragen hebben altijd betrekking op een heel ander onderwerp, zijn nooit gemakkelijk te beantwoorden en zijn altijd origineel en dwingen me om een probleem op een nieuwe manier te bekijken. De nieuwste vrucht van haar werk is het huidige deel 18 van haar PICOWO-serie over 'Auto-immunreacties en het immuunsysteem'.

Het klassieke concept van de relatie tussen deze twee immens complexe systemen, auto-immuun en immuun, is dat het immuunsysteem ons lichaam verdedigt tegen de gevaren van de buitenwereld en ons brein wordt beschermd door de bloed-hersenbarrière. Het auto-immuunsysteem werd klassiek beschouwd als een fout van het immuunsysteem, waarbij deze het lichaam zelf aanviel.

Recent onderzoek heeft echter aangetoond dat de hersenen en de rest van het lichaam die bij elkaar horen, effectief één immuunsysteem delen en dat

auto-immuun soms een bescherming kan zijn. Martine Delfos suggereert dat het auto-immuunsysteem het lichaam zou kunnen beschermen tegen slecht functioneren van het lichaam en tegen de gevolgen van virussen.

De hersenen en het immuunsysteem zijn op vele manieren nauw met elkaar verweven. In de eerste plaats heeft het autonome zenuwstelsel een stevige controle over het immuunsysteem. Een aantal van de belangrijkste autonome neurotransmitters, zoals acetylcholine en noradrenaline, is betrokken bij immunregulatie in de context van ontsteking via verschillende moleculaire routes.

Cytokinen en interleukinen, typische ontstekingsmediatoren – immuunmediatoren, beïnvloeden vele hersenfuncties, zoals duidelijk is in het geval van cytokine-gerelateerde kanker en zelfs in het geval van hypothalamische regulatie van reproductie. Bovendien is duidelijk geworden dat neuronen deze ontstekingsmediatoren zelf ook produceren.

Complexe systemen kunnen gemakkelijk verstoord raken, en dit geldt voor zowel de hersenen als het immuunsysteem, en zeker voor hun interacties. Onlangs is duidelijk geworden dat ook het immuunsysteem, in zijn auto-immuunfunctie, alle soorten moleculen, cellen en synapsen in de hersenen kan aanvallen en neuropsychiatrische stoornissen kan veroorzaken.

Het is verbazingwekkend dat mijn interesse in dit onderwerp lang geleden gewekt werd door een patiënt met anorexia nervosa, dezelfde aandoening die aanleiding gaf tot Martine Delfos' interesse, zoals ze in de epiloog zegt. Anorexia nervosa is een van de ernstigste psychiatrische stoornissen, met een hoog zelfmoordrisico. Lange tijd werd gedacht dat de oorzaak zuiver psychologisch van aard was, en dit denken stuurde de maatregelen die werden genomen. Het Franse parlement stelde bijvoorbeeld wetgeving op die verheerlijking van anorexia tot een strafbaar feit maakte. De betreffende wet richtte zich niet alleen op de graatmagere modellen in de modewereld, maar ook op de 'proana'-websites waarvan een Franse minister beweerde dat ze 'doodsboodschappen verspreiden'. Ook ondertekende de Franse mode-industrie een handvest waarin zij zich engageerde om beelden van gezonde lichamen te promoten en om te stoppen met het gebruik van ultradunne modellen. De Britse artsvereniging beweerde dat er een verband bestond tussen abnormaal dunne modellen en het begin van eetstoornissen bij anderen. En in Nederland waren er berichten in de krant dat een 16-jarig meisje met anorexia dat slechts 21 kg

woog van de middelbare school werd verwijderd. Mensen leken plotseling in de mythe te geloven dat je anorexia kunt 'oplopen' door het te zien, een beetje zoals homoseksualiteit vroeger – volledig ten onrechte natuurlijk – als een besmettelijke aandoening werd beschouwd. Alle symptomen van anorexia wijzen er echter op dat het een ziekte van de hypothalamus is en ik neig naar de theorie dat het een auto-immuunproces is, net zoals Martine Delfos dat doet en in haar boek laat zien. Antilichamen gericht tegen chemische boodschappers in de hypothalamus die betrokken zijn bij het reguleren van eten en metabolisme, zijn inderdaad gevonden in het bloed van anorexiapatiënten.

Een meisje dat voor haar astma met een corticosteroïde-spray werd behandeld, deed het zo goed dat haar werd verteld dat ze ermee kon stoppen. Vervolgens ontwikkelde ze anorexia nervosa, alsof een immuunproces dat deze ziekte veroorzaakt, was onderdrukt door de anti-inflammatoire behandeling van astma. Auto-immune neurologie ontwikkelt zich nu als een van de meest opwindende en snelst evoluerende terreinen binnen de hedendaagse neurologie. Ze vertegenwoordigt een nieuwe subspecialiteit die voornamelijk wordt aangestuurd door de ontdekking van nieuwe neurale (neuronale of gliale)-specifieke auto-antilichamen en de antigenen die hun doelwit zijn. Auto-immune neurologische aandoeningen kunnen elk niveau van het zenuwstelsel beïnvloeden, van cortex (epilepsie, encefalopathie, dementie) tot hypothalamus (narcolepsie) en spieren (myasthenia gravis, auto-immune myositis), en worden steeds meer erkend als belangrijke en vaak behandelbare oorzaken van neurologische aandoeningen. Onlangs is er bewijs verzameld dat laat zien dat auto-immuunprocessen ook een rol kunnen spelen bij psychiatrische stoornissen zoals schizofrenie, autisme en bipolaire stoornis. Auto-immune neuropsychiatrische stoornissen overstijgen traditionele grenzen van specialiteiten en zullen snel belangrijker worden in de komende jaren.

Wat Martine Delfos in haar boek over het immuunsysteem nastreeft, is om een inzichtelijk schema te ontwikkelen van het immuunsysteem met zijn subsystemen, dat tot nu toe nog niet bestond. En ze ontwikkelt dit verder en ontdekte waarschijnlijk de diepere functie van het immuunsysteem voor het lichaam als geheel, niet alleen in vechten, verdedigen en beschermen, maar ook als het ingenieuze orkestrerende systeem van het lichaam. Ze stelt een vierde route voor van complementactivering: de melatonine-route.

Ik feliciteer Martine Delfos en haar medewerker Juliette van Gijsel met dit deel over de vele aspecten van de routes die betrokken zijn bij de hersen-immune interacties in gezondheid en ziekte.

Dick F. Swaab MD PhD

Emeritus hoogleraar Neurobiologie, Universiteit van Amsterdam

1 Inleiding

Zonder de medische wetenschap zou ik een weduwe zijn. Leven en dood zijn de reikwijdte van geneeskunde. Het begint met de geboorte. Het dragen en baren van kinderen is uitgegroeid tot een gebeurtenis die door zoveel kennis en kunde wordt omgeven, dat de kindersterfte in de tweede helft van de twintigste eeuw in westerse culturen enorm is afgenomen; om dezelfde reden is het sterftecijfer van vrouwen bij de bevalling ook spectaculair gedaald (Meslé & Vallin, 1989).

Zeker sinds de middeleeuwen hebben we veel (medische) gebieden bewandeld, een enorme hoeveelheid kennis verzameld en als gevolg daarvan beschikken we nu over zoveel kennis dat we het punt bereikt hebben dat we de beschikbare kennis kunnen verbinden, samenbrengen. Dit zou een dieper inzicht in het menselijk lichaam bevorderen en helpen om een overzicht van het lichaam te ontwikkelen. Kennis verbinden is waar dit boek over gaat.

Het menselijk lichaam is een zeer complex organisme dat we nog maar pas beginnen te begrijpen. Er moet nog zoveel worden ontdekt. In de geneeskunde vormt het menselijk lichaam een hele uitdaging, al eeuwenlang. En uitdagingen zijn er om aan te gaan, wat de medische wetenschap altijd al heeft gedaan en nog steeds doet.

We blijven doorgaan met het lichaam te ontdekken, het van buiten naar binnen te ontrafelen, van zichtbaar met het oog tot nano-klein. Met de hela-cellen proberen we stukjes te ontdekken van de werking van het lichaam en over de interactie van lichaamsweefsels met de omringende wereld. De instrumenten om het lichaam te onderzoeken maken ook een proces door van steeds grotere verfijning. De uitvinding van de microscoop is nog steeds erg nuttig, maar nieuwe mogelijkheden zoals MRI-apparaten liggen ver buiten de verbeelding van degenen die de microscoop hebben uitgevonden. We proberen het menselijk lichaam vaak te begrijpen door het te onderzoeken door middel van analogieën, zoals met dieren, als we het menselijk lichaam niet durven blootstellen aan risico's die mensen zouden kunnen laten lijden en zelfs zouden kunnen doden. Dus we leren van muizen en mensen, geduldig worstelend om vooruitgang te boeken in kennis, wat in de geneeskunde een beter leven voor de mensheid betekent en zelfs het leven zelf betekent.

De medische wetenschap gaat over het menselijk lichaam, en een analogie met geografie ligt voor de hand. We hebben de wereld grondig in kaart gebracht en we eren de beroemde ontdekkingsreizigers, maar toch ontdekken we soms opeens een plek in de wereld, waarvan het bestaan ons nog onbekend was. Dit gebeurt ook met het lichaam; zijn enorme diversiteit is nog niet volledig in kaart gebracht. Wat we met de hersenen kunnen doen, is indrukwekkend, maar de hersenen zelf zijn nog niet volledig in kaart gebracht. In 2015 werd de aanwezigheid van het *immuunsysteem* met vaten en *lymfeklieren* in de *hersenen* ontdekt (Louveau et al., 2015). Een totaal nieuw gebied van de medische wetenschap werd onthuld en een dieper inzicht in het immuunsysteem werd mogelijk gemaakt.

Een van de belangrijke elementen van vooruitgang in de medische wetenschap en de wetenschap in het algemeen is *ontdekking*. Wat het betekent, is dat veel doorbraken in de (medische) wetenschap door ontdekkingen komen die per ongeluk gebeuren en die totaal nieuwe gebieden openen.

Een andere weg naar vooruitgang is *specialisatie* in het functioneren en disfunctioneren van elk onderdeel of systeem van het lichaam. Specialisatie is cruciaal voor de medische wetenschap.

In de medische wetenschap komt het grootste deel van de vooruitgang voornamelijk uit drie bronnen met hun multi-pele specialisaties. *Ten eerste*: de specifieke kennis over een onderdeel of een systeem van het lichaam. *Ten tweede*: de kennis om te beoordelen of een deel of systeem van het lichaam disfunctioneert of defect is, 'gebroken'. *Ten derde*: hoe te repareren wat niet goed functioneert of niet meer goed functioneert of zelfs afwezig is. Maar er zijn meer wegen naar vooruitgang. Na de ontdekking van een onderdeel van het lichaam en een beginnend inzicht in de functie van dat onderdeel en inzicht in het disfunctioneren ervan, zou de volgende stap kunnen zijn te focussen op het voorkomen van disfunctioneren van dat deel van het lichaam. Dit behelst *een vierde* bron die nog volop in ontwikkeling is, namelijk *preventieve geneeskunde*. Dan is er nog *een vijfde* bron over de interacties tussen alle delen en systemen van het lichaam samen, die zich geleidelijk aan ontwikkelt.

Preventieve geneeskunde is zich nog maar net aan het ontwikkelen, omdat bij echte preventie niet alleen een beeld nodig is van een onderdeel of een systeem, maar ook een perspectief op het organisme als geheel. Dat is nog niet binnen bereik, maar we staan op het punt dat we bestaande kennis met elkaar kunnen verbinden, leidend tot meer overzicht.

Natuurlijk is dit niet alles wat geneeskunde behelst, maar het maakt duidelijk dat er in de medische wetenschap veel kennis is over min of meer afzonderlijke delen, georganiseerd in medische specialisaties. We weten nog niet veel over de interacties tussen de onderlinge delen en systemen van het lichaam als geheel. Dit zal de uitdaging van deze eeuw zijn en waarschijnlijk van de eeuwen hierna.

Vooruitgang in de medische wetenschap vergt tijd omdat precisie – een *conditio sine qua non* in de medische wetenschap – tijd vereist. Toen de genen en het DNA werden ontdekt, duurde het nog decennia voordat het genoom in kaart gebracht was. De medische wetenschap is nog niet zo ver dat het paradigma van de geneeskunde kan verschuiven naar het perspectief van het lichaam als geheel. We ontwikkelen ons inzicht over het lichaam vanuit kennis over de verschillende delen en systemen van het lichaam. Van al die delen zijn er al zo veel, en ze hebben zo veel nauwgezet wetenschappelijk onderzoek tot gevolg, dat de interacties tussen alle delen en systemen nog steeds buiten onze verbeeldingskracht liggen en meestal buiten onze medische inspanningen.

De vooruitgang in de medische wetenschap is indrukwekkend sinds het begin van de mensheid, zowel wat betreft het leven als de dood. De levensduur is verlengd, mensen bereiken een hogere leeftijd, omdat gezondheidskwesties zoals hygiëne en voedsel in toenemende mate worden aangepakt. We ontwikkelden door naar verlenging van het leven door het verfijnen van de kennis over het herstellen van slecht functionerende delen van het lichaam en het omgaan met externe bedreigingen.

Preventieve geneeskunde is geweldig en echt van grote invloed op het leven, maar wordt structureel door de geschiedenis heen tegengewerkt, waarin telkens weer aan nieuwe uitdagingen het hoofd moest worden geboden. We hebben de pest en vele andere grote ziektes uit het verleden overwonnen, en nog niet zo lang geleden moesten we het hoofd bieden aan HIV (humaan immunodeficiëntie virus), dat we min of meer hebben overwonnen, dat wil zeggen, we begrijpen hoe het wordt overgedragen en we behandelen de gevolgen. De dreiging van HIV als zodanig – het virus – is nog niet overwonnen. We zijn serieus bezig met te proberen kanker het hoofd te bieden, de vele kankers die het lichaam kan voortbrengen. We hebben het genoom in kaart gebracht, waardoor we vooruitgang hebben kunnen boeken in het begrijpen van gen-mutatie, en zonder twijfel zal deze kennis nieuwe problemen met zich meebrengen. We kunnen het leven pushen om het wat te verlengen, maar we vragen ons af of dit verlengde leven een kwaliteit heeft die we zouden moeten nastreven. Uiteraard probeert medische ethiek de medische vooruitgang bij te houden.

We weten dat het lichaam een geheel is, functioneert als een geheel, geboren wordt als een geheel, ouder wordt als een geheel en sterft als een geheel. De persoon zelf is altijd een geheel, nooit alleen een lichaamsdeel of een verzameling delen en systemen, en alle delen werken voortdurend samen om dat geheel te vormen, net als een gigantisch orkest. Interpretatie van een probleem in het lichaam hangt niet alleen af van de functie van het betreffende deel, maar ook van de rol ervan in interactie met de rest van het lichaam. Het opbouwen van het overzicht is in volle gang.

1.1 Inductie en deductie

Zoals Leonardo da Vinci (zie p. 8) heel duidelijk maakte, hebben we het denken *en* de ervaring door de zintuigen nodig om vast te stellen wat hij ‘ware wetenschap’ noemt. We hebben twee methodologische wegen die kunnen helpen bij de opbouw van het geheel: *inductie* en *deductie*. Inductie bevordert het vormen van conclusies op basis van verzameld bewijs en deductie maakt het mogelijk om reeds verzamelde feiten onderling met elkaar in verband te brengen, waardoor theorieën ontwikkeld kunnen worden met toetsbare hypothesen.

De elementaire manier om vooruitgang te boeken in de medische wetenschap is inductie, en zo kennis te vergaren uit wat we zien, wat we ontdekken en kennis op die wijze stapsgewijs op te bouwen vanuit een *bottom-up proces*. Om een overzicht te kunnen ontwikkelen moet men overschakelen van inductie naar deductie en andersom. Inductie helpt verzamelde feiten te bewijzen. Een overzicht kan gemakkelijker worden verkregen door middel van deductie, door kennis te koppelen aan een aantal bewezen elementen – verzameld op een bottom-up manier – en nieuwe elementen te ontdekken door hypothesen te genereren, *een top-down proces*. Noch pure inductie noch pure deductie is mogelijk, ze hebben elkaar nodig.

Het proces van inductie bouwt voort op feiten naar een conclusie toe en verder naar een theorie toe. Maar dat is niet alleen extreem langzaam, maar ook niet echt mogelijk. Het zou niet echt een theorie zijn, want inductie is gebaseerd op feiten en dit gaat niet gemakkelijk over in een theorie die per definitie niet alleen gebaseerd is op feiten, maar ook op logische onderlinge verbanden en met logische hypothesen. Feiten verzamelen is het fundament voor inductie en het inductieve proces is nodig voor deductie. Probleem is dat je nooit weet wanneer je alle nodige feiten verzameld hebt die tot goede conclu-

sies leiden. Elke conclusie is zo breed als de verzameling van feiten het toestaat. Ondersteuning voor een conclusie wordt verkregen door dezelfde feiten opnieuw te verzamelen, wat we in onderzoek *replicatie* noemen.

In deze context is het interessant om op te merken wat Leonardo da Vinci zei over replicatie. Hij ontleedde een tiental lichamen om de loop van een ader te vinden, en legde uit: *Het was nodig om met verschillende lichamen het proces stapje voor stapje te doorlopen tot ik tot een einde kwam en volledige kennis had; dit herhaalde ik twee keer, om de verschillen te leren* (The Collected Works van Leonardo da Vinci, Anatomy, pagina 2-4 van 8 ; blz. xi. 4-6). Hij begon met hard werken om *kennis*, inzicht, weten, te verwerven en hij gebruikte *replicatie* om de *verschillen* te vinden, niet om de *overeenkomsten* te vinden. Door diepgaand te begrijpen, door ware kennis, kunnen we ontdekken wat de – meer oppervlakkige – verschillen zijn.

In het proces van replicatie kan een conclusie gefalsificeerd worden via nieuwe gegevens, die niet aanwezig waren in de reeds bestaande feiten waarop de conclusie was gebaseerd. Vanwege de nieuwe feiten moet de conclusie worden aangepast en zo groeit het inzicht uit tot kennis. We spreken van *evidence-based* als het proces waarmee we zekerheid verkrijgen door feiten te verzamelen en de feiten te repliceren. Op deze manier hebben we bewijs van verschillende inductieve processen van één element dat een rol speelt in verschillende delen van het lichaam. We bereiken daarmee geen zekerheid omdat het daarvoor noodzakelijk is dat de verschillende onderdelen in een passende theorie kunnen worden ingebed.

Laten we als voorbeeld een hormoon nemen; verderop zullen we dit verder onderzoeken met het hormoon melatonine. Een hormoon heeft een wetenschappelijk startpunt in zijn ontdekking. Het gevonden hormoon is gevonden in een bepaalde *context* waarin het een *rol* lijkt te spelen. Door inductie met het verzamelen van vergelijkbare feiten in diezelfde context kan een conclusie worden gevormd over de rol van dat hormoon in een bepaalde context. Door deze conclusie wordt de rol van dat hormoon dan toegeschreven aan die context. Later kon een andere context worden gevonden waarin het hormoon ook een rol speelt en zo gaat het proces van ontdekking verder. De feiten van inductie zijn eenzijdig: ze hebben bewezen te bestaan. Elk inductief proces kan tot een specifieke *conclusie* leiden. Met betrekking tot één hormoon kunnen veel conclusies bestaan voordat we een overzicht kunnen beginnen, een theorie, in welk geval we deductie nodig hebben.

Het proces van deductie is het opbouwen van een theorie uit verschillende reeds bewezen feiten die op de een of andere manier gerelateerd lijken te zijn,

echter nog zonder te begrijpen hoe. De theorie is een algemeen beeld dat veel meer feiten omvat dan die waarop ze is gebaseerd, een zeer breed spectrum van feiten met specifieke onderlinge relaties. Deze feiten en onderlinge relaties tussen feiten volgen uit de theorie als de theorie valide is. De theorie genereert daarom *hypothesen* die getest kunnen worden. De hypothesen betreffen feiten en ook de onderlinge relaties van feiten, waardoor de bewezen onderlinge relatie een nieuw feit wordt. De elementen in deductie zijn multilateraal, sommige zijn bewezen feiten, andere zijn nog niet bewezen. Sommige feiten zijn al ontdekt en bewezen zonder in een algemeen beeld te zijn geplaatst; sommige 'feiten' zijn nog niet bekend maar zijn te verwachten vanuit de theorie en kunnen worden gevonden, omdat we door de theorie weten waarnaar we op zoek zijn. Deze elementen kunnen dus worden bewezen door ernaar te zoeken, in plaats van ze per ongeluk te vinden tijdens het verzamelen van andere feiten; en sommige feiten zouden nooit volgens de theorie kunnen gebeuren.

Het proces van deductie heeft op zijn minst een aantal reeds vastgestelde feiten nodig die op de een of andere manier verband houden met elkaar. In het voorbeeld van het hormoon ligt de relatie in het feit dat het in de verschillende gevestigde contexten in feite hetzelfde hormoon is, zoals we zullen zien met melatonine.

Happé (1994) stelt dat een goede theorie zou moeten voldoen aan de volgende criteria:

- 1 Ze moet voorspellingen bevatten die kunnen worden getest.
- 2 Ze moet verder gaan dan het bestaande bewijs en verder gaan dan eenvoudige beschrijving.
- 3 Ze moet specifiek zijn en tegelijkertijd passen in wat we al in het algemeen weten.

In de medische wetenschap zijn de resultaten van het inductieve proces dat begint met een ontdekking zonder enige twijfel indrukwekkend en samen met voorzichtige deductieve processen hebben ze geleid tot de vooruitgang van de geneeskunde. Vanwege de enorme hoeveelheid kennis op inductief niveau in de geneeskunde zijn deductieve processen zeker aan de orde. Dit is wat dit boek gaat doen met het immuunsysteem: de bekende inductieve kennis gebruiken en proberen het inzicht te verbreden om door middel van deductie een overzicht te presenteren. Na eeuwen en millennia van kennisvergaring gaan we naar een paradigmaverschuiving van specialisatie van elementen van het lichaam naar onderlinge relaties van elementen van het lichaam.

1.2 De organisatie van de medische wetenschap

Het is niet altijd gemakkelijk om nieuwe kennis te integreren binnen reeds bestaande kennis. Om nieuwe kennis op de juiste manier te integreren, is er een grondige kennis nodig over de reeds bestaande kennis, die wordt versterkt door *specialisatie*. Er is ook een overzicht en enig inzicht in het geheel nodig met zijn onderlinge verbindingen en interacties.

Om de enorme hoeveelheid kennis over delen van het lichaam te ontwikkelen, is de medische professie zowel op wetenschappelijk niveau als op praktisch niveau georganiseerd in *specialisaties*. De kennis over het lichaam is georganiseerd in niveaus; deze organisatie wordt weerspiegeld in de organisatie van de handboeken. Het *eerste* niveau is dat van de *organen*. Kennis, onderzoek en specialisaties gaan vooral over organen. Het *tweede* niveau is dat van de functies van het lichaam georganiseerd in specifieke *systemen*, zoals: het *bloedsysteem*, om organen te laten werken; het *spiersysteem*, om een actie van het lichaam mogelijk te maken; het *ademhalingssysteem*, om uit de omgeving te halen wat het lichaam nodig heeft, zoals zuurstof, en het *metabolismesysteem*, om voedsel te verwerken.

Al deze organen en systemen stellen het lichaam in staat om te leven en veel taken uit te voeren. Het organisme zelf biedt ook het systeem om het organisme te laten sterven, wat in detail de *apoptosis* is, de celdood. Om het organisme te beschermen, is er een systeem van hogere orde, verbonden met alles in het organisme, dat het *immuunsysteem* is.

Het resultaat van deze enorme hoeveelheid geconcentreerd in specialisaties is dat de medische wetenschap nog steeds sterk gespecialiseerd is en dit brengt een enorme vooruitgang op het niveau van details, maar ook een achterstand op het niveau van welke functie een deel heeft voor het lichaam als geheel. Dit is het punt waarop deductie kan helpen bij het ontwikkelen van overzichten en theorieën.

Sommige systemen van het lichaam vragen explicieter om een omvattend zicht op het lichaam. Het immuunsysteem is een van de allesomvattende systemen. Hoe werkelijk allesomvattend dit is, wordt duidelijk na de ontdekking van een immuunvat in de hersenen in 2015 (Louveau et al., 2015). Dit is een moment waarop een nieuw feit – een immuunsysteem in de hersenen – in een al bestaande theorie van het immuunsysteem moet worden ingevoegd.

Door bekende feiten en nieuwe feiten te verbinden, kunnen we ontdekken waarom dit nieuwe element eeuwenlang onontdekt kon blijven. Dit is waar we

het proces van vervlechten van inductie en deductie nodig hebben om verschillende elementen met elkaar te verbinden. Dit kan nieuwe inzichten opleveren die een breder perspectief kunnen bevorderen.

1.3 Het perspectief van medische specialisatie: vier voorbeelden om nieuwe verbanden te illustreren

Onderzoek toont elk jaar vooruitgang, maar we kunnen nog steeds verrast worden wanneer een geheel nieuw element wordt ontdekt en verbijsterd zijn en verward en ons afvragen waarom het al die tijd over het hoofd gezien kon worden. Dit gebeurde in 2015, toen een nieuw vat in de hersenen werd ontdekt, tot dan toe onopgemerkt gebleven.

Science News publiceert in januari 2016 herdrukt materiaal van het University of Virginia Health System over een pas ontdekt vat in de hersenen:

⊠ *In een verbluffende ontdekking die decennia van onderwijs uit handboeken tenietdoet, hebben onderzoekers van de School of Medicine van de Universiteit van Virginia vastgesteld dat de hersenen rechtstreeks verbonden zijn met het immuunsysteem door vaten waarvan men voorheen dacht dat die niet bestonden. Dat dergelijke vaten aan detectie ontsnapt zijn geweest terwijl het lymfestelsel door het hele lichaam zo grondig in kaart is gebracht, is op zichzelf al verrassend.* ⊠



Afbeelding 1: Het recent ontdekte vat in de hersenen, dat een onderdeel van het immuunsysteem blijkt te zijn. Links hoe het lymfestelsel in de handboeken getekend stond tot deze ontdekking in 2015, en rechts hoe het had moeten zijn.

Inderdaad, hoe kon dit vat zijn gemist? De verklaring is te vinden in het perspectief op het immuunsysteem van dat moment. De theorie over het immuunsysteem was nog niet breed genoeg om de hersenen te omvatten. Een nieuw element, zoals dit vat, kan ons inzicht verbreden. Het was moeilijk om de hersen-lymfevaten van het immuunsysteem te vinden, eenvoudigweg omdat we ons geen rol voor het immuunsysteem in de hersenen voorstelden.

⊠ *Over hoe de lymfevaten van de hersenen al die tijd aan de aandacht wisten te ontsnappen, beschreef Jony Kipnis ze als 'zeer goed verborgen' en merkte op dat ze een groot bloedvat in de sinussen volgen, een gebied dat moeilijk in beeld te brengen is. 'Het is zo dicht bij het bloedvat, je mist het gewoon,' zei hij. 'Als je niet weet wat je zoekt, mis je het gewoon' (University of Virginia Health System, 2015).* ⊠

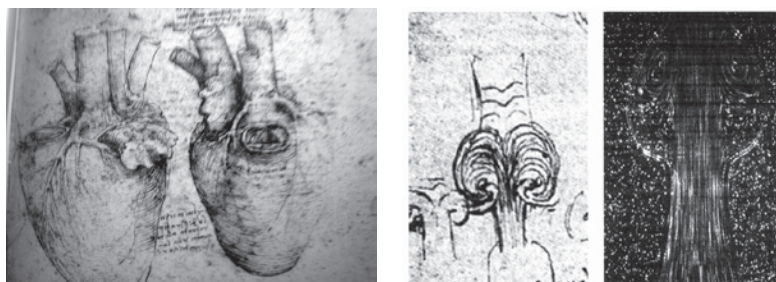
Het is niet zo eenvoudig om alles in kaart te brengen. Laten we dit illustreren door terug te gaan naar Leonardo da Vinci (1452-1519), de briljante geest, de *uomo universale* – de universele mens, de eerste die probeerde het lichaam in kaart te brengen door heel precieze tekeningen te maken. Hij had meerdere lijken nodig, in een tijd dat er geen koelkasten waren, om een element te ontdekken, het te begrijpen en bijvoorbeeld een tekening van een bepaalde ader te kunnen maken.

⊠ *... ik heb meer dan tien menselijke lichamen ontleed, alle andere delen vernietigd en de allergenste deeltjes van het vlees waarmee deze aderen omgeven zijn, verwijderd, zonder ze te laten bloeden, behalve het gevoelloze bloeden van de capillaire aderen; en omdat een enkel lichaam niet zo lang zou blijven bestaan, omdat het nodig was om verschillende lichamen geleidelijk te doorlopen tot ik tot een einde kwam en een volledige kennis had; dit herhaalde ik twee keer, om de verschillen te leren (The Collected Works van Leonardo da Vinci, Anatomy, pagina 2-4 van 8 ; blz. XI. 4-6).* ⊠

We misten niet alleen de bloedvaten maar ook de *lymfeklieren* die diep in de hersenen zijn ingebed. Zodra de vaten zijn ontdekt, kan men naar de lymfeklieren zoeken.

Maar is deze verklaring voldoende om te begrijpen waarom het vat niet werd ontdekt en om te zeggen dat het een moeilijke zoektocht was, of zouden er redenen zijn waarom het onderzoekers tijd kostte om te zoeken naar de ele-

menten van het immuunsysteem in de hersenen? Zoals Jony Kipnis zei: *'Als je niet weet wat je zoekt, mis je het gewoon.'* Deze treffende stelling van Jony Kipnis laat zien dat het vinden van iets twee wegen kan volgen: de eerste is de *ontdekking* omdat je per ongeluk iets vindt; de tweede is op zoek gaan naar iets omdat je het inzicht hebt, het overzicht door een *theorie* die nog niet ontdekte vindingen vooronderstelt en teweegbrengt en waar je dus naar op zoek kunt gaan, wat tegelijkertijd het bewijs is dat het inzicht juist is, ja of nee.



Afbeelding 2: *Het genie van Leonardo da Vinci. De foto links is een tekening van het hart door Leonardo da Vinci. De afbeelding in het midden is een tekening van wat Leonardo da Vinci ontdekte over de bloedbaan in het hart. Rechts is een foto van de ontdekking door een wetenschapper 500 jaar later, Gharib, die de richtlijnen van Da Vinci's aantekeningen op zijn experimenten over deze bloedbaan in het hart volgde. Da Vinci heeft 500 jaar na zijn dood gelijk gekregen (Klein, 2008, p. 170-171).*

Door te proberen te achterhalen hoe het vat kon worden gemist, kunnen we de theorie over het immuunsysteem verruimen. Kan het vat in de hersenen zijn gemist omdat een overzicht, een allesomvattend inzicht in het immuunsysteem waar de hersenen in zouden passen, nog niet aanwezig was en omdat de theorie over het immuunsysteem alleen werd gebouwd op wat al buiten de hersenen was ontdekt, door inductie? Het antwoord is ja; juist het perspectief op het immuunsysteem van dat moment – 2015 – sloot de hersenen uit.

De specialisatie van de medische wetenschap maakt dat kennis van de functies in *savant eilanden van kennis* blijft hangen. Wanneer je verschillende delen begint te verbinden, vind je de relaties en de 'missing links'. Omdat het een heel lichaam is, weet je per definitie dat alles met alles is verbonden. Binnen een specialisatie bevindt zich aan de rand daarvan die kennis, die de verbinding is met een andere specialisatie. Wanneer het paradigma verandert van 'specialisatie' naar 'specialisaties en verbindingen', zal er een bredere kijk ontstaan. Dit betekent dat de onderdelen van het lichaam meer in hun totale interactie of in hun totale concept kunnen worden geplaatst.

Laten we, om dit beter te begrijpen en te illustreren, enkele wetenschappelijke puzzels nader beschouwen die specialisatie creëert door enkele van de samenstellende stukken te bestuderen die de puzzel creëerden. We zullen vier voorbeelden geven. Het *eerste* voorbeeld is de puzzel van het ontdekte vat van het immuunsysteem in de hersenen; de *tweede* is de puzzel van de bijwerkingen in medicatie; de *derde* is de puzzel van de functies van verschillende subsystemen van het immuunsysteem; en de *vierde* is de puzzel van de introductie van een nieuw element in reeds gevestigde onderdelen van het immuunsysteem, de auto-immuunreactie.

1.3.1 Eerste voorbeeld: het ontdekte vat

Bij deductie gaat het niet om het vinden van antwoorden, maar om het stellen van de juiste vragen.

Eerste vraag: Hoe kan een vat zijn gemist terwijl het in werkelijkheid in het lichaam in het verlengde ligt van andere reeds ontdekte vaten van het immuunsysteem?

Element 1: Het immuunsysteem. De theorie van het immuunsysteem is opgezet vanuit inductie als een lichaamssysteem dat *vecht* tegen *indringers*. De indringers zijn: *virussen*, *bacteriën*, *parasieten* en *schimmels* (vbps). Deze theorie over het immuunsysteem is gebaseerd op de ontdekking dát het lichaam tegen vbps vecht, en vervolgens in een conclusie gegoten nadat er veel bewijsmateriaal verzameld is in een specifieke context, namelijk het lichaam vechtend tegen vbps. Een eerste bevinding (ook in de geneeskunde) leidt vaak tot het kader, in dit geval het conceptuele kader: *de functie van het immuunsysteem is het bestrijden van indringers*.

Element 2: De hersenen. De vbps vormen het kernelement van het concept van het immuunsysteem. Deze vbps worden beschouwd als niet in staat de *bloed-hersenbarrière* (Blood-Brain-Barrier – BBB) te passeren. Tussen de circulatie in de hersenen en de systemische circulatie in het lichaam bevindt zich de BBB, die zo'n honderd jaar geleden werd ontdekt (Mizee & De Vries, 2013). Vanwege de BBB wordt het brein geacht niet tegen de vbps te hoeven vechten, omdat de hersenen ze normaal niet zouden tegenkomen. Dit idee wordt gerespecteerd, zelfs wanneer deze indringers soms de BBB passeren. Het conceptuele kader van de hersenen met betrekking tot vbps zou dan zijn dat de hersenen worden beschermd tegen indringers door de BBB, en dus worden afgeschermd van het moeten vechten tegen de vbps. Dit zou betekenen dat er geen immuunsysteem nodig zou zijn in de

hersenen en als gevolg daarvan zouden we niet op zoek gaan naar een immuunsysteem in de hersenen. Vanuit dit conceptuele frame zou, wanneer er een indringer doorheen komt (v, b, p of f), dat als een *fout* of een *vergissing* van de BBB-functie worden beschouwd, en in het verlengde daarvan zou dit worden beschouwd als een *onrijpe* BBB, een *beschadigde* BBB of een *ziekte* van de BBB.

We hebben echter ruimte voor vooruitgang omdat het begrip van de BBB nog lang niet compleet is (Mizee & De Vries, 2013). Obermeier en collega's stellen bijvoorbeeld dat de oorzaken en gevolgen van BBB-falen divers zijn en dat uitgebreide kennis over al zijn veelsoortige routes nog steeds grotendeels in onderzoek is (Obermeier et al., 2016). De BBB wordt beschouwd als een interface tussen de hersenen en de rest van het lichaam (Obermeier et al., 2016). Natuurlijk is het nog belangrijker om nu aan te geven dat de BBB niet alleen een barrière is die de hersenen beschermt, omdat in 2015 de aanwezigheid van het immuunsysteem in de hersenen is ontdekt, wat betekent dat het immuunsysteem in de hersenen in feite wel de vbps kan bestrijden die de hersenen binnendringen.

Conclusie: Op basis van deze twee elementen (1 + 2) en met behulp van deductie vanuit het bestaande conceptuele raamwerk, de bestaande theorie van het immuunsysteem, zou dit tot de volgende conclusie leiden: *de hersenen maken geen deel uit van het immuunsysteem omdat de hersenen worden afgeschermd van de strijd tegen vbps door de BBB en dit leidt tot geen functie voor het immuunsysteem in de hersenen.*

De ontdekking dat indringers (vbps) de BBB soms passeren, leidde niet tot een aanpassing van het conceptuele raamwerk van het immuunsysteem. De reden is waarschijnlijk dat het nieuwe element – indringers die de BBB passeren – geen volledig nieuw element is. Met een reeds bestaande verklaring zou een incident niet altijd leiden tot breder denken, maar zou een ander al bekend denkraam worden gebruikt: dat is het idee van 'fout' of 'ziekte'. Geneeskunde – zoals alle wetenschap – heeft out-of-the-box denken nodig of anders wordt een nieuwe ontdekking in een oud, te smal kader geplaatst, en out-of-the-box wordt het gemakkelijkst geactiveerd door een compleet nieuw, vreemd element. Anders sterft een innovatie in het verwerpen als een fout of een vergissing. Dit is wat er gebeurde met het immuunsysteem, het fundamentele denkkader van het immuunsysteem bleef: *vecht tegen vbps.*

Wanneer het paradigma specialisatie is, eindigt het in kaart brengen van het immuunsysteem in dit geval op het niveau van de hersenen. Dit is wat we

zien in afbeelding 1. Op deze manier is het immuunsysteem, het lymfestelsel, tot 2016 weergegeven in de studieboeken: het eindigt op het niveau van de hersenen. Zoals in afbeelding 1 te zien is, werden lymfevaten en lymfeklieren aangetroffen in het gezicht en in de nek, maar er werd niet naar de vaten en lymfeklieren in de hersenen gezocht. De lymfeklieren in de hersenen zijn pas in 2015 recent ontdekt (Louveau et al., 2015). Het immuunsysteem is met grote precisie het in kaart is gebracht, zoals bijvoorbeeld het het oor.

Hoe sterk het paradigma van specialisatie de medische wetenschap beïnvloedt, kan al worden opgemaakt uit het feit dat het nieuw ontdekte vat in de hersenen natuurlijk altijd al een verlengstuk is van vaten van het lymfestelsel buiten de hersenen. De vaten in de tekstboeken en in het denkraam van het immuunsysteem eindigden letterlijk en figuurlijk met een open einde.

Ook al is er een vat dat van onderaf naar de hersenen gaat of waarschijnlijk beter gezegd van bovenaf naar het lichaam, vanuit het perspectief van het immuunsysteem (*vechten tegen vbps*) en de BBB (*vbps worden ervan weerhouden de hersenen binnen te dringen*) het deel van dat vat dat zich in de hersenen bevindt, werd gewoon niet opgemerkt toen het immuunsysteem in kaart werd gebracht. Omdat de hersenen echter een element zijn dat de controle over het lichaam uitoefent, kan het lymfestelsel waarschijnlijk vanuit de hersenen naar beneden worden aangestuurd in plaats van andersom.

Dit is wat het verbinden van bestaande kennis kan doen: wanneer we het element van het grootste belang, namelijk het brein, verbinden met de bevindingen van het immuunsysteem elders in het lichaam, dan zouden we een immuunsysteem in de hersenen als van het allergrootste belang beschouwen en zouden we er zeker naar op zoek zijn gegaan.

Het is het perspectief op het immuunsysteem dat wordt ondersteund door de BBB enerzijds en de hersenen die nog niet volledig in kaart zijn gebracht anderzijds, die leiden tot het niet opmerken van het vat en het niet op zoek gaan naar een lymfestelsel in de hersenen. Met als gevolg dat het weergeven van het lymfestelsel van het immuunsysteem door een tekening abusievelijk eindigt op het niveau van de hersenen.

Tweede vraag: Hoe kon dit vat zijn 'gemist' door bijvoorbeeld hersenchirurgen, mensen die direct in de hersenen werken en opereren?

Het antwoord is te vinden via hetzelfde basisidee, het perspectief van specialisatie. De hersenchirurg is gefocust op opereren in de hersenen, dat wil zeggen op datgene wat we al weten en al in de hersenen in kaart is gebracht. Het

brein is echter nog niet volledig in kaart gebracht. Chirurgen weten dat er daar een ader stroomt, en een vrij grote, de *superieure sagittale sinus* (sss), dus hoe zouden chirurgen het vat kunnen missen? Het hersen-lymfekat dat werd ontdekt, ligt uitgelijnd langs deze sss-ader. Hersenchirurgen worden geïnstrueerd om de sss links te laten liggen. Het doorprikken van die ader is te gevaarlijk omdat het een centrale bloeding over de hele hersenen zou kunnen veroorzaken die rechtstreeks tot de dood leidt. Dus, hersenchirurgen zijn getraind om die ader links te laten liggen en ze blijven er zo ver mogelijk vandaan en nemen de ader niet op in hun werk vanwege het risico om deze te openen en vervolgens de dood te veroorzaken. Als gevolg hiervan wordt samen met de ader het langslpende (lymfatische) vat buiten beschouwing gelaten. Ook hier stelt een gespecialiseerd perspectief het vat buiten beeld, buiten het domein van hersenchirurgen. In feite zijn hersenchirurgen zich voortdurend bewust van de noodzaak om de ader (en dus het uitgeliende lymfevat) te mijden.

Daarom is er niet naar lymfevaten in de hersenen gezocht, en daarom konden ze zo lang onopgemerkt blijven en uiteindelijk toch ontdekt worden. Als je bezig bent met het immuunsysteem, let je niet op de hersenen, was het idee. Als je de hersenen opereert, moet ervoor gezorgd worden dat de sinussen en zeker de sss niet beschadigd worden, dus het uitgeliende lymfevat hoort bij het negeren van de sss-ader.

De ontdekking van dit 'nieuwe' vat, dat een lymfatisch vat blijkt te zijn, maakt ons ervan bewust dat we misschien een dieper begrip van het immuunsysteem zouden kunnen ontwikkelen. We hebben een ander perspectief nodig dat verder gaat dan het perspectief van een immuunsysteem als een *vechtsysteem*. Het verbinden van de hersenen met het immuunsysteem is een vooruitgang die mogelijk is gemaakt door de ontdekking van een lymfatisch vat in de hersenen.

1.3.2 Tweede voorbeeld: melatonine, de bijwerkingen van medicatie

Het perspectief van specialisatie kan problemen veroorzaken, niet alleen met het immuunsysteem, maar met elk systeem. Ook een interventie gericht op een deel van het lichaam kan gevolgen hebben voor het lichaam als geheel. Medicijnen innemen is zo'n interventie en *medicatiegebruik* gaat vaak gepaard met *bijwerkingen*. Een dergelijk effect wordt een bijwerking genoemd met betrekking tot het onderwerp van de medicatie, bijvoorbeeld 'slaap'. Deze conclusie dat het een 'bijwerking' is, is echter alleen geldig binnen het specialisatieperspectief. Als we kijken naar een ander deel of systeem van het lichaam waar

het ‘neveneffect’ verschijnt, zou het daar misschien een ‘hoofdwerking’ worden genoemd.

Medicatie is vaak de chemische reproductie van een hormoon of een andere substantie van het lichaam. Wanneer een *correlatie* wordt gevonden tussen een stof en een medisch probleem, is causaal denken niet ver weg, zelfs als we weten dat een statistische correlatie niets zegt over een *causaal* verband, alleen dat twee elementen om de een of andere reden samen voorkomen. Soms denken we – te gemakkelijk – dat het een het ander veroorzaakt. Bijvoorbeeld een tekort of een overvloed aan een stof, vergeleken met wat we uit onderzoek weten als de gemiddelde situatie, leidt tot het idee om de substantie te verminderen of te verhogen door toediening van medicatie, wat een causale interpretatie is. De nadruk ligt op de specifieke relatie, en niet op de verschillende relaties met andere delen van het lichaam. Een onbalans op één plek (beschouwd als een probleem) kan bijvoorbeeld een stabilisatie van het lichaam als geheel (een zegening) betekenen.

Het verstrekken van de nieuwe stof is gericht op een specifiek probleem. Maar hormonen en andere substanties van het lichaam spelen zelden en waarschijnlijk nooit slechts één unieke rol. Dit betekent dat van het gebruik van een lichaamssubstantie – zoals een hormoon – voor een specifiek doel, een invloed op andere delen en systemen van het lichaam kan worden verwacht. Zoals met zoveel in de (medische) wetenschap moet nog veel worden ontdekt, zoals het geval is met het hormonale systeem. Een interventie ergens kan en zal waarschijnlijk effecten en tegeneffecten hebben elders in het lichaam en in elk aspect en elke interactie waar ze een rol zou kunnen spelen.

We gebruiken het hormoon *melatonine* (N-acetyl-5-methoxytryptamine, MEL) als een tweede voorbeeld van een complicatie die door het perspectief van specialisatie veroorzaakt kan worden. MEL blijkt een uiterst belangrijk hormoon te zijn en is ook verbonden met het immuunsysteem, zoals we zullen zien. MEL werd in 1958 ontdekt door Aaron Lerner (1920-2007) (López-Muñoz, 2016) toen hij affectieve en slaapstoornissen bij mensen met psychische stoornissen onderzocht en ontdekte dat melatonine een rol speelde bij deze slaapstoornissen.

Melatonine is *een*, of beter gezegd, *het pijnappelklier-hormoon* dat onder andere circadiane ritmes reguleert. De synthese en secretie komt voornamelijk van de pijnappelklier tijdens de nacht, met een piek tussen 02.00 en 04.00 uur (Brzezinski, 1997). Het wordt ook geproduceerd in cellen van het immuunsysteem en in de hersenen (Ramos et al., 2016). In het immuunsysteem heeft het

een stimulerend effect en een krachtige ontstekingsremmende functie (Terzi et al., 2016). Het heeft ook een regulerend effect op het immuunsysteem van de hersenen (Ohgidani et al., 2016).

Melatonine werd voor het eerst ontdekt door zijn rol in de slaap en na onderzoek werd geconcludeerd dat het een chronobiotisch molecuul is dat geassocieerd is met het circadiane ritme en de slaap. Inmiddels wordt het algemeen aanvaard als een medicijn tegen slaapproblemen bij kinderen, adolescenten en volwassenen en voor het tegengaan van jetlags. Maar het heeft vele andere functies die later zijn ontdekt buiten deze eerste ontdekking die werd beschouwd als de typische, 'klassieke' rol van melatonine. Deze rol wordt echter alleen als 'klassiek' beschouwd omdat de slaap het onderwerp was waarvoor het eerst de rol van melatonine ontdekt werd, maar dat betekent niet dat dit de belangrijkste rol zou zijn, en dat is het zeker niet. In andere specialisaties werd tevens ontdekt dat melatonine een belangrijke rol speelt, zoals bij *voortplanting*.

We zullen spreken over drie basisgebieden van belang met betrekking tot melatonine, hoewel er nog veel meer zijn, om te proberen verbindingen tot stand te brengen tussen kennisgebieden.

Element 1: Melatonine en slaap. Melatonine speelt een rol in de slaap, reguleert het slaapmetabolisme en wordt gesynthetiseerd in de suprachiasmatische kern van de voorkwab van de hypofyse. MEL wordt ook geproduceerd in de cellen van het immuunsysteem en de hersenen. Melatonine wordt ofwel gestimuleerd of geremd door de pijnappelklier. Het vrijkomen ervan in de bloedsomloop wordt gestimuleerd door het invallen van de duisternis, gevolgd door een progressieve afname van de bloedspiegels met het begin van de dageraad (Opie et al., 2016). Chronodisruptie wordt geassocieerd met veranderingen van het immuunsysteem (Acuña-Castroviejo et al., 2017). Melatonine kan een gunstig effect hebben op de slaapkwaliteit (Fernando & Rombauts, 2014). Melatonine wordt veel gebruikt om bij trans-Atlantische reizen jetlag tegen te gaan en bij slapeloosheid. Onregelmatigheden in slaap door jetlag en nachtdiensten veroorzaken een onbalans in de zin van een tekort aan melatonineproductie (Brown et al., 2009; Sack, 2009; Srinivasan et al., 2008; Herxheimer, 2014). De *timing* van toediening van melatonine blijkt echter belangrijker te zijn dan de dosis (Sack, 2009). Melatonine kan ongewenste sedatieve effecten hebben (Srinivasan et al., 2008). Er zijn veel factoren die een rol spelen bij een jetlag. Onbalans en tekort aan melatonine is er slechts een van, blootstelling

aan tijd en licht is ook erg belangrijk (Brown et al., 2009). De vele schadelijke effecten zijn nog niet goed onderzocht (Herxheimer, 2014). Nachtdiensten hebben min of meer dezelfde effecten als een jetlag, maar zijn structureler van aard (Rüdiger, 2004).

Conclusie 1: Melatonine heeft een belangrijke rol bij het reguleren van slaap. Er is veel onderzoek gedaan naar slaapproblemen en het probleem van jetlag. De effecten zijn niet altijd duidelijk en er zijn ook veel nadelige effecten.

Element 2: Melatonine en voortplanting. Melatonine speelt een belangrijke rol bij de voortplanting. Het lijkt ook de reproductieve seizoensvariatie in veel diersoorten te reguleren. Melatonine oefent een rol uit bij het behouden van een goede folliculaire functie en is dus belangrijk voor de ovulatie en voor progesteronproductie (Maganhin et al., 2013). Melatonine wordt gebruikt om de voortplanting te bevorderen. Een van de redenen voor het gebruik van melatonine om de voortplanting te bevorderen, is dat het een sterk antioxidantvermogen heeft en oxiderende stress een rol speelt bij onvruchtbaarheid. Vanwege de krachtige antioxidantcapaciteit (Shiroma et al., 2016) wordt melatonine beschouwd als middel voor de behandeling van onvruchtbaarheid bij mannen (Rad et al., 2013). Een laag melatoninegehalte zou een rol spelen bij onvruchtbaarheid (Rad et al., 2015). Melatonine zou ook een rol kunnen spelen bij het beschermen van de ovariële transplantaatactiviteit bij transplantatie (Shiroma et al., 2016). Beperkt tot patiënten met een lage bevruchtingssnelheid in de eerste cyclus (<60%), nam de voortplantingssnelheid dramatisch toe na behandeling met melatonine (35,1 versus 68,2%). De frequentie van embryo's van goede kwaliteit nam ook toe na behandeling met melatonine (48,0 versus 65,6%) (Nishihara et al., 2014). Melatonine verbetert waarschijnlijk ook de kwaliteit van oöcyten en embryo's bij vrouwen die ivf (in vitro fertilisatie) of icsi (Intracytoplasmic Sperm Insemination) ondergaan (Batioglu et al., 2012; Kim et al., 2013). Melatonine kan een gunstige rol spelen bij PCOS (Polycystic ovarian syndrome) en kan leiden tot volledige folliculaire rijping en ovulatie (Jain et al., 2013).

Conclusie 2: Melatonine blijkt een belangrijk hormoon te zijn voor de reproductieve taak. Veel onderzoek gaat echter over reproductieve *problemen*. Het is zeker al nuttig gebleken bij onvruchtbaarheidsproblemen en bij het reguleren van een veilige ontwikkeling van eicel en embryo.

Element 3: Melatonine als een centraal beschermend, leven ondersteunend hormoon. Melatonine wordt gevonden bij mensen, dieren, planten en zelfs bij

eencellige organismen. De secretie hangt altijd af van licht/donkersignalen en het is het belangrijkste circadiane hormoon (Kloss et al., 2015). MEL speelt een rol bij het voorkomen van *apoptosis* die de dood van een cel voorkomt. Deze functies tonen aan hoe fundamenteel dit hormoon is, het is begrijpelijk dat het aanwezig zou zijn in eencellige organismen, zeker waar de ene cel beschermd moet worden tegen celdood.

Descartes (1596-1650), de Franse filosoof, was een van de eersten die het belang van de pijnappelklier inzag en noemde deze 'de zetel van de ziel' (Descartes, 1637). Hij dacht dat de *interactie* van lichaam en ziel, leven en dood, plaatsvond in de pijnappelklier. Verderop in deze gedachtegang zouden we nu zeggen dat de pijnappelklier-melatonine inderdaad een belangrijk *interactief* element is voor slaap en cognitie, voor leven en dood. Descartes was dicht bij de waarheid, ook al had hij te maken met concepten zoals de ziel, die in die tijd actueel waren; maar hij vond de pijnappelklier van het allergrootste belang, en daar blijkt hij nu gelijk in te hebben.

Conclusie 3: *Melatonine is een fundamenteel hormoon dat het organisme beschermt, cognitieve achteruitgang tegengaat en overleving mogelijk maakt.*

Melatonine heeft *ten minste* drie belangrijke gebieden: *slaap, voortplanting* en *bescherming tegen celdood*. In schema 1 laten we drie conceptuele modellen zien voor melatonine. Het eerste (Model 1) toont het specialisatieperspectief en het tweede (Model 2) een overzicht op basis van het belang ervan voor het lichaam als geheel op basis van het belang van verschillende elementen, en het derde (Model 3) vertegenwoordigt het geconcipieerde echte interactieve functioneren van het lichaam.

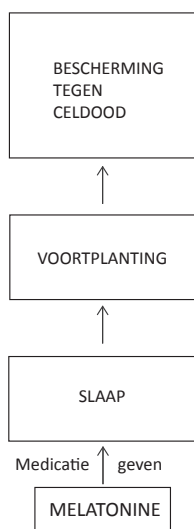
In Model 1 zien we drie gebieden die van belang zijn voor melatonine naast elkaar bestaan, die behoren tot drie totaal verschillende specialisaties. Wanneer melatonine wordt toegediend vanuit het perspectief van het eerste model, verhogen we melatonine waar het lijkt te ontbreken: slaap. Omdat we de andere gebieden niet zien als gerelateerd aan slaap, denken we niet aan reacties in de andere gebieden (dat wil zeggen *voortplanting* en *bescherming tegen celdood*). We zien alleen bijwerkingen bij het toedienen van MEL. Wanneer we rekening houden met andere gebieden, kunnen deze bijwerkingen misschien verband houden met die andere gebieden waar melatonine een rol speelt.

MELATONINE

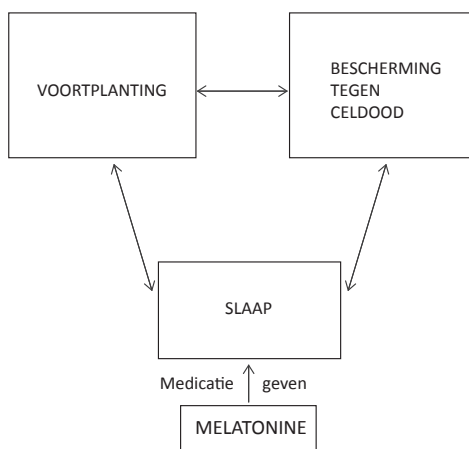
Model 1: Melatonine en het perspectief van specialisatie



Model 2: Melatonine en het perspectief van een overzicht van belang voor het lichaam



Model 3: Melatonine en het perspectief van een overzicht van interactieve functies van het lichaam



Schema 1: Drie mogelijke modellen om het effect van het toedienen van melatoninemedicatie weer te geven (Delfos).

Een andere manier van denken ontstaat wanneer we niet bouwen vanuit een specialisatie maar vanuit een overzicht en rekening houdend met de waarschuwing van Leonardo da Vinci (motto, p. 8): *... ware wetenschap ... bouwt op basis van primaire waarheden en vastgestelde principes achtereenvolgens en in een ware opeenvolging tot het einde; ...*

In Model 2 gaan we een stap verder. De eerste stap is dat melatonine en slaap gecorreleerd zijn. Tweede stap is dat melatonine ook gecorreleerd is met voortplanting en met bescherming tegen celdood. We zouden dan kunnen uitdenken wat het belang van deze drie gebieden zou kunnen zijn met betrekking

tot het lichaam en als een primaire waarheid zouden we komen tot een hiërarchie van 1 bescherming tegen celdood, 2 voortplanting en 3 slaap.

In Model 3 van schema 1 kunnen we nog een stap verder gaan en een 'vastgestelde waarheid' gebruiken zoals Leonardo da Vinci het noemt, namelijk dat deze drie velden en nog veel meer velden in het lichaam in onderlinge interactie zouden handelen. Aldus een brede waaier van hypothesen creërend zoals: slaap en reproductie zijn gecorreleerd, slaap en dood zijn gecorreleerd, en natuurlijk veel meer gebieden in het lichaam.

Wanneer we melatonine vanuit het perspectief van Model 1 toedienen, verwachten we dat de onbalans in de slaap zal worden hersteld door melatonine. Terwijl we, als we melatonine voor slaap toedienen vanuit het perspectief van Model 2, verwachten dat het effect heeft op de voortplanting en mogelijk op bescherming tegen celdood. Als we melatonine vanuit het perspectief van Model 3 toedienen, zouden we verwachten dat het slaapprobleem zou kunnen worden geassocieerd met activiteiten in de voortplanting en activiteiten ter bescherming tegen celdood. We zouden dan bijvoorbeeld verwachten dat de melatonine geproduceerd en gebruikt wordt waar dat het meest nodig is en toch, of zelfs daardoor, een onevenwichtige slaap veroorzaakt. We zouden terughoudender zijn om melatonine te gebruiken voor de slaap, vanwege de mogelijke bijwerkingen in de gebieden *voortplanting* en *bescherming tegen celdood*, die belangrijker zijn dan slaap; we zouden weten dat we met het toedienen van melatonine voor belangrijke problemen zouden kunnen komen te staan. We zouden dan waarschijnlijk verwachten dat het toedienen van melatonine niet zo lang aanhoudende effecten zou hebben op de slaap, vanwege de andere belangrijke gebieden. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat het organisme de – van buitenaf toegediende – melatonine zou tegenwerken; het effect zou dan niet zo succesvol zijn in het bevorderen van slaap als we zouden verwachten vanuit het perspectief van Model 1.

Conclusie: Er zijn meer gebieden waar MEL invloed heeft, maar uit deze drie elementen samen (*slaap, voortplanting, bescherming*) kan worden opgemaakt dat melatonine een zeer verfijnde, belangrijke en allesomvattende rol in het lichaam als geheel heeft. Het reguleert *onder andere* slaap, het regelt de voortplanting, houdt de voortplanting in goede gezondheid en beschermt het lichaam fundamenteel op een essentieel niveau om te overleven: beschermen tegen celdood. Vanwege zijn vele rollen zou het gebruik van het medicijn als logisch gevolg vele mogelijke bijwerkingen veroorzaken, maar echter niet altijd merkbaar. Melatonine zou heel precies afgestemd moeten zijn op alle delen van

het lichaam in onderlinge interactie. Het gebruik van melatonine in een deel of systeem van het lichaam zal vermoedelijk effecten hebben op andere delen. Melatonine leert ons dat inbreuken op de licht/donkersignalen van het allergrootste belang zijn, van fundamenteel belang voor het organisme. In plaats van terug te vallen op medicatie met melatonine, zou het misschien slimmer zijn om de licht/donkercyclus bij mensen te herstellen. Dit is wat ziekenhuizen begonnen te doen met te vroeg geboren baby's: een normale licht/donkercyclus bevorderen bij neonaten die al alles moeten ontwikkelen omdat hun lichaam niet voldoende is gerijpt vóór de geboorte of een gezond dag-nachtritme bij mensen stimuleren, wat normaal gesproken afnemende stress betekent, minder nachtdiensten, maar ook minder nachtelijk gamen bij adolescenten. Door kennis van verschillende gebieden te verbinden, kan een beter overzicht van de functies van het lichaam ontstaan. Dit kan een dieper inzicht geven in de bijwerkingen van medicatie en uiteindelijk een preventief effect hebben met betrekking tot bijwerkingen.

1.3.3 *Derde voorbeeld: verbindende nomenclatuurelementen om theorievorming mogelijk te maken*

Alles wat we in de wetenschap ontdekken, moet een naam krijgen: de *nomenclatuur*. De omstandigheden van een ontdekking en ons perspectief beïnvloeden de naam die we geven aan nieuw ontdekte elementen. Met specialisatie is er minder verbinding met het hele concept van het lichaam, en als gevolg daarvan is er soms minder interne logica in de nomenclatuur met andere onderdelen van het lichaam. Dit gebeurde met sommige nomenclatuur van het immuunsysteem.

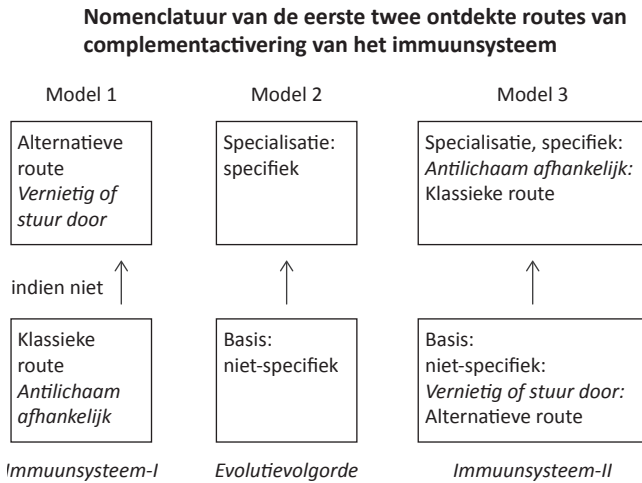
Een van de eerste subsystemen van het immuunsysteem dat werd ontdekt – een route voor activering van het complementsysteem – werd de *klassieke route* genoemd, eenvoudigweg omdat het de eerste weg was die ontdekt werd. Er ontstond een probleem toen een *tweede route* werd ontdekt, *alternatieve route* genoemd, die toevallig meer basaal bleek te zijn dan de eerste, en in feite eerder voor de classificatie 'klassiek' in aanmerking kwam. In een gespecialiseerd perspectief wordt er soms niet voldoende aandacht besteed aan de naam, omdat namen vanuit het denkraam specialisatie min of meer op zichzelf staan. De naam van deze route is nadien nooit gewijzigd.

Zoals Sompayrac (2016, p. 14) het duidelijk formuleert: *Hoewel evolutionair gezien de alternatieve route zeker evolueerde vóór de klassieke route, noe-*

men immunologen de antilichaamafhankelijke activering 'klassiek', simpelweg omdat die het eerst ontdekt werd.

Woorden als 'klassiek' en 'alternatief' hebben connotaties in logisch redeneren die het denken en dus ook het wetenschappelijk denken en de theorievorming beïnvloeden.

Op deze manier is het inzicht in de organisatie van de elementen van een systeem door de namen niet altijd logisch. In schema 2 laten we de verwarring zien die de nomenclatuur van de eerste routes veroorzaakte.



Schema 2: Modellen voor het begrijpen van twee routes voor complementactivering van het immuunsysteem (Delfos).

In Model 1 (*Immuunsysteem-I*) visualiseren we wat er zou gebeuren als we de betekenis van de woorden 'klassiek' en 'alternatief' zouden volgen. De volgorde van de twee routes zou dan eerst de klassieke route zijn en als die niet werkt ('indien niet' in Model 1) zou de alternatieve route in werking treden. Niettegenstaande de logica die de woorden suggereren, is dit niet hoe het immuunsysteem werkt; het is zelfs andersom. De 'alternatieve' route is het basissysteem, de eerste in actie in het gevecht tegen vbps en ook de oudste vanuit evolutionair oogpunt. Het is dit basissysteem dat de zogenaamde 'klassieke' route activeert om in actie te komen met zijn brede en specifieke elementen (antilichamen) om elk pathogeen element (ziekteverwekkend element) dat moet worden aangepakt te 'bestrijden'. De klassieke route is de 'geraffineerde, antilichaamafhankelijke' route en de alternatieve route is de 'basis, vernietig of stuur door'-route. Deze twee functies staan onder de naam van de route in Model 1, *Immuunsysteem I*.

In Model 2 (*Evolutiesequentie*) volgen we de evolutionaire en ontwikkelingssequentie, die van 'niet-specifiek' tot 'specifiek' is, wat een evolutionaire 'gevestigde waarheid' is (zie Leonardo da Vinci, p. 8).

Wanneer deze evolutionaire sequentie zou worden toegepast op de twee routes van het immuunsysteem, zou dit betekenen dat het 'vernietigen-of-doorzenden' ('alternatief' genoemd) als basis en niet-specifiek zou worden beschouwd. Deze route is inderdaad als eerste in de evolutie ontstaan. Het 'antilichaamafhankelijk' ('klassiek' genoemd) zou als specialisatie en specifiek worden beschouwd en het is bewezen dat het als tweede in de evolutie is ontstaan. Deze volgorde resulteert in een rangschikking met eerst de alternatieve route en vervolgens de klassieke route. Dit wordt weergegeven in Model 3 (*Immuunsysteem-II*) met de volgorde van eerst de alternatieve route en vervolgens de klassieke route. Dit is hoe het werkt binnen het immuunsysteem van het lichaam en dit is ook in overeenstemming met hun evolutionaire ontwikkeling: eerst de alternatieve route, daarna de klassieke route.

De nomenclatuur van deze twee routes is functioneel: *klassiek* versus *alternatief*. Toen een derde route werd gevonden, werd een ander *kenmerk* van de nomenclatuur gebruikt in plaats van *functie* en kreeg het de *naam van de stof*: de *lectine-route*. De drie routes hebben echter dezelfde rol in het immuunsysteem namelijk het activeren van het complement. Het verbinden van de drie routes in de zin en betekenis van de nomenclatuur zou het inzicht bevorderen en de theorievorming vergemakkelijken vanwege hun natuurlijke coherentie in taal. Het tweede deel van de naam doet dit: route; maar het eerste deel (klassiek/alternatief/lectine-) doet dat niet.

In een paradigma van specialisatie worden alle ontdekkingen beschouwd als min of meer gelijk, wat bijdraagt aan de kennisbank en een theoretisch kader opbouwt dat begint bij dat eerste element, maar nog geen theorie omdat dit onderlinge relaties en interne logica zou impliceren. Bij het bouwen van theorieën moeten de stappen logisch zijn, ook in hun onderlinge samenhang en interactie, wat een van de pijlers van een theorie is; niet-logische, niet-verbonden namen belemmeren het denken en belemmeren het maken van logische stappen en van theorieën.

Beide namen – 'tweede' en 'alternatief' – zijn schatplichtig aan het feit dat ze in de hiërarchie van het hele systeem niet de eerste zijn en niet de basale route. Maar dit is de hiërarchie van *ontdekking*, niet de hiërarchie van *functie* van het deel in het hele systeem. Verschuiven van het ene denkraam (*ontdek-*

king) naar het andere (*functie*) kan dan leiden tot verkeerde conclusies wanneer de namen verwarring kunnen veroorzaken. Dit is zeker het geval wanneer het raamwerk ‘ontdekken’ niet belangrijk is en het andere raamwerk ‘functie’ doorslaggevend is, zoals in de medische wetenschap. Dit is wat er gebeurt met de routes van het *complementsysteem* van het immuunsysteem: antilichaamafhankelijk wordt de klassieke route van *complementactivering* genoemd, wat suggereert dat het elementair is, ergo in het hart van het systeem, wat niet het geval is. In de evolutionaire volgorde zagen we dat de zogenaamde ‘klassieke’ route evolueerde vanuit de zogenaamde ‘alternatieve’ route.

De woorden ‘route van de complementactivering’ in de namen van de subsystemen suggereren – correct – een bepaalde relatie tussen de routes. Op het niveau van de specifieke nomenclatuur gaan de twee namen (klassiek en alternatief) in tegen de logica in de onderlinge relatie tussen de twee routes en stimuleren zo specialisatie in plaats van interactie en theorievorming.

We hebben geprobeerd het ontstane theoretische probleem op te lossen door een conceptueel raamwerk te gebruiken: het evolutiekader in Model 2 van schema 2 7, via die weg verschuivend van een hiërarchie van *ontdekken* naar een hiërarchie van *conceptueel denken*, wat dichterbij theorievorming staat. In evolutie evolueren elementen en systemen van *niet-specifiek* naar *specifiek*, wat verfijnder is en meer aangepast aan uitdagende veranderende nieuwe situaties.

Over het immuunsysteem gesproken, het idee is vechten, dus de eerste actie – algemeen, niet-specifiek, standaard, klassiek – zou zijn ‘*vernietigen of doorzenden voor verdere actie*’. De volgende zou specifiek zijn, de tweede actie: ‘*antilichamen voor specifieke bedreigingen*’. De *alternatieve route* is *niet-specifiek*, zijn rol ten opzichte van vbps is: *vernietigen of doorsturen* en zou de naam ‘klassiek’ verdienen. De *klassieke route* is echter specifiek, zijn rol ten opzichte van vbps is: specifieke antilichamen ontwikkelen voor specifieke bedreigingen en een naam zoals *tweede route* verdienen. Omdat een *derde route* werd gevonden, zou de hele nomenclatuur zijn functie op een logische, coherente en consistente manier moeten weergeven. Aan het begin van ontdekkingen is de logica van onderlinge relaties zwak, en we moeten alert zijn om de logica de voortgang te laten volgen (*bouwt op de basis van primaire waarheden en vastgestelde principes en in een ware opeenvolging tot het einde*, Leonardo da Vinci, p. 8) en de namen aan te passen om dit te voltooien en theorievorming te faciliteren.

Conclusie: De klassieke route van complementactivering is specifiek en de tweede in de verdedigingslinie; het zou de *antilichaamafhankelijke route* van

complementactivering moeten worden genoemd. De alternatieve route van complementactivering is niet-specifiek en zou de *selectie-route* kunnen worden genoemd. Het wordt nog duidelijker hoe belangrijk nomenclatuur is, wanneer we ons realiseren dat er een derde route is – die met zijn naam niet naar de andere twee verwijst – de *lectine-route* van complementactivering. Tijdens het schrijven al en waarschijnlijk ook voor de lezer, moeten we extra opletten om niet in de war te raken en een fout te maken, omdat de woorden ons gemakkelijk de verkeerde weg wijzen wanneer we het hebben over het systeem van routes als geheel. Alle drie de routes hebben als functie het complementsysteem te activeren. In het lichaam is de organisatie er echter: de *alternatieve route* is de eerste om te handelen; de *lectine-route* is de tweede om te handelen en de *klassieke route* is de derde om te handelen (Parham, 2015).

Ondanks de verwarring die de nomenclatuur met zich meebrengt, zullen we de gebruikelijke namen gebruiken, omdat het niet aan ons is om te beslissen over nomenclatuur, en het nummer toevoegen om te verwijzen naar de logische hiërarchie in het handelen, dat zou 1 zijn voor de alternatieve route en 2 voor de lectine-route en 3 voor de klassieke route.

Maar wat te doen als een vierde route wordt ontdekt die de eerste in handelen zou blijken te zijn?

1.3.4 Vierde voorbeeld: het theoretische bereik uitbreiden door onbegrip te accepteren

Het immuunsysteem is opgevat als het systeem dat vecht tegen indringers (vbps), en de enige functie lijkt *vechten* te zijn. De BBB wordt beschouwd als de bescherming van de hersenen tegen vbps en hoewel we weten dat vbps die barrière soms passeren, moest het immuunsysteem tot 2015 eindigen op het niveau van de hersenen. We weten nu dat het immuunsysteem aanwezig is in de hersenen.

Als het immuunsysteem geacht wordt te vechten tegen indringers, wat zou dan de functie zijn van het nieuw ontdekte lymfevat in de hersenen, zou dat dan alleen zijn voor de paar vbps die de bloed-hersenbarrière passeren? Dat lijkt niet waarschijnlijk. En wat anders zou het immuunsysteem dan in de hersenen bestrijden?

Naast het bestrijden van indringers, kunnen de gezonde lichaamsweefsels ook worden ‘aangevallen’. Er worden vrij vaak antilichamen geproduceerd die antilichamen zijn tegen eigen lichaamsweefsels. Deze aanval op gezonde lichaamsweefsels was een nieuw element dat naar voren kwam op het gebied

van immuniteit. Hoe moet zo'n nieuw element in een al bestaand conceptueel kader van het immuunsysteem worden geplaatst? Om het te plaatsen moeten we rekening houden met twee elementen: 'eigen gezonde lichaamsweefsels' en 'beschadiging/vernietiging van eigen gezonde lichaamsweefsels'. Het element 'eigen lichaamsweefsels' werd vertaald in 'auto', dus dit werd 'auto-immuniteit' genoemd. In lijn met het voortzetten van het idee van het immuunsysteem als 'vechten' zou men geneigd zijn om dit nieuwe element van aanval tegen 'eigen gezonde lichaamsweefsels' via de al bekende concepten als 'fout' of 'vergissing' te plaatsen, net zoals het geval was wanneer de vbps de BBB passeren en de hersenen binnenkomen.

Omdat de eigen lichaamsweefsels niet vbps zijn, kunnen deze antilichamen tegen eigen gezonde lichaamsweefsels gemakkelijk worden begrepen als 'fouten' of 'vergissingen' van het immuunsysteem. Vanuit het perspectief van de bestrijding zou deze actie van het immuunsysteem worden beschouwd als: *verkeerde strijd* en *verkeerde vijand*. De strijd tegen het eigen lichaam zou worden beschouwd als de strijd van Don Quichot tegen de windmolens.

Deze actie van de strijd tegen gezonde lichaamsweefsels, *auto-immuniteit* genaamd, werd beschouwd als *pathogenetisch* en een stoornis van het immuunsysteem. Talal formuleert het auto-immuunprobleem als volgt: *Een fenomeen als auto-immuniteit biedt in de immunobiologie de mogelijkheid om de normale regulatie van de immuunrespons te bestuderen door onderzoek van één van zijn belangrijkste verstoringen* (Talal, 1980, p. 220).

Voortbordurend op deze gedachtegang van de fout en de vergissing, wordt het gevolg van auto-immuniteit *auto-immuunziekte* genoemd.

Fouten zijn natuurlijk mogelijk, maar niet zo waarschijnlijk op deze grote schaal als de auto-immuunziekten. Ons denken zou ook in de richting kunnen gaan dat we het immuunsysteem niet voldoende begrijpen om te kunnen begrijpen wat er gebeurt met dit totaal nieuwe element waar gezonde weefsels worden aangevallen in plaats van pathogenen. Het vraagt om out-of-the-box denken. Een stap verder (out-of-the-box) is dat het concept van het immuunsysteem moet worden uitgebreid met de *auto-immuniteit*, net zoals het immuunsysteem moest worden uitgebreid met de *hersenen*. In dat geval zou het nieuwe element kunnen helpen het concept van het immuunsysteem te verbreden.

De naam *ziekte* stuurt het denken en onderzoek op een bepaalde manier aan: ziekte-slecht-fout-vergissing. Hoewel het logisch lijkt om te spreken van een ziekte waarbij gezond weefsel wordt aangevallen, zou een bredere kijk mis-

schien een nieuw licht kunnen werpen op het concept van het immuunsysteem. Daarom is het nodig dat de nomenclatuur het idee volgt dat we het nog niet weten, dat we het nog niet begrijpen, dat het gaat over niet-begrijpen, en de activiteit nog niet benoemen zoals het past in het al gevestigde concept van het immuunsysteem: *auto-immuun* ja, maar *ziekte* nee.

Het concept van *auto-immuunreacties* van het lichaam in plaats van het smallere concept *auto-immuunziekte* zou een bredere kijk op het immuunsysteem kunnen omvatten. In het concept van het immuunsysteem dat vecht tegen indringers wordt een directe verbinding tot stand gebracht tussen de indringer en de actie, en is deze ook beperkt tot dat verband. Wanneer we het verband tussen 'gezonde weefsels' en 'aanval' beschouwen, lijkt deze verbinding niet logisch. We zouden de *auto-immuunreactie* nooit kunnen verklaren binnen het beperkte kader van 'gezonder weefsel bestrijden'. We zouden de blik moeten verbreden naar de context waarin dit 'gevecht' plaatsvindt: als het niet vbps zijn, wat dan?

Een verandering in de naam beïnvloedt het denken, in het geval van *auto-immuunreacties* zou de vraag kunnen opkomen: *Waarom heeft het lichaam auto-immuunreacties?* In het geval van *auto-immuunziekten* zou de vraag kunnen zijn: *Hoe komt het dat dit orgaan wordt aangevallen door een auto-immuunziekte?* Dit laatste beperkt het denken, omdat er al een oordeel is over de actie.

Het volgende hoofdstuk is een korte en algemene beschrijving van het immuunsysteem, resulterend in een schema van het immuunsysteem.

2 Het immuunsysteem

Waarschijnlijk het meest ingenieuze, intrigerende en complexe systeem van het lichaam is het *immuunsysteem*. Het immuunsysteem doet ons kijken naar het hele lichaam en naar het lichaam als geheel, zeker nu we weten dat de hersenen betrokken zijn bij het immuunsysteem. Het immuunsysteem speelt een rol bij het programmeren tijdens zwangerschap en de jonge jaren van hersenen en gedrag op latere leeftijd (Bilbo et al., 2009).

In het lichaam worden de *organen* beschreven door hun *componenten*. Lichaamssystemen worden gekenmerkt door hun *functie*. Het immuunsysteem wordt ook gekenmerkt door zijn functie. Om het immuunsysteem, en zeker het lichaam als geheel, te begrijpen, maakt het een verschil hoe deze functie wordt gedefinieerd. We hebben beschreven dat de functie van het immuunsysteem wordt beschouwd als *vechten tegen indringers* (vbps/ziekteverwekkers).

Parham (2015) opent zijn boek over het immuunsysteem met de volgende definitie: *Immunologie is de studie van het fysiologische mechanisme dat mensen en andere dieren gebruiken om hun lichaam te beschermen tegen een invasie door allerlei andere organismen. De oorsprong van het onderwerp ligt in de medische praktijk en in de historische observaties dat mensen die de verwoestingen van een epidemische ziekte hadden overleefd, onaangetast bleven toen ze opnieuw met dezelfde ziekte werden geconfronteerd – ze waren immuun geworden voor de specifieke infectie.*

Het immuunsysteem gaat dus over *verdediging* en is vernoemd naar het spectaculaire resultaat dat mensen *immuun* worden voor een infectie nadat ze eerder met de ziekte te maken hadden gehad.

Het immuungevecht is een felle strijd tussen een zeer groot organisme, de mens, en micro-organismen die het menselijk lichaam binnendringen en zich in een ongelooflijk tempo vermenigvuldigen in vergelijking tot hun gastheer, het menselijk lichaam.

Het raamwerk van het immuunsysteem is duidelijk: *vechten tegen micro-organismen die het lichaam binnendringen, waardoor het lichaam immuun wordt voor een nieuwe aanval*. De – ingenieuze – preventieve medische interventie voor een levensbedreigende ziekte die uit dit idee voortvloeide, was *vaccinatie*. Dit is een blootstelling aan de ziekte, zonder het risico om de ziekte volledig te krijgen, maar met als resultaat dat het immuunsysteem wordt geactiveerd en

tags en antilichamen voorbereidt om die specifieke ziekte te bestrijden. De eerste die dit ontdekte was Edward Jenner in de jaren 1790 toen hij een kleine jongen voor pokken wist te immuniseren door vaccinatie met pokken (Sompayrac, 2016).

Het wordt nog duidelijker dat het immuunsysteem het hele lichaam betreft wanneer we ons realiseren dat de eerste en wezenlijke bescherming door het immuunsysteem – de *eerste verdedigingslinie* – uit de ‘envelop van het lichaam’ bestaat, dat zijn de huid en de slijmvliesweefsels (Helbert, 2017, blz. 138-149). De eerste actie van het immuunsysteem en de *tweede verdedigingslinie* is voorbereid te zijn op van buiten komende binnendringende organismen (vbps) die de lichaamsweefsels van het beschermende epitheel binnendringen – de huid en slijmvliesoppervlakken en ook het ademhalingsstelsel en de gastro-intestinale kanalen (bijv. de pH van de maag) – door ze te ontvangen via onmiddellijke confrontatie met de *aangeboren immuniteit* die ook wel het *aangeboren immuunsysteem* wordt genoemd (Helbert, 2017, blz. 1-6). Het heeft mechanismen die snel en gefixeerd zijn in hun werkingsmechanisme en zeer effectief zijn in het vernietigen van indringers en zo de meeste infecties in een vroeg stadium stoppen. Het aangeboren immuunsysteem is erop gericht de vbps direct te vernietigen (doden door de Natural Killer-cellen, NK-cellen) of het doorsturen van informatie voor verdere actie naar het *adaptieve immuunsysteem*, dat samenwerkt met het aangeboren immuunsysteem. Voor deze samenwerking haken de immuuncellen van het adaptieve immuunsysteem aan bij de componenten van het complementsysteem van het aangeboren immuunsysteem (Parham, 2015, blz. 329). Het aangeboren immuunsysteem kan gewone en ongewone indringers detecteren; het verzamelt en integreert informatie over een indringer die niet direct wordt vernietigd. Deze informatie biedt de *derde verdedigingslinie*, het adaptieve immuunsysteem, de nodige informatie en activeert dit adaptieve systeem. Het aangeboren immuunsysteem detecteert ook gevaarsignalen die door stervende cellen worden uitgezonden.

De reden waarom organismen van buiten het menselijke lichaam binnendringen is om toegang te krijgen tot de rijke bronnen die het menselijk lichaam biedt.

2.1 Het aangeboren en het adaptieve systemen verbinden

Het immuunsysteem bestaat uit twee basissubsystemen: het *aangeboren immuunsysteem* en het *adaptieve immuunsysteem*, waarbij de nomenclatuur

consistent is met de aard en de evolutie van de systemen. ‘Aangeboren’ was het eerste dat in de evolutie verscheen en ‘adaptief’ was het tweede. Vanuit een evolutionair perspectief is het aangeboren immuunsysteem (niet-specifiek) het oudst en evolueerde het adaptieve immuunsysteem (specifiek) na en vanuit het aangeboren immuunsysteem. Dit wordt ook duidelijk uit het feit dat het aangeboren immuunsysteem alleen bij gewervelde dieren voorkomt en het adaptieve immuunsysteem bij ongewervelde dieren en gewervelde dieren. Het aangeboren systeem verschijnt het eerste in de evolutie (600 miljoen jaar geleden); het adaptieve immuunsysteem ongeveer 200 miljoen jaar later (400 miljoen jaar geleden) (Parham, 2015).

De interactie tussen het aangeboren immuunsysteem en het adaptieve immuunsysteem is natuurlijk, omdat het adaptieve immuunsysteem voortbouwt op het werk van het aangeboren immuunsysteem (Nairn & Helbert, 2003, p. 3). De interactie en samenwerking van beide systemen wordt meteen duidelijk in een van de eerste acties van het adaptieve immuunsysteem: om ‘aan te haken’ bij het aangeboren immuunsysteem in geval van infectie.

De specialisatie van de medische wetenschap genereerde twee specialisaties van het immuunsysteem – het ene het ‘aangeboren’, het andere het ‘adaptieve’. Beide specialisaties ontwikkelden onafhankelijk hun eigen methoden en concepten, in het begin zonder wederzijdse wetenschappelijke interactie, omdat men zich er niet van bewust was dat de twee systemen in het lichaam met elkaar interacteerden. Dit ging bijna twee eeuwen zo door. Deze twee specialisaties genereerden veel kennis en inzicht in hun specifieke gebied, voor ‘aangeboren’ was het onderwerp *ontsteking* – het *aangeboren immuunsysteem* werd vroeger zelfs vaak *ontsteking* genoemd – en voor ‘adaptief’ was het de rijkdom van de diversiteit aan *antilichamen* (Helbert, 2017, blz. 1-6).

Deze verdeling van aangeboren en adaptieve immuniteit ging door ondanks toenemend bewijs voor verbanden tussen de twee systemen. De belangrijkste van deze verbanden was de universele waarneming dat een ontstekingsreactie een noodzakelijk voorspel is voor het maken van goede antilichamen. Hoewel in de praktijk geïmplementeerd, was dit bekende feit niet aanwezig in het denken van de meeste immunologen. Een voorbeeld van dit fenomeen van samenwerking tussen de twee systemen is dat de klassieke route van complementactivering, waarbij antilichaam de innovatie was van adaptieve immuniteit, aanhaakte bij de reeds bestaande complementcomponenten van het aangeboren immuunsysteem. De aangeboren immuniteit evolueerde ver-

der nadat de adaptieve immuniteit was verschenen en ontwikkeld; dit zou *co-evolutie* kunnen worden genoemd (Parham, 2015, blz. 329).

Het idee dat zij beide (*aangeboren immuunsysteem* en *adaptief immuunsysteem*) dezelfde algemene functie hebben (actie tegen indringers) en hetzelfde activeringssysteem (*het complementsysteem*) en het bewijs dat er interactie was tussen de twee in het lichaam, bereikte pas het wetenschappelijke bewustzijn in de jaren negentig van de twintigste eeuw. Dit was het moment om de twee specialisaties met elkaar te verbinden.

De specialisaties leverden veel kennis op, maar het is nogal een taak om die twee kennisbanken bij elkaar te brengen, omdat ze hun eigen concepten en methodologieën en verschillende nomenclatuurregels ontwikkelden. Na ongeveer 25 jaar vanaf 1990 aan het begin van de eenentwintigste eeuw is het maken van deze verbinding nog steeds een hele onderneming.

In handboeken zien we de problemen die voortkomen uit een nog vrij jonge verbinding, bijvoorbeeld in de strijd met definities waarin verschillende systemen dezelfde naam dragen en dezelfde systemen verschillende namen dragen. Twee concepten met dezelfde systeemnaam 'immuniteit' zijn bijvoorbeeld totaal verschillende concepten met betrekking tot het proces van het immuunsysteem. De concepten uit de specialisatie 'aangeboren' worden gedefinieerd als de *mechanismen* of *processen*, zoals *aangeboren immuniteit*, en de concepten uit de specialisatie 'adaptief' worden gedefinieerd in termen van *hun uitkomst van een proces*, zoals de *adaptieve immuniteit* die wordt weergegeven in overzicht 1. In dit overzicht laten we vier voorbeelden zien afkomstig uit vier handboeken – een ervan in een nieuwe editie (Helbert, 2017) van een oudere uitgave (Nairn & Helbert, 2002) – om het probleem van de terminologie te illustreren. Het eerste (Nairn & Helbert, 2002) is een boek dat werd gepubliceerd kort nadat de twee specialisaties met elkaar begonnen samen te werken; het tweede (Parham, 2015) is een leerboek over het immuunsysteem, gepubliceerd 25 jaar nadat de twee specialisaties met elkaar begonnen te werken; het derde (Sompayrac, 2016) is een modern boek om studenten te helpen het immuunsysteem te begrijpen, en het vierde is een nieuwe editie van Nairn en Helbert door Helbert (2017). Alle vier de boeken worstelen met de concepten rond 'aangeboren' en 'adaptief'. We hebben gekeken naar de vermeldingen van 'aangeboren' en 'adaptief' in de *index* en in een eventuele *verklarende woordenlijst*, waar de definities aan de orde zijn, zie overzicht 1.

Tekstboek	Aangeboren		Adaptief	
Nairn & Helbert, 2002. In index, geen woordenlijst.	Eén zoekwoord in index: aangeboren immuniteit/ immuunrespons (natuurlijk/niet-adaptief).	Geen woordenlijst, dus geen definitie.	Eén zoekwoord in index: adaptieve immuniteit/ verkregen immuniteit.	Geen woordenlijst, dus geen definitie.
Parham, 2015. In woordenlijst + index.	In index: aangeboren immuniteit.	In woordenlijst: <i>aangeboren immuniteit</i> : de verdedigingsmechanismen van de gastheer die vanaf het begin van een infectie werken en zich niet aanpassen aan een bepaald pathogeen of immunologisch geheugen genereren.	In index: adaptieve immuniteit.	In woordenlijst: <i>adaptieve immuniteit</i> : de staat van resistentie tegen infecties die wordt geproduceerd door de adaptieve immuunrespons. <i>Verworven immuniteit</i> : alternatieve term voor adaptieve immuniteit; pathogeen-specifieke immuniteit verworven als gevolg van infectie of vaccinatie.
Sompayrac, 2016. In index, geen definities in woordenlijst.	In de tekst en de index: aangeboren immuniteit-systeem.	Geen vermelding van aangeboren immuniteit of aangeboren immuniteit-systeem in de bestaande woordenlijst.	In de index en de tekst: adaptief immuunsysteem.	Geen vermelding van adaptieve immuniteit of adaptief immuunsysteem in de bestaande woordenlijst.
Helbert, 2017 (derde editie van Nairn & Helbert, 2002) Geen index in digitale versie. In woordenlijst.	Index niet beschikbaar in digitale versie.	Woordenlijst: aangeboren (niet-adaptief) immuunsysteemrespons. Het oudere deel van het immuunsysteem, dat snel reageert op een infectie maar met iedere keer dezelfde respons.	Index niet beschikbaar in digitale versie.	Woordenlijst: adaptieve (verworven) reactie van het immuunsysteem. Een deel van het immuunsysteem waarin genetische recombinatie wordt gebruikt om specifieke moleculen te herkennen. Reageert traag, maar produceert een blijvend geheugen.

Overzicht 1: De naamgeving/nomenclatuur van aangeboren en adaptief in drie studieboeken over immunologie.

De ingangen ‘aangeboren’ en ‘adaptief’ in de index van het boek kort na het begin van de twee specialisaties die samenwerken, zijn veelvoudig: meer namen voor één concept en geen definities van woordenlijsten, zie de eerste rij Nairn en Helbert. In overzicht 1 wordt duidelijk dat het aangeboren systeem en het adaptieve systeem, niettegenstaande dat ze in de tekstboeken worden genoemd, niet altijd in de woordenlijst voorkomen, waar een definitie nodig en te verwachten is (eerste en derde rij). Dit is waarschijnlijk te wijten aan de verwarring wanneer twee specialisaties met hun eigen ontwikkeling en concepten worden samengebracht. Het meest recente boek in overzicht 1 is de derde editie van Nairn en Helbert van de hand van Helbert (2017) met een verklarende woordenlijst met adaptieve immuunsysteemrespons en aangeboren reactie van het immuunsysteem, dat is de reactie, maar geen beschrijving van de systemen als zodanig.

De verschillende definities en concepten zijn nog niet verbonden en als gevolg daarvan hebben verschillende onderdelen nog niet hun duidelijk gedefinieerde plaats en rol in het immuunsysteem als geheel. Daarom vinden we in de handboeken geen model of schema van het totale immuunsysteem met het aangeboren en het adaptieve systeem. Er zijn schema's of modellen van delen van het immuunsysteem, bijvoorbeeld modellen van de routes met hun activering van het complement en de daarop volgende cascade van het complement. In schema's en modellen worden elementen in hun onderlinge relatie geplaatst en zo worden de overkoepelende processen duidelijk. Om het systeem te begrijpen en te verklaren, maar ook om theorie te ontwikkelen, is het noodzakelijk en zelfs van het grootste belang om elementen in een schema of een model te plaatsen.

Om de elementen te kunnen verbinden en te plaatsen, was het nodig om de beschikbare informatie grondig te onderzoeken en het – slechts oppervlakkig – tegenstrijdige materiaal op te lossen door uit te zoeken wat er al evidence-based is. Het kostte moeite om de namen in de juiste betekenis te reorganiseren zodat subsystemen op hetzelfde niveau en met in principe dezelfde functie op een logische manier konden worden geplaatst, in feite was het belangrijkste om de verbinding te maken tussen de twee specialisaties ‘aangeboren’ en ‘adaptief’.

Er worden veel termen gebruikt, maar in handboeken en artikelen spreken ze vaak over het *aangeboren immuunsysteem* en het *adaptieve immuunsysteem*, wanneer ze over het proces spreken, niet over de uitkomst, beide termen bevinden zich op hetzelfde organisatieniveau. In een schema hebben we het proces nodig, niet het resultaat. En deze twee systemen zijn de basis, de bottom line van de activiteit van het immuunsysteem. Dus kozen we ervoor om de termi-

nologie op hetzelfde niveau van betekenis te gebruiken: het *aangeboren immuunsysteem* en het *adaptieve immuunsysteem* (definities in de woordenlijst, zie bijlage I).

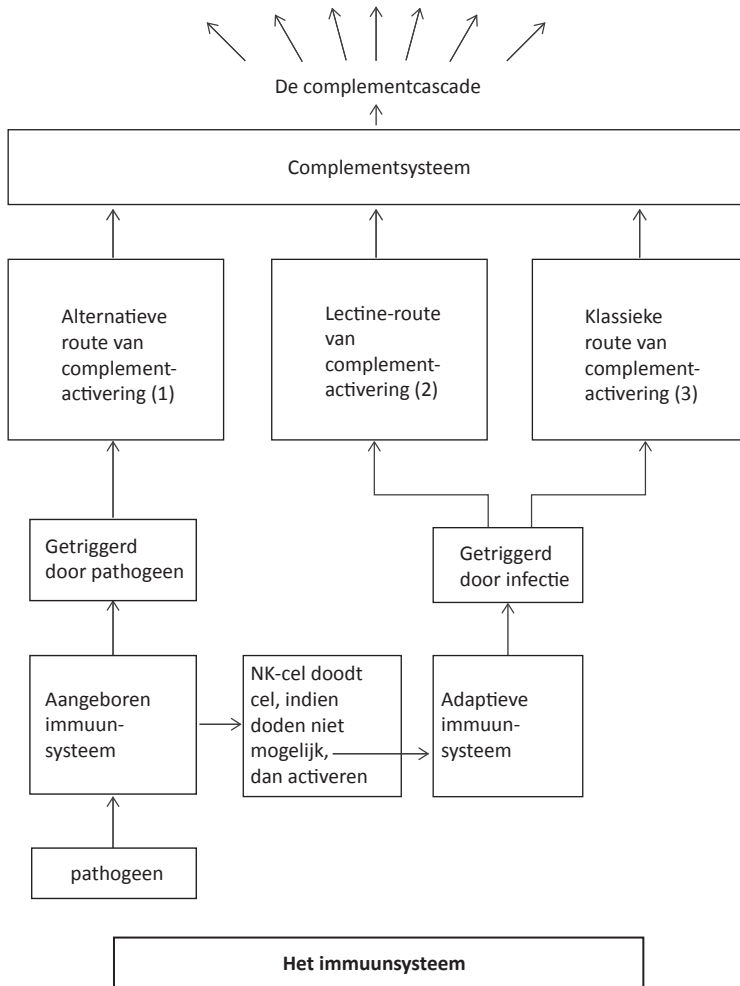
Door dit proces kwamen we tot een schema van het immuunsysteem dat wordt weergegeven in illustratie 8, pagina !!.

2.2 De schematische weergave van het immuunsysteem

Omdat er nieuwe micro-organismen ontstonden, werden de interactie en samenwerking van het aangeboren immuunsysteem en het adaptieve immuunsysteem in het menselijk lichaam van primordiaal belang om het organisme tegen indringers te beschermen. Het aangeboren immuunsysteem bouwt voort op de aloude reeds bestaande micro-organismen; het adaptieve systeem blijft evolueren in het menselijk lichaam omdat het menselijk lichaam tijdens het leven steeds met nieuwe micro-organismen wordt geconfronteerd. Bijvoorbeeld migratie naar nieuwe gebieden brengt voor een mens nieuwe gevaren met zich mee. De twee systemen van het immuunsysteem (aangeboren en adaptief) moeten interacteren en met elkaar samenwerken om de gevaren het hoofd te bieden.

Door ‘aangeboren’ met ‘adaptief’ te verbinden en deze twee te plaatsen met de drie routes en het complement met zijn cascade, waren we in staat om het schema van het immuunsysteem te construeren zoals weergegeven in schema 3.

Wanneer een pathogeen de huid of mucosale oppervlakken is binnengedrongen, triggert dit het immuunsysteem via het *aangeboren immuunsysteem*. Wanneer het pathogeen niet kan worden vernietigd, kan er een infectie ontstaan en bepaalt het aangeboren immuunsysteem of er een rol is weggelegd voor het *adaptieve immuunsysteem*, dat dan aansluit op het aangeboren immuunsysteem (Helbert, 2017, blz. 7-13). Zowel het aangeboren immuunsysteem als het adaptieve immuunsysteem heeft eigen routes om het complementsysteem te activeren dat leidt tot de complementcascade met zijn NK-cellen, de killercellen die cellen doden die zijn geïnfecteerd met pathogenen (1, alternatieve route, aangeboren), de opsonisatie van een cel om voor te bereiden dat de cel wordt gedood (2, lectine-route, adaptief) en de vele antilichamen (3, klassieke route, adaptief) met specifiek aangepaste aanvalscellen (Helbert, 2017, blz. 138-149).



Schema 3: Schematische weergave van het immuunsysteem in het geval van een ziekteverwekker/pathogeen (Delfos).

Het *immuunsysteem* treedt in werking wanneer het wordt geactiveerd door een *pathogeen*. Wanneer het detecteert dat het het *pathogeen kan doden* via *NK-cellen*, wordt het *complementsysteem geactiveerd* via de *alternatieve route* om de *pathogenen (vbps) te vernietigen*. Als het aangeboren immuunsysteem het pathogeen *niet kan vernietigen* en *ontstekingen* optreden, wordt het *complementsysteem geactiveerd* via de *lectine-route* door het *adaptieve immuun-systeem te informeren* door mannose-bindende lectine (MBL)-activiteit op het oppervlak van veelvoorkomende pathogenen. Het adaptieve immuunsysteem

haakt aldus aan bij het aangeboren immuunsysteem om het *complementsysteem* met B- en T-cellen te activeren via de *klassieke route*.

2.3 De routes van complementactivering

Van de acties van het aangeboren en het adaptieve immuunsysteem kunnen drie wegen worden gestimuleerd om het *complementsysteem* te activeren. De drie routes die het complementsysteem kunnen activeren zijn: (1) de *alternatieve route* van complementactivering (antilichaamonafhankelijk), (2) de *lectine-route* van complementactivering (mannose-binding) en (3) de *klassieke route* van complementactivering (antilichaamonafhankelijk) (Helbert, 2017, blz. 138-149).

Het deel van het immuunsysteem dat een pathogeen kan identificeren en aanvallen is het aangeboren immuunsysteem. Wanneer het aangeboren immuunsysteem een pathogeen heeft gedetecteerd en de mogelijkheid heeft om dit pathogeen te doden, triggert dit de eerste route (1, alternatieve route) om het pathogeen te vernietigen door een deel van de cascade van het complementsysteem; zijn rol is het doden van het pathogeen. Deze route omvat geen antilichamen. Het is de oudste route en wordt gekenmerkt door de NK-cellen, de Natural Killer-cellen. NK-cellen vormen de basis van het aangeboren immuunsysteem en dus zijn deze cellen van het immuunsysteem het oudst van origine. De NK-cel is in staat tot het doden/vernietigen van cellen die zijn gepenetreerd door pathogenen. Het zijn relatief eenvoudige cellen; zij zijn de enige lymfocyten die receptorgenen niet herschikken (Helbert, 2017, blz. 162-171).

Het feit dat het aangeboren immuunsysteem *niet in staat was tot het doden en vernietigen van cellen* werd waarschijnlijk veroorzaakt door de evolutie omdat er nieuwe micro-organismen ontstonden die de NK-cellen niet aankonden en er daarom een meer specifieke respons nodig was (Helbert, 2017, blz. 14-17). Dit evolueerde tot het *adaptieve immuunsysteem*, dat zich kan aanpassen om het lichaam te kunnen beschermen tegen bijna elke indringer. Het adaptieve immuunsysteem treedt in werking via het aangeboren immuunsysteem, wanneer het aangeboren immuunsysteem de cel met het pathogeen niet kan doden en dus de infectie niet kan stoppen.

Waar in het aangeboren immuunsysteem de detectie van een pathogeen de trigger is voor actie, is de aanhoudende infectie een trigger voor het adaptieve immuunsysteem. Het adaptieve systeem is daarom langzamer, het moet voortbouwen op de informatie van het aangeboren immuunsysteem, het pathogeen

markeren en de productie van het juiste antilichaam stimuleren. Het adaptieve immuunsysteem is in staat vrijwel alle infecties te stoppen die het aangeboren immuunsysteem te boven gaan, waarbij het aangeboren immuunsysteem in staat is bijna alle pathogenen te stoppen (Helbert, 2017, blz. 7-13).

Het onvermogen om een succesvolle reactie te ontwikkelen kan voortkomen uit overgeërfde tekortkomingen in het immuunsysteem of uit het vermogen van het pathogeen om te ontsnappen, de immuunrespons te vermijden of te ondermijnen.

De routes die meer geassocieerd zijn met het adaptieve – selectieve – immuunsysteem zijn de lectine-route van complementactivering en de klassieke route van complementactivering. Er zijn drie groepen moleculen die specifiek vreemd antigeen herkennen (een andere term voor de indringers, een term die wordt gebruikt voor het doelwit van antilichamen of T-cellen): de eerste twee groepen zijn de celoppervlakreceptoren die op B- en T-cellen worden aangetroffen, de derde groep de MHC-genen (Major Histocompatibility Complex-genen).

Het adaptieve systeem wordt geactiveerd door de infectie en activeert twee routes (2, lectine- en 3, klassiek).

De tweede route (2, lectine-route) opsoniseert pathogenen, dat wil zeggen, bereidt ze voor op opname; zijn rol is opsonisatie van pathogenen. En de derde route (3, klassieke route) reageert specifiek op specifieke pathogenen door middel van specifieke antilichamen; hun rol is *rekrutering van ontstekingscellen*.

Als resultaat van de acties van de drie routes is er de *complementcascade*, die de pathogenen te lijf gaat door ze te vernietigen of ze in quarantaine te plaatsen om het lichaam te bevrijden van infectie en het lichaam te immuniseren – waar mogelijk – tegen herhaling van een aanval van de pathogenen.

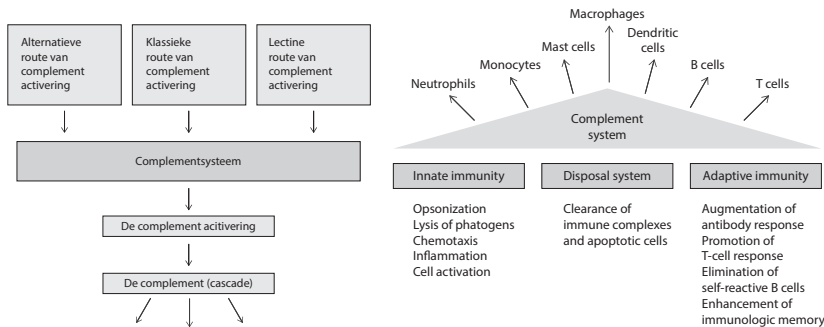
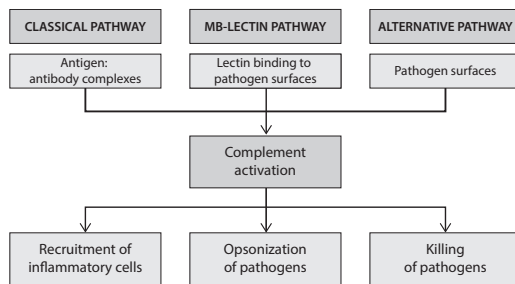
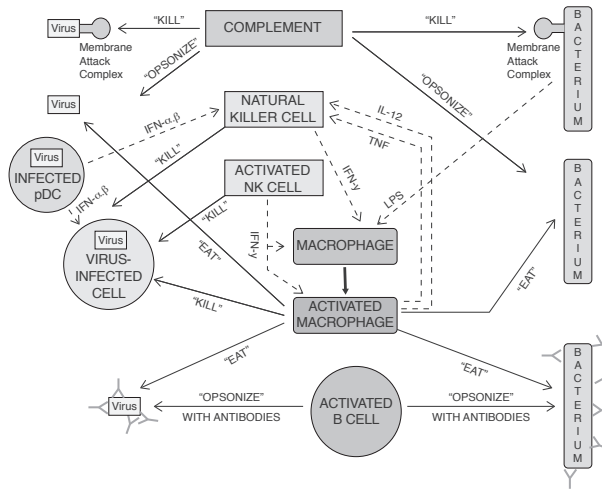
2.4 Schematische weergave van het complement en de routes

In schema 3 op pagina 48 is het immuunsysteem geschematiseerd in zijn reactie op een pathogeen. Dit schema is gebaseerd op het perspectief van het immuunsysteem als het vechten tegen indringers, op de kennis van twee basis-subsystemen en op de kennis van drie routes. Het is georganiseerd volgens de gecompileerde en onderzochte kennis over de (sub)systemen van het immuunsysteem.

Het immuunsysteem dat in schema 3 wordt getoond, werkt van onder naar boven, beginnend met waar het allemaal begint: een pathogeen dat door de eerste linie van de afweer, de huid en slijmvliesoppervlakken, heen is gedrongen. In feite is dit niet echt de *eerste verdedigingslinie*, omdat dat de huid is, zoals we in paragraaf 3.1 zullen zien.

Het aangeboren immuunsysteem wordt door het pathogeen geactiveerd als een *tweede verdedigingslinie* en in een *derde verdedigingslinie* activeert het adaptieve systeem de directe actie tegen indringers. Het complementsysteem wordt geactiveerd om deze taken uit te voeren via drie routes en als resultaat opent de complementcascade zich met alle elementen (cellen) van de cascade.

Tot de verschijning van dit boek bestond er geen totale schematische weergave van het immuunsysteem waar de aangeboren en de adaptieve immuunsystemen onderdeel van uitmaakten. De modellen die in de tekstboeken staan, zijn het complement met zijn cascade van cellen, zie schema 4 links, waar het model bovenaan begint met het complement en daaronder de cascade met zijn cellen. In het tweede beeld van schema 4 een voorbeeld van modellen waarbij de drie routes een rol spelen, de complementactivering en hun drie acties: rekrutering van ontstekingscellen, opsonisatie van pathogenen en het doden van pathogenen. Het derde beeld van schema 4 toont een deel van het schema van het immuunsysteem van schema 3, maar dan ondersteboven om vergelijking met de gebruikelijke manier waarop het immuunsysteem wordt gevisualiseerd te vergemakkelijken, zoals het linker en tweede beeld van schema 4. Het schema is echter gemaakt vanaf het punt waar het begint, van onderop tot het einde met de complementcascade. Een schema dat het hele proces toont, moet van onderop worden opgebouwd; dit is hoe schema 3 werd geconstrueerd. Het vierde beeld van schema 4 is het complementsysteem met zijn cellen en daaronder drie systemen die deels door hun cellen worden gepresenteerd, deels als functies. De aangeboren en de adaptieve immuniteit en het bergingssysteem worden geplaatst met hun functies en cellen. De meeste kennis (body of knowledge genoemd) omvat de cellen en hun acties; dit is de reden waarom de schema's cellen en functies zijn. De weergave in schema 4 links, tweede en vierde, zijn op celniveau in plaats van op systeemniveau zoals in de derde afbeelding.



Schema 4: Schema's van (delen van) het immuunsysteem. Van links naar rechts: ten eerste: gebruikelijke visualisatie van het immuunsysteem in handboeken waar normaal alleen het complement en een deel van de cascade worden getoond; ten tweede: de drie routes, de complementactivering en hun rollen; ten derde: een deel van het schema uit schema 3 met de drie routes, complementactivering en cascade, maar dan ondersteboven (Delfos); ten vierde: de complementcascade zonder de drie routes en met drie systemen: aangeboren, verwijdering en adaptief.

Een uitgebreid schema van het immuunsysteem zou de verschillende subsystemen van het immuunsysteem moeten integreren, in relatie tot elkaar zonder alle details van de vele betrokken cellen, die we in de cascade zien.

Schema 3 toont de schematische weergave van wat we kennen als het huidige perspectief op het immuunsysteem. De systemen zijn weergegeven in hun onderlinge relatie.

De ontdekking in 2015 van het immuunsysteem in de hersenen stelt ons in staat om het immuunsysteem in een breder perspectief te plaatsen.

3 Een breder perspectief op het immuunsysteem

Er zijn medische problemen die we niet kunnen oplossen zonder een perspectief op het hele lichaam. En dit geldt zeker voor het immuunsysteem, omdat het werkt voor elke cel van het lichaam. Dit totale perspectief werd uiteindelijk geopend toen het lymfestelsel in de hersenen werd ontdekt in 2015 (Louveau et al., 2015).

De eerder veronderstelde niet-betrokkenheid van de hersenen in het immuunsysteem plaatst de hersenen in een ondergeschikte positie, wat onwaarschijnlijk zou zijn omdat de hersenen als het belangrijkste sturende element van het lichaam worden beschouwd. Zoals Dick Swaab stelt: *We zijn ons brein* (Swaab, 2010).

We noemden eerder dat het definiëren van het immuunsysteem als *vechten* niet genoeg zou zijn. Als we ons perspectief moeten verbreden, zou het een functie moeten zijn voor het hele lichaam, inclusief de hersenen, en natuurlijk zou het bredere perspectief de actie moeten omvatten van het vechten tegen indringers, maar ook het aanvallen van eigen gezond weefsel.

3.1 Van vechten tot beschermen

Vechten tegen indringers is zonder enige twijfel een rol van het immuunsysteem, maar is het de enige rol? De start bij het verbreden van het raamwerk van het immuunsysteem is verschuiving van *vechten* naar *beschermen*. Dit lijkt geen grote stap, maar verbreedt het perspectief met onverwachte mogelijkheden.

Dat bescherming een concept is dat zou passen bij het immuunsysteem wordt duidelijk wanneer we de acties van het immuunsysteem observeren. Het immuunsysteem wordt actief wanneer de vbps het lichaam binnenkomen, maar is al actief in het voorkomen dat de vbps het lichaam binnendringen. De functie van het immuunsysteem kan *bescherming* van het lichaam tegen indringers zoals vbps genoemd worden, omdat de *eerste verdedigingslinie* de 'enveloppe van het lichaam' is met huid en mucosale weefsels waarvan het doel is te voorkomen dat de vbps het lichaam binnenkomen, wat duidelijk een beschermende functie is en niet een vechtende, omdat er geen schade aan het patho-

geen wordt toegebracht door het buiten het lichaam te houden. Het concept van bescherming is breder dan vechten, omdat vechten slechts een van de strategieën van bescherming is. Het zorgt voor een breder perspectief op het immuunsysteem.

Als het conceptuele raamwerk van het immuunsysteem over bescherming zou gaan, dan zouden de hersenen er natuurlijk in moeten worden opgenomen, omdat de hersenen te belangrijk zijn om niet te worden beschermd, en het voorheen onopgemerkte vat in de hersenen van het onopgemerkte lymfatische systeem in de hersenen zou dan verwacht zijn in plaats van onontdekt. In de hersenen verwachten we, vanwege de belangrijkste functie, een ingewikkeld en uitgebreid lymfestelsel met veel lymfevaten en lymfeklieren. De BBB zou niet de manier zijn waarop de hersenen kunnen worden uitgesloten van het immuunsysteem, maar een extra bescherming voor de hersenen, vanwege het belang ervan.

Laten we, om te illustreren wat verbreding van het perspectief op het immuunsysteem in de hersenen zou kunnen opleveren, het idee van de lymfeklier in de hersenen onderzoeken. Om dit te doen, zou het logisch zijn om te beginnen met het toepassen van de kennis van lymfeklieren in het lichaam op de lymfeklieren van de hersenen. De lymfeklieren in de hersenen kunnen gezwollen zijn door tumormateriaal en immuuncellen die naar de knooppunten reizen, net zoals het geval is in de rest van het lichaam. Wanneer we niet weten dat er mogelijk gezwollen lymfeklieren in de hersenen zijn, kunnen deze knooppunten – ten onrechte – als ‘eenvoudige’ hersentumoren worden beschouwd. Als we ons niet realiseren dat deze gezwollen elementen lymfeklieren zijn in plaats van tumoren, zouden we ze opereren met de vaardigheden en kennis die horen bij het opereren van tumoren zonder de kennis van het opereren van lymfeklieren. Als we weten dat een tumor een lymfeklier zou kunnen zijn, zouden we opereren met de vaardigheid en kennis betreffende lymfeklieren en we zouden voorzichtig zijn wanneer we een lymfeklier in de hersenen zouden opereren om het lymfestelsel van de hersenen te onderzoeken en te proberen het lymfatisch systeem niet te veel te beschadigen, omdat het beschadigen van de hersenen zeer gevaarlijk is voor het lichaam als geheel.

Verdergaand op het idee van bescherming zouden we kunnen zeggen dat de vbps indringers worden genoemd omdat het immuunsysteem wordt beschouwd als een vechtsysteem, omdat deze functie als eerste werd ontdekt. Maar vbps zijn niet altijd indringers, veel bacteriën bijvoorbeeld zijn gunstig voor het menselijk lichaam.

Wanneer we de rol van het immuunsysteem serieus nemen en deze plaatsen in de context van bescherming, zouden we ons realiseren dat om te vechten niet alleen het doel moet worden geselecteerd, maar dat er ook kennis nodig is over alles wat geen doelwit is, omdat je daar niet tegen moet vechten. Hier begint de immense rijkdom van het immuunsysteem duidelijk te worden.

Het onderscheid tussen eigen en niet-eigen weefsel moet een essentiële en primaire functie van het immuunsysteem zijn (Talal, 1980).

In feite zou deze actie van identificerende cellen moeten worden herkend als een basisfunctie van het immuunsysteem en deel moeten uitmaken van het immuunsysteem met een specifieke rol: identificatie van cellen.

Om te beginnen, om een pathogeen (niet-eigen) te herkennen, moet je weten wat een niet-pathogeen is. Dit kan 'niet-eigen' maar ook 'eigen' zijn. De *thymus* is daarom een belangrijk orgaan voor het immuunsysteem omdat dit is wat de thymus doet en wat het immuunsysteem nodig heeft: onderscheid maken tussen eigen en niet-eigen cellen (zelf en niet-zelf); vertrouwd en niet-vertrouwd. Daarom wordt de thymus het *biologische zelf* (*biological self*) genoemd (Hamilton & Timmons, 1990; Damasio, 1999). Volgens Damasio (1994) kan de thymusklier worden beschouwd als onderdeel van het complexe 'biologische zelf', het 'proto-zelf', dat bestaat als een continu actieve neurale structuur in de hersenen en voortdurend wordt gevoed door informatie vanuit de organen. De thymusklier als een bron van de ontwikkeling van het immuunsysteem en als een 'onderzoeker' van bekendheid/vertrouwdheid van cellen kan worden gezien als de eerste bouwsteen van het biologisch-psychologisch-neurale zelf. De thymusklier is volledig ontwikkeld bij de geboorte en begint een jaar na de geboorte te degenereren, en dit gaat het hele leven door, zonder er slechter door te gaan functioneren. Het laatste deel van de zin – 'zonder er slechter door te gaan functioneren' – doet ons afvragen of 'gedegeneerd' wel het juiste woord is om in deze context te gebruiken. Misschien kwam dit woord op omdat het een verlies verklaart, het verlies van volume. Maar dit 'verlies' is niet noodzakelijk een degeneratie. Misschien is het een rijpingsproces. Het proces van *rijping* van de hersenen betekent een proces van toename en vervolgens afname van cellen; dit is een proces van het verwijderen van cellen, die niet goed werken of niet geschikt zijn om verbinding te maken met andere cellen, en ook het creëren van nieuwe geschikte cellen. Dit proces van rijping evolueert naar een effectiever brein. De verandering van de thymus zou misschien kunnen betekenen dat een thymus zich ontwikkelt tot een effectievere thymus in plaats van een degeneratie van de thymus.

Het levenslange belang van de thymus wordt duidelijk wanneer we ons realiseren dat de thymus de plaats is waar de T-cellen van het immuunsysteem worden ontwikkeld, nadat ze in het beenmerg zijn geproduceerd. De T-cel is belangrijk voor het adaptieve immuunsysteem (Parham, 2015).

Het concept van het onderscheiden van 'eigen' versus 'niet-eigen' is niet verfijnd genoeg. Binnen 'eigen' en binnen 'niet-eigen' is onderscheid ook noodzakelijk. In niet-eigen is het onderscheid tussen heilzaam voor het lichaam of schadelijk voor het lichaam noodzakelijk. De zuurstof die we uit de omgeving halen is bijvoorbeeld niet-eigen maar heilzaam, zoals bijvoorbeeld veel bacteriën. Het concept 'pathogeen' en 'indringer' komt dus niet helemaal overeen met het concept van niet-eigen.

Het immuunsysteem kan niet worden beschouwd als een systeem dat alleen tegen indringers vecht, omdat deze 'indringers' niet altijd als gevaarlijke of schadelijke 'indringers' worden beschouwd, ze kunnen zeer welkom zijn. Bacteriën worden niet altijd als slecht beschouwd. Integendeel, ze kunnen nuttig zijn voor het lichaam. Dus het immuunsysteem, te beginnen met het aangeboren immuunsysteem, moet vanaf het begin onderscheid maken tussen goede en slechte 'indringers' en breder geformuleerd: tussen goed en slecht 'niet-eigen'. Het gevechtsperspectief van het immuunsysteem is in feite beperkt tot slecht niet-eigen, dat slechts een deel van de acties van het immuunsysteem zou vertegenwoordigen.

Welke bacteriën nodig zijn voor het lichaam en welke niet, is niet altijd voor iedereen hetzelfde. Veel indringers van het lichaam hebben hetzelfde effect op bijna iedereen, maar sommige moeten op dat moment worden gescreend voor dat specifieke lichaam. Het is de taak van het immuunsysteem om onderscheid tussen hen te maken. Het is niet hetzelfde voor hetzelfde lichaam op een levenslange basis, het verandert met de verandering van het lichaam dat dingen nodig heeft die het niet eerder nodig had en omgekeerd, en ook de reis van een persoon naar verschillende regio's vraagt om aanpassing aan de situatie in een nieuwe regio. Het immuunsysteem moet onderscheid maken, rekening houdend met de *situatie* van het lichaam op *die* plek op *dat* moment.

Als we bescherming nemen als het perspectief op het immuunsysteem, moeten we het idee van een eenvoudig verband tussen een indringer en de reactie van het immuunsysteem verbreden. De eisen van het lichaam voor bescherming veranderen gedurende het hele leven. Ook de manier waarop het

lichaam zich ontwikkelt in zijn omgeving, heeft invloed op de behoefte aan bescherming door het immuunsysteem.

Het aangeboren systeem van het immuunsysteem herkent dat sommige vreemde elementen eenvoudigweg goedgekeurd moeten worden om er doorheen te komen zonder te worden gedood door NK-cellen of te worden verwerkt door het adaptieve immuunsysteem. Aldus is het immuunsysteem opnieuw een beschermend systeem omdat het goede niet-eigen (bijvoorbeeld sommige bacteriën) toestaat om het lichaam binnen te gaan. Dit is geen nieuwe kennis, maar alleen het verbinden van bestaande kennis met de kennis over het immuunsysteem.

De activiteit van het immuunsysteem moet worden gereguleerd voor een zeer breed spectrum van activiteiten. Een foetus brengt bijvoorbeeld vreemd maar gezond niet-eigen DNA-weefsel van de vader in het lichaam van de moeder. Dit weefsel moet door het immuunsysteem worden geaccepteerd, anders is voortplanting niet mogelijk.

Het aangeboren systeem moet in staat zijn om binnen ‘vreemd, niet-eigen’ onderscheid te maken tussen *gezond* en *niet-gezond*, tussen schadelijk en niet-schadelijk. Deze identificatie zou leiden tot de volgende stappen met betrekking tot ‘vreemd, gezond’ met de keuze tussen ‘*moet worden vernietigd*’ of ‘*moet niet worden vernietigd*’.

De aangeboren en adaptieve immuunsystemen moeten worden *begeerd* en *bepert* ten opzichte van aanvallen en moeten specifieke tolerantie ontwikkelen. Gantt en collega's bespraken het onderzoek naar het onderdrukken van de aangeboren en adaptieve systemen. Myeloïde-afgeleide suppressorcellen (MDSC) zijn een heterogene populatie van granulocyticomonocytische cellen die zowel aangeboren als adaptieve immunoresponsen onderdrukken (Gantt et al., 2014). *Onderdrukken* is ook een beschermende actie. Een bekend voorbeeld is de reactie op de foetus.

3.2 Onderdrukken om voort te planten

Een goed onderzocht voorbeeld van het aanvallen van gezond weefsel is het gevecht tussen de zwangere vrouw en haar foetus. Om allogene reacties en pathologische ontstekingen als gevolg van antigene verschillen tussen de foetus en zijn moeder te onderdrukken, evolueerde de foetaal-maternale omgeving in *immunosuppressief*/immunorespons onderdrukkend zijn. De MDSC bevoor-

ren de foetaal-maternale tolerantie. Hoe ingenieus en ingewikkeld het immuunsysteem moet werken, wordt duidelijk uit het feit dat de immunosuppressieve werking van de moederlijke omgeving die nodig is om een foetus te laten ontwikkelen tot een kind dat kan worden geboren, ook leidt tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties bij de moeder tijdens de postpartumsituatie, maar het helpt ook om postpartumontsteking bij haar te voorkomen. Dit laat zien hoe subtiel de balans tussen de moeder en de foetus is. MDSC-gemedieerde reductie in niveaus tijdens de zwangerschap en de perinatale periode is niet alleen een bijproduct van de T-cel *immunosuppressie*, maar potentieel een primitief onderdeel van het aangeboren immuunsysteem (Ismail, 2017). De foetus is antigeen verschillend van zijn moeder en is dus analoog aan een semi-allogene transplantatie, met het risico van immunologische afstoting (Gantt et al., 2014). De immunologische relatie tussen de moeder en de foetus is een bidirectionele communicatie die enerzijds wordt bepaald door foetale antigeenpresentatie en anderzijds door herkenning van en reactie op deze antigenen door het maternale immuunsysteem (Szekeres, 2002). De foetus erft 50% van zijn genen van de vader, dus de helft van de foetaal verkregen antigenen is van vaderlijke oorsprong en het immuunsysteem van de moeder zou hier vijandig tegenover staan. Er is voldoende bewijs nu zwangerschap wordt herkend door het immuunsysteem. Antifoetale, antiplacentale en antipaternale antilichamen zijn detecteerbaar in sera van vrouwen met succesvolle zwangerschappen, wat duidelijk aantoont dat maternale herkenning van foetale antigenen niet noodzakelijk de zwangerschap in gevaar brengt (Szekeres, 2002), omdat die herkenning leidt tot tolerantie. De meeste zwangere vrouwen vormen antilichamen tegen vaderlijk HLA (Human Leukocyte Antigen) (niet-eigen) dat onlosmakelijk is verbonden met matернаal weefsel (eigen), waardoor indirect gezond niet-eigen weefsel in het lichaam wordt aangevallen. Deze hebben geen invloed op het resultaat van de foetus dat een kind geboren wordt. Het immuunsysteem begint op de een of andere manier met het maken van antilichamen, maar leert dat ze niet moeten worden gebruikt of dat ze worden tegengegaan op een manier die we nog niet begrijpen. Misschien worden foetale antilichamen tegen de maternale antilichamen geproduceerd door het zich ontwikkelende immuunsysteem van de foetus.

We hebben echter geen idee van de kosten voor de foetus, het feit dat de uitkomst een kind is, betekent niet dat het kind niet is geschaad of 'veranderd' in het proces, of zelfs sterker is geworden als gevolg van de strijd. Aangezien de MDSC tolerantie van het niet-eigene van foetale weefsels mogelijk maakt, is het

bijbehorende risico van een toename van infecties na de bevalling bij de moeder misschien een prijs die voor deze tolerantie wordt betaald. Tijdens de zwangerschap kan MDSC helpen om maternale afstoting van de semi-allogene foetus te voorkomen (Ismail, 2017).

We zien dit proces in werking wanneer het lichaam van de moeder de verdeling van de voedselinname in evenwicht brengt. Wanneer voedsel schaars is, blijft de bescherming van de foetus overeind; alleen in geval van een hoog moederrisico (overlijdensrisico) heeft de moeder de voorkeur (King, 2003).

3.3 Van bescherming tot uitwisseling

Afgezien van de bescherming van het lichaam – *door het lichaam te helpen met goede bronnen van buiten, het lichaam te beschermen tegen schadelijke indringers en voortplanting te bevorderen* – kan het immuunsysteem ook worden gezien als een *bescherming tegen het slecht functioneren* van het lichaam zelf. De *zelfmoordcel* is zo'n voorbeeld van bescherming tegen storingen. Het idee van zelfmoord bestaat niet alleen voor het lichaam als geheel, maar ook in het lichaam. Zelfmoord door een persoon is het ultieme gevaar, maar 'zelfmoord' in het lichaam is het tegenovergestelde: bescherming van het lichaam. Het gebeurt wanneer 'altruïstische' cellen zichzelf doden om het organisme te redden. Dit betekent dat in het belang van de bescherming van het lichaam als geheel in sommige gevallen het lichaam gezond weefsel zou kunnen aanvallen.

Indringers komen graag het menselijk lichaam binnen vanwege zijn rijke bronnen. Maar in de biologie is *wederkerigheid* een belangrijke factor. Er is wederkerigheid van de bij met de bloem, wanneer de bij die op de bloem verblijft en op zoek is naar honing, deze ook het zaad van die bloem verspreidt. Er is ook wederkerigheid te verwachten tussen de mens en zijn omringende wereld. Evolutie betekent dat een organisme zich vanwege de omstandigheden aan de omstandigheden aanpast om (beter) te kunnen overleven. Dit is een cruciaal element.

Wederkerigheid in evolutie zou betekenen dat de omgeving zelf ook moet overleven. Dit betekent dat organismen de ontwikkeling van een ander organisme of virus kunnen stimuleren om de eigen omgeving van het organisme te verbeteren of bedreigende organismen in hun omgeving aan te vallen. Kijken naar evolutie als een *strijd om het leven* is slechts één aspect omdat deze strijd niet in een vacuüm plaatsvindt. De wisselwerking tussen het menselijk lichaam

vol rijke hulpbronnen en de omgeving ondergaat een proces dat in principe gunstig is voor beide. De omgeving stuurt 'indringers' die het lichaam 'gebruiken' en het lichaam 'gebruikt' indringers om te overleven.

De mens is echter niet altijd gunstig voor zijn omgeving, dus ondanks zijn rijke hulpbronnen kan hij worden aangevallen door organismen of virussen vanuit de omgeving, ten behoeve van de omgeving zelf. Dit is geen bewuste handeling of doelgericht gedrag, maar een echte interactie van elementen op hun niveau van compatibiliteit.

Eén manier waarop deze aanval van de omgeving zou kunnen werken is het ontmantelen van het immuunsysteem van het menselijk lichaam, de kern van zijn bescherming. Een dergelijk gevaar brengend virus is HIV dat leidt tot aids (acquired immune deficiency syndrome). Het virus komt de cellen binnen en verspreidt de informatie dat er geen actie van het immuunsysteem vereist is. Het lichaam vecht dus niet tegen indringers, omdat het door het HIV wordt misleid dat er geen indringer zou zijn. Het HIV-virus, ontmantelt het menselijk lichaam. Maar de mensheid ontwikkelde een antwoord door de farmacologische preventie van de gevolgen, aids, te ontwikkelen. Het immuunsysteem heeft problemen met het omgaan met virussen. In tegenstelling tot (de meeste) bacteriën, parasieten en schimmels hebben virussen de neiging het menselijk lichaam te vernietigen in plaats van zijn hulpbronnen te gebruiken. Het virus zou een element van buiten kunnen zijn dat is ontworpen om te vernietigen. In hoofdstuk 6 gaan we hier verder op in als we het hebben over auto-immuunziekten.

Er is nog een ander voorbeeld van het misleiden van het immuunsysteem door middel van de verkeerde informatie op het celoppervlak te presenteren. HIV doet dat met de cellen van het lichaam, en presenteert de informatie dat er niets aan de hand is in de cel. Iets vergelijkbaars, gebeurt met *sialische suikers* in het geval van kanker. Deze suikers zijn significante informatiepresentatoren op het oppervlak van cellen over gebeurtenissen in de cel. Ze geven bijvoorbeeld het bloedtype aan (O, A, B, AB). Maar ze geven het immuunsysteem ook het signaal dat de cel goed is. Het immuunsysteem 'proeft' de sialzuursuiker en is 'gerustgesteld' over de cel. Sialzuur wordt in verband gebracht met het ontwikkelen van infecties bij mensen met HIV (Varchetta et al., 2013).

Als een virus een levensbedreigende agens is, kunnen we ons afvragen of de manier waarop het immuunsysteem wordt misleid door de sialische suikerdekking rond de kankercel (Drake et al., 2008) zou kunnen worden veroorzaakt door of geassocieerd zijn met een virus, zie hoofdstuk 6.

Op een allesomvattende manier uitgedrukt betekent dit dat de wereld alleen kan bestaan wanneer al zijn elementen scherp op elkaar zijn afgestemd, zowel binnen en buiten het menselijk lichaam.

Het immuunsysteem zou dan de mogelijke voordelen van bepaalde ‘indringers’ moeten evalueren. Vanuit dit gezichtspunt is de functie van het immuunsysteem niet meer alleen vechten en beschermen, maar zorgt het ook dat het lichaam zijn noodzakelijke middelen krijgt en helpt het voorkomen dat het lichaam wordt gedood. Vanuit dat idee zou het immuunsysteem het *uitwisselingssysteem* met de omringende wereld zijn. Op deze manier hebben we het concept van het immuunsysteem ontwikkeld van *vechten* tot *beschermen* tot *uitwisselen*.

3.4 Programma’s voor het leven en programma’s voor de dood

Het menselijk lichaam is nogal een complex organisme. Vanaf de conceptie van het organisme worden in feite twee programma’s gestart: *hoe kunnen we dit organisme in leven houden* en *hoe kunnen we dit organisme laten sterven*? Deze twee processen werken samen en afzonderlijk tegelijkertijd in een chronobiologische verhouding. Ze moeten hun balans vinden om de aangeboren maximale tijd van het leven te garanderen. Ze kunnen worden opgevat als *programma’s voor het leven* en *programma’s voor de dood*.

Het immuunsysteem zou niet alleen functioneren door te vechten tegen indringers, maar misschien zelfs nog meer door te vechten tegen onbedoelde programmawijzigingen die zich voordoen, zoals het ‘programma voor het leven’ dat als gevolg van de manier waarop mensen leven, verandert in een ‘programma voor de dood’. We moeten verder verkennen om een beter beeld te krijgen van het immuunsysteem.

In het kader van de auto-immunreactie is het concept van zelftolerantie ontwikkeld. Zelftolerantie is het vermogen van het immuunsysteem om af te zien van het vernietigen van de eigen weefsels van het organisme, wat een voorwaarde is voor een goede werking van het immuunsysteem in bepaalde omstandigheden. Dit idee van zelftolerantie komt voort uit het idee van vechten in plaats van beschermen of uitwisselen. Uitgedrukt vanuit het perspectief van bescherming zou het zijn: door de detectie door de thymus van alle weefsels die eigen of niet-eigen zijn, richt het immuunsysteem zich normaal niet op de weefsels die worden herkend en gelabeld als ‘eigen’. Op deze manier bedacht,

als het immuunsysteem eigen weefsels aanvalt, moet er een reden zijn, waarschijnlijk verschillende redenen.

De reden dat het immuunsysteem eigen weefsels aanvalt, zou kunnen zijn dat de 'eigen' weefsels 1) zijn gelabeld als zieke cellen of 2) zich in de buurt van zieke cellen bevinden. Er is een derde reden en deze is meer verfijnd, omdat het immuunsysteem het lichaam als geheel betreft. Het immuunsysteem zou 3) bepaalde gezonde weefsels kunnen aanvallen als dit zou betekenen dat een nieuw evenwicht in het lichaam zou kunnen ontstaan met een totaal ander deel van het lichaam dat gevaarlijk ziek is, wat zou kunnen leiden tot de dood. De *auto-immuunreactie* zou kunnen werken als het herstellen van het evenwicht of als een vertraging bij overlijden. Dit is wat de altruïstische zelfmoordcellen doen in een kleiner bereik: ze doden zichzelf ten voordele van andere.

3.5 Immuunsysteemstrategieën

Vanuit het perspectief van *bescherming* en *uitwisseling* ontwikkelt het immuunsysteem verschillende acties als strategieën voor verschillende problemen en verschillende omstandigheden. Het organisme zelf is niet alleen onderhevig aan (levensbedreigende) indringers, maar kan ook destructief zijn voor zichzelf. De reikwijdte van het immuunsysteem in zijn reacties op cellen van en in het lichaam is behoorlijk divers.

Enkele van de mogelijke acties, *immuunsysteemstrategieën*:

Niet-zelf/niet-eigen cellen

Dood of vernietig pathogenen/vbps die schadelijk zijn voor het lichaam.

Vernietig materiaal van buiten dat schadelijk is voor het lichaam.

Niet doden van vbps omdat ze gunstig zijn voor het lichaam.

Het vaderlijk weefsel van de foetus niet vernietigen.

Geen vreemd weefsel vernietigen omdat het gunstig is voor het lichaam.

Zelf-cellen/eigen cellen

Vernietig normale gezonde cellen niet.

Red cellen die een stervenssignaal afgeven.

Dood cellen die een stervenssignaal afgeven.

Vernietig een zieke cel.

Maak een gezonde cel ziek om de productie van antilichamen te stimuleren.
 Dood een gezonde cel om de verspreiding van een ziekte te voorkomen.
 Dood een gezonde cel in de nabijheid van een schadelijke gebeurtenis.
 Vernietig een geïnfecteerde cel.
 Cellen veranderen het programma van leven tot dood.
 Altruïstische zelfmoordcel doodt zichzelf om andere cellen te helpen.
 Maak cellen ziek om het lichaam elders in balans te brengen.

In overzicht 2 zijn deze acties georganiseerd op het niveau van cellen in 'eigen' versus 'niet-eigen' en op het niveau van actie in 'niet vernietigen/opslaan/zelf-tolereren' versus 'doden/vernietigen/quarantaine/ziek maken'.

	Eigen/zelf	Niet-eigen/niet-zelf
Niet vernietigen/red/tolereer	<ul style="list-style-type: none"> • normale gezonde cellen • cellen die een stervenssignaal afgeven 	<ul style="list-style-type: none"> • vbps die gunstig zijn voor het lichaam • vaderlijk weefsel van de foetus • vreemd weefsel omdat het gunstig is voor het lichaam
Dood/vernietig/quarantaine/maak ziek	<ul style="list-style-type: none"> • zieke cellen • maak een gezonde cel ziek om de productie van antilichamen te stimuleren • gezonde cellen om de verspreiding van een ziekte/gebeurtenis te voorkomen • gezonde cellen rond een schadelijke gebeurtenis • cellen die een stervenssignaal afgeven • geïnfecteerde cellen • cellen veranderen programma's van het leven naar programma's voor de dood • altruïstische zelfmoordcellen • maak cellen ziek om het lichaam elders in balans te brengen 	<ul style="list-style-type: none"> • vbps/pathogenen schadelijk voor het lichaam • materiaal van buiten dat schadelijk is voor het lichaam

Overzicht 2: Immuunsysteemstrategieën.

3.6 Een nieuwe route

De drie routes van het immuunsysteem zijn allemaal gericht op het doden, vernietigen of in quarantaine plaatsen van vbps/pathogenen. Deze drie kunnen dus niet voldoen aan alle behoeften van het immuunsysteem zoals hierboven is weergegeven. Als we dieper ingaan op het immuunsysteem, ontdekken we een vrij grote verbreding van de activiteit. De drie routes zijn gericht op vechten en vernietigen: pathogeen / vernietigen van pathogeen / verzenden via specifieke vernietiging / optimaliseren voor vernietiging / vernietiging door middel van specifieke antilichamen / in quarantaine plaatsen. Maar als de activiteit van het immuunsysteem opgevat zou worden als beschermen en als uitwisselen met de omgeving, dan zouden we verder moeten gaan.

Naast de drie routes (1 alternatief, 2 lectine- en 3 klassiek), vermoeden we een vierde route, die van het begin tot het einde actief moet zijn, waarbij de optimale balans tussen leven, vechten en bescherming met de omgeving behouden blijft, zelfs het opofferen van één deel van het lichaam ten bate van het geheel.

4 Een nieuwe route voor complementactivering

Zoals gezegd, om de mogelijkheden van actie van het immuunsysteem in de zin van bescherming te vervullen, is een nieuwe route noodzakelijk. Deze zou betrekking hebben op het hele lichaam en het lichaam als geheel. Er zijn een aantal volledig nieuwe functies die moeten worden aangepakt, bijvoorbeeld cellen redden die een stervenssignaal uitzenden. Er is één stof die precies dat doet, beschermen tegen celdood: dat is melatonine.

In hoofdstuk 1, paragraaf 1.3.2, spraken we over melatonine in de context van bijwerkingen van medicatie en beschreven we het belang van melatonine in de conclusie: *Aan al deze drie elementen samen (slaap, voortplanting, bescherming) is te zien dat melatonine een zeer verfijnde, belangrijke en omvattende rol heeft in het lichaam als geheel. Het reguleert onder andere slaap, het reguleert de voortplanting, houdt de voortplanting in goede gezondheid en beschermt het lichaam fundamenteel op een essentieel niveau voor overleving: bescherming tegen celdood.*

4.1 De reikwijdte van melatonine

Melatonine is erg belangrijk. Het wordt geproduceerd in elk organisme, zelfs in eencellige organismen. Een van zijn belangrijkste taken is beschermen tegen celdood, dit is de reden waarom, zoals we in paragraaf 1.3.2 al zeiden, dit in een eencellig organisme wordt verwacht, omdat met slechts één cel de bescherming tegen celdood van het allergrootste belang zou zijn.

Verschillende, maar niet alle, functies van melatonine waren al in die paragraaf behandeld: slaap, voortplanting en bescherming tegen celdood; de uiteindelijke conclusie (3) binnen die context was:

Melatonine is een fundamenteel hormoon dat het organisme beschermt tegen achteruitgang en overleving mogelijk maakt.

We verwachten daarom dat melatonine een rol speelt in het immuunsysteem, omdat leven en dood de reikwijdte van dit hormoon lijken en ook van het immuunsysteem. Wat is het verband tussen melatonine en het immuunsysteem?

We herhalen een aantal van de bevindingen met betrekking tot melatonine en voegen verdere bevindingen toe om aan te tonen dat het verband houdt met het immuunsysteem en zijn rol bij ernstige ziekten en auto-immuunziekten:

- Melatonine is een endogene regulator van ziektes (Roohbakhsh et al., 2018).
- Melatonine is *een*, of beter gezegd, *het* pijnappelklierhormoon dat onder andere circadiane ritmes reguleert. De synthese en de afscheiding komt voornamelijk uit de pijnappelklier tijdens de nacht, met een piek tussen 02.00 en 04.00 uur (Brzezinski, 1997).
- Melatonineproductie wordt zowel gestimuleerd als geremd door de pijnappelklier. Het vrijkomen ervan in de bloedsomloop wordt gestimuleerd door het begin van de duisternis, gevolgd door een progressieve afname van de bloedspiegels met het begin van de dageraad (Opie et al., 2016).
- Melatonine wordt ook geproduceerd in cellen van het immuunsysteem en in de hersenen (Ramos et al., 2016).
- Melatonine is de krachtigste antioxidant vanwege zijn lipofiele karakter. In deze functie bereikt het alle delen van het lichaam en kan het gemakkelijk de bloed-hersenbarrière passeren (Deniz et al., 2016).
- Melatonine speelt een rol op een zeer belangrijk, diep niveau. Melatonine heeft een regulerend effect op het immuunsysteem van de hersenen (Ohgidani et al., 2016).
- Melatonine kan de overleving van nieuwgeboren neuronen in de volwassen hippocampus moduleren (Ramirez-Rodriguez, 2016).
- Melatonine is een endogene regulator van ziektes (Roohbakhsh et al., 2018).
- De manier waarop melatonine werkt in de verstoring van de slaap, chronodisruptie, is door de klokgenen te repareren (Acuña-Castroviejo et al., 2017).
- Chronodisruptie wordt geassocieerd met veranderingen van het immuunsysteem (Acuña-Castroviejo et al., 2017).
- Melatonine kan een gunstig effect hebben op de slaapkwaliteit (Fernando & Rombauts, 2014).
- Ontregeling van slaap door jetlag en nachtdiensten veroorzaakt een onbalans in de zin van een tekort aan melatonineproductie (Brown et al., 2009; Sack, 2009; Srinivasan et al., 2008; Herxheimer, 2014).
- Melatoninetoediening kan de kwaliteit van de slaap handhaven en helpen om leeftijd-geïnduceerde cognitieve achteruitgang tegen te gaan. De timing van toediening van melatonine blijkt echter belangrijker te zijn dan de dosis (Sack, 2009).

- Melatonine heeft unieke antioxidantkenmerken en een opmerkelijk goedaardig veiligheidsprofiel in studies zowel over dieren als over mensen (Fernando & Rombauts, 2014).
- In het immuunsysteem heeft het een stimulerend effect en een krachtige ontstekingsremmende functie (Terzi et al., 2016).
- Melatonine speelt een belangrijke rol bij de voortplanting. Omdat het immuunsysteem kan vechten tegen het vaderlijk DNA dat niet-eigen materiaal is, is de rol van melatonine bij de voortplanting van groot belang.
- Melatonine oefent een rol uit bij het behouden van een goede folliculaire functie en is dus belangrijk voor de ovulatie- en progesteronproductie (Maganhin et al., 2013).
- Melatonine wordt gebruikt om de voortplanting te bevorderen. Een van de redenen voor het gebruik van melatonine om de voortplanting te bevorderen, is dat het een sterk antioxidantvermogen heeft en oxiderende stress een rol speelt bij onvruchtbaarheid (Shiroma et al., 2016).
- Melatonine wordt overwogen voor de behandeling van onvruchtbaarheid bij mannen (Rad et al., 2013).
- Een laag melatoninegehalte kan een rol spelen bij onvruchtbaarheid (Rad et al., 2015).
- Melatonine zou ook een rol kunnen spelen bij het beschermen van de ovariële transplantaat-activiteit bij transplantatie (Shiroma et al., 2016).
- Beperkt tot patiënten met een lage bevruchtingssnelheid in de eerste cyclus (<60%), nam de vruchtbaarheidsfrequentie sterk toe na behandeling met melatonine (35,1 versus 68,2%). De snelheid van embryo's van goede kwaliteit nam ook toe na behandeling met melatonine (48,0 versus 65,6%) (Nishihara et al., 2014).
- Melatonine verbetert waarschijnlijk ook de eicel- en embryokwaliteit bij vrouwen die ivf (in vitro fertilisatie) of icsi (Intracytoplasmic Sperm Insemination) ondergaan (Batioglu et al., 2012; Kim et al., 2013).
- Melatonine kan een gunstige rol spelen bij PCOS (Polycystic ovarian syndrome) en kan leiden tot volledige folliculaire rijping en ovulatie (Jain et al., 2013)
- Melatonine kan ook de ernst van verschillende cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, diabetes en kanker beperken (Opie et al., 2016).

- Melatonine verhoogde apoptose in zowel tumorcellen meer dan tweemaal, terwijl in EA.hy926-cellen de apoptose slechts met 30% werd verhoogd. Antioxiderende eigenschappen van melatonine waren significant verhoogd in EA.hy926-cellen, terwijl in tumorcellijnen dit effect veel zwakker was (Chovancova et al., 2017).
- Melatonine speelt een rol bij neuroprotectie, stress-depressie, excitotoxiciteit en fibromyalgie, werkt ontstekingsremmend en zorgt voor celregeneratie. Melatonine heeft een oncostatische eigenschap en remt de ontwikkeling van tumoren (Reiter et al., 2008).
- Melatonine lijkt een van de meest veelbelovende middelen te zijn vanwege zijn antioxiderende en neuromodulerende werking ter bescherming tegen hersenletsel in geval van vroeggeboorte. Robuuste preklinische bewijzen en een paar klinische onderzoeken hebben een neuroprotectief voordeel gesuggereerd bij neonatale blootstelling aan melatonine (Colella et al., 2016).
- Melatonine blijkt ook te helpen bij een beroerte en een ontstekingsreactie bij MS, multiple sclerose (Alvarez-Sanchez et al., 2017).
- Melatoninetherapie vermindert het risico op osteoporose en normaliseert botvorming bij multiple sclerose (Ghareghani et al., 2018).
- Experimentele en klinische aspecten van melatonine en klokgenen bij diabetes (Peschke et al., 2015).
- De rol van melatonine bij multiple sclerose, de ziekte van Huntington en cerebrale ischemie (Escribano et al., 2014).

En dit zijn niet alle aspecten waar melatonine een rol bij speelt. De onderzoekstraditie van melatonine is nog erg jong, maar al overweldigend. Atukeren en Uzun (2016) noemen melatonine het *'orkestrerende hormoon'* van het lichaam. Herxheimer (2014) zegt dat de vele nadelige effecten van het toedienen van melatonine in het geval van slaapproblemen nog niet goed zijn onderzocht. Met dergelijke uiteenlopende en belangrijke rollen van melatonine in het lichaam zouden we verwachten dat bij het toedienen van melatonine van buiten het lichaam storingen in de balans van melatonine op veel gebieden zouden kunnen optreden, zonder dat we goed begrijpen wat en waarom.

Van doorslaggevend belang voor zijn rol in het immuunsysteem is dat melatonine wordt geproduceerd in de cellen van het immuunsysteem. De algemene rol van melatonine in het immuunsysteem wordt tevens duidelijk omdat het ook in de cellen van de hersenen wordt geproduceerd (Ramos et al., 2016).

Melatonine heeft ook een regulerend effect op het immuunsysteem van de hersenen (Ohgidani et al., 2016), bijvoorbeeld voor de overleving van pasgeboren neuronen (Ramirez-Rodriguez, 2016).

In zijn strijd tegen indringers is het immuunsysteem gericht op ontstekingen en ook hier speelt melatonine een rol.

Juist vanwege zijn generalistische rol op een diep niveau vermoeden we dat melatonine een beslissende rol speelt in het immuunsysteem en zijn we ernaar op zoek gegaan.

4.2 De melatonine-route

Dit alles vraagt om een melatonine-route van complementactivering in het immuunsysteem, zelfs als de meest prominente en eerste route.

Dit voortschrijdend inzicht verandert de volgorde van de routes in: 1) de *melatonine-route* is de eerste die in actie komt, vanaf het begin en altijd actief tot het einde; 2) de *alternatieve route* is de tweede die in actie komt en zou de tweede route moeten worden genoemd; 3) de *lectine-route* is de derde die in actie komt en zou de derde route kunnen worden genoemd; en 4) de *klassieke route* is de vierde die in actie komt en zou dientengevolge de vierde route genoemd kunnen worden.

Tijd om een nieuw schema van het immuunsysteem te tekenen met vier routes en inclusief de meerdere strategieën die worden beschreven in hoofdstuk 3, paragraaf 3.5, Immuunsysteemstrategieën.

5 De schematische weergave van een breder perspectief op het immuunsysteem

Een breder schema van het immuunsysteem zou de functie van *vechten*, *bescherming* en *uitwisseling* moeten omvatten, het zou *vier routes* moeten bevatten. Bovenal zou het immuunsysteem het ‘expertisecentrum’ moeten zijn over cellen, over wat er met cellen kan gebeuren en wat er met cellen zou moeten gebeuren.

In illustratie 10 zien we het nieuwe uitgebreide schema van het immuunsysteem, van onderop opgebouwd. Voordat het immuunsysteem actie kan ondernemen, moet het onderscheid maken tussen alle soorten cellen, allerlei soorten weefsels. Het zou de eerste taak zijn om te organiseren waar te handelen en waar niet. Deze taak is er vanaf het begin, dus de eerste in de evolutie en met de brede reikwijdte van beslissingen en acties. De start komt daarom van het aangeboren immuunsysteem.

De eerste stap van het aangeboren systeem is om onderscheid te maken tussen cellen en om vertrouwde cellen te herkennen. Deze taak wordt uitgevoerd door de thymus. Het onderscheid zou eerst moeten plaatsvinden tussen eigen en niet-eigen cellen, het herkennen van de eigen cellen en het herkennen van niet-eigen cellen. Op een tweede niveau het onderscheiden van eigen cellen in gezonde eigen cellen en eigen cellen in moeilijke omstandigheden, zoals we in overzicht 2 hebben opgemerkt, de immuunsysteemstrategieën. Op hetzelfde niveau zou onderscheid maken binnen niet-eigen cellen moeten plaatsvinden tussen niet-eigen gunstige cellen, vaderlijke cellen en niet-eigen pathogenen.

De verschillen in onderscheid leiden tot drie groepen die verschillende acties teweegbrengen:

- 1: gezonde eigen cellen, nuttige niet-eigen cellen en niet-eigen cellen van de foetus van de vader: *tag voor veilig, doorlaten*.
- 2: eigen cellen in moeilijke omstandigheden, zoals paraneoplastische acties of cellen rond een gebied van epileptische beschadiging: *onderneem actie om te sparen, te tolereren of te vernietigen*.

- 3: niet-eigen pathogenen: *onderneem actie om te doden, te vernietigen of in quarantaine te plaatsen.*
- 4: niet-eigen pathogenen in combinatie met gezonde eigen cellen: *AD om een pathogeen in balans te brengen* (zie volgend hoofdstuk 6).

In het geval van 1, de eerste groep met goedaardige cellen – eigen en niet-eigen – is de beslissing om geen andere actie te ondernemen dan markeren met een tag voor veilig, tolereren en doorlaten of laten doorgaan. *Dit zou worden ondersteund door de eerste route (melatonine).*

In het geval van 2, de tweede groep met eigen cellen in moeilijke omstandigheden – in de buurt van een gevaarlijke gebeurtenis, in de buurt van een ziekte, andere cellen in gevaar brengen als ze in leven blijven – is de beslissing om actie te ondernemen afhankelijk van wat nodig is, zoals redden, vernietigen of herstellen van het weefsel. *Hier spelen de vier verschillende routes een rol.*

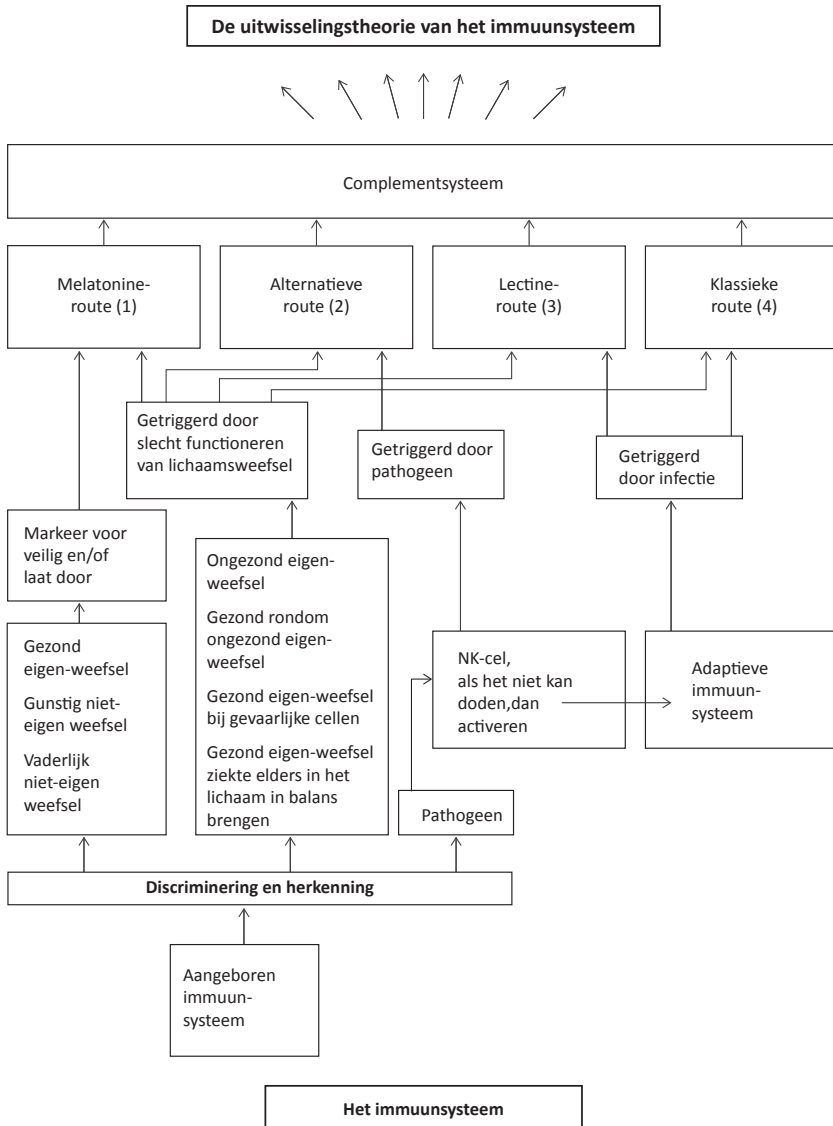
In het geval van 3, de derde groep, de niet-eigen pathogenen, probeert het aangeboren systeem ze te vernietigen met de NK-cellen van het aangeboren systeem via *de tweede route (2, alternatieve route) en als dit niet mogelijk is, dan stuurt het ze door naar het adaptieve systeem voor verdere actie via de derde (3, lectine-) en de vierde (4, klassieke) route.*

In het geval van 4, de vierde groep, de combinatie van niet-eigen pathogenen en gezonde eigen cellen geassocieerd met het pathogeen. *Hier spelen de vier verschillende routes een rol* (zie volgend hoofdstuk 6).

De melatonine-route (1) en de alternatieve route (2) worden geactiveerd door het herkennen van eigen en niet-eigen. De lectine-route (3) en de klassieke route (4) worden geactiveerd door de aanhoudende infectie.

De melatonine-route (1) kan indien nodig ook andere routes activeren of erbij aansluiten. Op deze manier werkt de melatonine-route (1) op het diepste niveau van leven en dood.

Dit wordt weergegeven in schema 5.



Schema 5: Een breder perspectief op het immuunsysteem met de vierde route van complementactivering en de uitwisselingstheorie (Delfos).

De van *uitwisselingstheorie* zou ook een nieuw licht kunnen werpen op auto-immunreacties, en de weg openen naar een denken over *bescherming* in plaats van een *fout*, iets wat al is voorgesteld op basis van onderzoek dat auto-immuunbescherming aantoont.

Sommige acties van de melatonine-route (1) worden auto-immuunziekten genoemd en we noemen ze bij voorkeur auto-immuun*reacties*. Ze maken deel uit van het immuunsysteem dat te maken heeft met gezonde en ongezonde eigen cellen.

6 Auto-immuunreacties

We komen nu bij de auto-immuunziekten, waarvan we eerder al zeiden dat ze auto-immuunreacties zouden kunnen heten.

Twee definities van *auto-immuunziekte*:

[Auto-immuunziekte] ... een ziekte waarbij de pathologie wordt veroorzaakt door een adaptieve immuunrespons op normale componenten van gezond weefsel (Parham, 2016).

Auto-immuunziekte ontstaat wanneer een storing in de mechanismen die bedoeld zijn om de zelftolerantie (tolerantie van het lichaamseigene, voor het zelf) te behouden, ernstig genoeg is om een pathologische aandoening te veroorzaken (Sompayrac, 2016).

In lijn met de terminologie (immunititeit / aangeboren immunititeit / adaptieve immunititeit) wordt de strijd tegen gezond lichaamsweefsel *auto-immunititeit* genoemd. Deze nomenclatuur lijkt niet logisch, aangezien het begrip immunititeit wordt gebruikt als de – positieve – uitkomst van de strijd van het immuunsysteem en het staat voor bescherming tegen een – mogelijke – ziekte en bescherming tegen een nieuwe aanval van de ziekte. In het geval van auto-immunititeit – zoals tot nu toe opgevat – zou de uitkomst een auto-immuunziekte betekenen, omdat door het aanvallen van gezond weefsel er een ziekte ontstaat, wat een omkering zou zijn van de manier waarop we de term immunititeit normaal gebruiken.

Als gevolg van sommige acties van het immuunsysteem wanneer het handelt vanuit auto-immunititeit, zien we delen van het lichaam ‘slecht functioneren’. Daarom lijkt het logisch om deze acties te beschouwen als *ziekten* en ze *auto-immuunziekten* te noemen. De auto-immuunziekte wordt meestal als een fout of een vergissing van het immuunsysteem van het lichaam beschouwd. Het is een fenomeen waarbij gezonde organen en lichaamsweefsels worden aangevallen. Binnen de gedachtegang dat het immuunsysteem de functie heeft om tegen indringers te vechten, lijkt deze verklaring logisch.

In overeenstemming met dit perspectief op het immuunsysteem wordt auto-immunititeit neergezet als een irrationaliteit van het lichaam, soms verklaard door de accidentele productie van antilichamen die toevallig bij gezonde lichaamsweefsels aansluiting vinden en ze daarbij aanvallen. Het idee hierbij is dat er een overweldigende productie is van antilichamen op zoek naar juist dat

ene geschikte dat nodig is om een bepaald pathogeen aan te vallen en dat er onbedoeld antilichamen worden geproduceerd die aansluiten op gezond weefsel en daardoor dat gezonde weefsel aanvallen.

Omdat het denken over het immuunsysteem vooral gericht was op vbps die gedood moesten worden, was het een vreemd idee dat het immuunsysteem de vernietiging van normaal, gezond weefsel zou kunnen veroorzaken. Vernietiging en doden waren geassocieerd met het pathogeen, niet met het gezonde weefsel.

6.1 Auto-immuniteit als een stoornis

We herhalen de eerder genoemde opmerking van Talal: *Een fenomeen als auto-immuniteit biedt in de immunobiologie de mogelijkheid om de normale regulatie van de immuunrespons te bestuderen door onderzoek van één van zijn belangrijkste verstoringen* (Talal, 1980, p. 220). Hij beschouwt zo de auto-immuniteit als een middel om het immuunsysteem te bestuderen wanneer het 'buiten de orde' is. Talal stelt echter ook dat dit perspectief problemen oplevert, omdat het verbazingwekkend is dat er zoveel fouten zouden worden gemaakt: *Het onderscheid tussen eigen en niet-eigen is een essentiële en primaire functie van het immuunsysteem en het is verrassend hoe vaak en hoe gemakkelijk dit onderscheidende herkenningssysteem verstoord wordt*. Talal voelde, en we zijn het met hem eens, dat, met zo'n ingenieus en verfijnd systeem als het immuunsysteem, het idee van zoveel fouten (auto-immuunziekten) niet logisch zou zijn. Talal gaat verder met zijn aarzeling: *Het woord auto-immuniteit wordt gebruikt om immunologische zelfverwonding aan te duiden en is niet bedoeld om een etiologie te impliceren*. En hij vervolgt met te stellen dat het geen eenvoudige immuunreactie is: *Genetische, immunologische en virale factoren spelen allemaal een belangrijke rol in de pathogenese van auto-immuniteit*. Talal geeft een voorbeeld: *Er is veel bewijs dat suggereert dat genen geassocieerd met de belangrijkste histocompatibiliteitslocus bij mensen (HLA) ook belangrijk kunnen zijn bij immuunregulatie en bij de pathogenese van auto-immuniteit. Sommige menselijke auto-immuunziekten zoals chronische actieve hepatitis en chronische thyroïditis komen bijvoorbeeld vaker voor bij patiënten met HLA-B8* (Talal, 1980, p. 220).

In hun inleiding over auto-immuniteit vermelden Pittock en Vincent (2016) dat veel van de aandoeningen die nu worden herkend als auto-immuun,

behandelbaar en omkeerbaar zijn, volgens de lijn die door Talal veertig jaar eerder is geformuleerd. Het werd bijvoorbeeld duidelijk dat neurale antilichamen het gevolg waren van de immunrespons van het lichaam op kanker. Onderzoek toont aan dat een herbenning op auto-immuniteit nodig is.

Een ander aspect van het immuunsysteem is dat het belangrijke geslachtsverschillen laat zien, ook in auto-immuniteit. (Zandman-Goddard, 2006; Nunn, 2009). Ongeveer driekwart van de patiënten met AD's zijn vrouwen en de verhouding is afhankelijk van de ziekte, van 18: 1 in thyroïditis/hypothyreoïdie tot 1: 1 bij psoriasis en 1: 2 bij spondylitis ankylopoetica (Amur et al., 2012). Vrouwen zijn meer 'immunocompetent' dan mannen (Atukeren & Uzun, 2016). Het immuunsysteem van mannen en vrouwen verschilt in belangrijke mate, vooral na de puberteit. In het bijzonder zijn vrouwen over het algemeen meer vatbaar voor auto-immuniteit, maar 'zij ervaren een lager aantal infecties en chronische ontstekingsziekten' (Gubbels, 2015). Er zijn grote verschillen tussen mannen en vrouwen in de prevalentie van auto-immuunziekten. Vrouwen hebben tot tien keer zoveel auto-immuunziekten dan mannen. Aangezien uit onderzoek blijkt dat sekseverschillen belangrijke klinische gevolgen kunnen hebben, zou het interessant zijn om verder te kijken naar de sekseverschillen op dit gebied.

Het *verouderingsproces* wordt ook geassocieerd met veranderingen in de samenstelling en de functie van het immuunsysteem en deze veranderingen kunnen bij mannen versneld optreden in vergelijking met vrouwen. Bovendien blijkt na de menopauze de incidentie van chronische inflammatoire aandoeningen bij vrouwen die waargenomen bij mannen te benaderen of te overtreffen. Tegelijkertijd is de incidentie van auto-immuniteit bij postmenopauzale vrouwen verminderd of gelijk aan de percentages waargenomen bij mannen van vergelijkbare leeftijd. Aanvullende studies naar de invloed van sekse op de pathogenese van chronische en auto-immuunziekten bij ouderen zijn gerechtvaardigd (Gubbels, 2015).

6.2 Van ziekte tot bescherming

Er moet een diepere reden zijn dat het lichaam zichzelf 'aanvalt' dan alleen door een 'fout'. Waarschijnlijk is een fout mogelijk, of is een overgeërfde fout mogelijk, maar het is logisch dat dit niet de enige reden is waarom het lichaam zichzelf aanvalt. Er zijn twee redenen waarom dit niet logisch zou zijn. Ten

eerste is het immuunsysteem zo ingewikkeld, zo ingenieus en zo uitgestrekt dat het werkt als een perfect orkest, dat simpele ‘fouten’ niet zo waarschijnlijk lijken. Ten tweede is de auto-immuunreactie geen zeldzame verschijning maar een vrij veel voorkomende.

Auto-immuunreacties moeten misschien worden gezien als een echt onderdeel van het immuunsysteem in plaats van een fout van het systeem. Als *bescherming* de functie van het immuunsysteem zou zijn, dan zou auto-immuniteit ook een bescherming van het lichaam moeten zijn.

Al heel lang, in feite als een stimulans om dit boek te schrijven, beschouwen we de auto-immuunacties van het immuunsysteem niet als slechts een vergissing, maar mogelijk als doelgerichte en beoogde acties van het systeem. Auto-immuniteit kan dan misschien en soms een *bescherming van het lichaam als geheel betekenen terwijl het een deel van het lichaam aanvalt, of zelfs een wanhopige poging om het lichaam te redden dat wordt aangevallen door een levensbedreigende ziekte.*

Omdat echte bescherming preventie is en de ultieme preventie het voorkomen van overlijden is, wat zeker het lichaam als geheel betreft, zouden auto-immuunreacties kunnen worden gerelateerd aan levensbedreigende ziekten.

Wanneer we het in een breder perspectief plaatsen, zoals bescherming van een specifiek aspect en zelfs van het lichaam als geheel, zouden we kunnen proberen te ontdekken of de aanval in één deel – de auto-immuunreactie – zou kunnen fungeren als tegenwicht voor het slecht functioneren van het lichaam elders. Dit opent perspectief voor het idee dat een auto-immuunreactie niet alleen een ziekte maar mogelijk zelfs een ‘remedie’ zou zijn.

Talal heeft bijvoorbeeld al gezegd dat het niet zo duidelijk is dat auto-immuniteit schadelijk is: *auto-immuniteit kan van voorbijgaande aard en omkeerbaar of persistent en levensbedreigend zijn* (Talal, 1980, blz. 220). Transiënt en omkeerbaar zijn duidt op een mogelijke relatie van de auto-immuunfunctie met een balans elders in het lichaam, die niet meer nodig is of genezen of iets dergelijks.

In het idee van ‘auto-immuun’ werd het feit dat een auto-immuunreactie door een *vreemd antigeen* zou kunnen worden veroorzaakt niet behandeld: *... de vernietiging van normaal weefsel door het immuunsysteem van de gastheer in zijn reactie op een viraal immunogeen wordt beschouwd als een ‘auto-immuun’ verschijnsel, ook al wordt de immuunreactie veroorzaakt door een vreemd antigeen* (Talal, 1980, blz. 220). Misschien moeten we de auto-immuniteitsreactie op een virus heroverwegen, omdat het immuunsysteem geen ultieme strategie

voor een virus heeft. De eenvoudige strategie van het afvuren van antistoffen tegen een virus zou niet aan orde zijn.

Moss (2012) toonde *chronische reacties* van het immuunsysteem op reactieve zuurstofsoorten (ROS) bij veteranen van de Golfoorlog. Het medicijn dat werd gebruikt in de Golfoorlog veroorzaakte ROS, de ROS-gemodificeerde natuurlijke moleculen, en dat veroorzaakte de auto-immuunziekte die we Golfoorlog-ziekten noemen. Vergelijkbare mechanismen kunnen van toepassing zijn op andere auto-immuunziekten.

Een ander element dat niet gemakkelijk in te passen is in het concept van het immuunsysteem als alleen een vechtsysteem, zijn de infectieziekten die neigen naar chroniciteit. De immunoreacties tegen verschillende geneesmiddelen en het proces van veroudering zijn bijvoorbeeld allemaal gerelateerd met een beperkte vorm van auto-immuniteit. De manifestaties van auto-immuniteit verdwijnen na succesvolle uitroeiing van de infectie of stopzetting van het schadelijke medicijn.

Er zijn 2 hoofdcategorieën van omgevingsfactoren die betrokken zijn bij auto-immuniteit: geneesmiddelen en infectieuze agentia. Veel geneesmiddelen zijn in staat om auto-antilichamen in grote segmenten van de normale populatie te induceren. Deze auto-antilichamen reageren vaak tegen nucleaire of erythrocyt-antigenen. Door geneesmiddelen geïnduceerde auto-immuniteit is vaak asymptomatisch en is meestal reversibel. Symptomen verdwijnen over het algemeen snel na stopzetting van het gewraakte middel, hoewel serologische afwijkingen kunnen aanhouden (Talal, 1980, p. 224).

Deze auto-immunreactie lijkt geen vergissing, maar wordt opgewekt door een element van buiten het lichaam. Dit zou eerder duiden op een proces van bescherming bij het in balans brengen van het lichaam in het geval van een probleem.

Dat het idee van een auto-immuunziekte te beperkt is, wordt ook duidelijk uit het feit dat er *veel voorbeelden van auto-immuniteit zonder auto-immuunziekte* zijn (Talal, 1980, blz. 224).

Toen we de melatonine-route presenteerden, toonden we aan dat het immuunsysteem kon werken tegen eigen weefsel. We bedachten daarom dat om een breder en dieper inzicht te stimuleren van het immuunsysteem het beter zou zijn om die acties van het immuunsysteem de auto-immunreacties te noemen.

Het lichaam biedt een ingenieus voorbeeld van het aanvallen van gezond weefsel om het geheel te redden met een auto-immunreactie in geval van een

beschadiging of ander letsel aan het czs. Vanuit de kern van een beschadiging kan een cel-degeneratieve verspreiding optreden. Om dit te voorkomen, wordt een auto-immunreactie ingezet die gezonde cellen rond het gebied van het insult doodt, waardoor het gebied met de beschadiging zich niet kan uitbreiden, zonder een auto-immuunziekte te veroorzaken (Moalem et al., 1999; Yoles et al., 2001). Moalem en collega's waren de eersten die spraken van *beschermende auto-immuniteit* en Nevo en collega's noemen deze beschermende auto-immuniteit (Nevo et al., 2003). Zoals Nevo en collega's zeggen: *Tolerantie van het eigene/het zelf is dus geen gebrek aan respons op het eigene/het zelf, maar het vermogen om een actieve afweerreactie op het (lichaams)eigene te tolereren zonder een auto-immuunziekte te ontwikkelen*. Ze geven aan dat wanneer de blessure zich verspreidt, dit betekent dat de intensiteit van de immunrespons zwakker is dan vereist. In 2004 werd een wiskundig model bedacht door Nevo en collega's (Nevo et al., 2004) waarin zij postuleerden dat er drie situaties waren in de strijd van auto-immuniteit tegen slecht functioneren van het lichaam (*auto-immuunsituaties*):

- 1: *Auto-immuniteit ageert en wint.*
- 2: *Auto-immuniteit kan niet concurreren met het aanhoudende verlies.*
- 3: *Auto-immuniteit veroorzaakt het verlies van weefsel.*

We denken dat er een vierde en een vijfde *auto-immuunsituatie* kan zijn:

- 4: *Auto-immuniteit is constant bezig balans te brengen in een specifiek disfunctioneren elders in het lichaam.*
5. *Auto-immuniteit moet een zodanig sterk en aanhoudend gevecht leveren dat de ziekteverschijnselen van de auto-immuniteit op de voorgrond komen te staan.*

In 2004 spraken Schwartz en Kipnis, elf jaar voor de ontdekking dat de hersenen verbonden zijn met het immuunsysteem, over de beschermende capaciteit van het immuunsysteem (Schwartz & Kipnis, 2004; 2005). Schwartz en collega's spraken al over een functie van 'beschermende auto-immuniteit' voor de czs-immunosurveillance door immuuncellen die in de hersenen circuleren. Schwartz heeft continu benadrukt dat auto-immuniteit een beschermende rol heeft bij czs-verwondingen en pathologische aandoeningen en een preventieve rol zou kunnen spelen (Schwartz & Ziv, 2008; Schwartz & Schechter, 2010; Schwartz & Ziv, 2014; Schwartz & Raposo, 2014).

6.3 Paraneoplastische syndromen

Soms groeien neoplasma's die goedaardig kunnen zijn of kanker kunnen zijn of worden. In geval van kanker gaat een auto-immuunreactie vaak gepaard met de kanker, de *paraneoplastische auto-immuunziekten* of *paraneoplastische syndromen* (PNS) genoemd. Ze worden beschouwd als een bijwerking van de schadelijke kankertumorformaties in het lichaam. Ergens is er een verband tussen de kanker en het paraneoplastisch syndroom. In plaats van te denken dat de kanker auto-immuunziekten meeneemt, zou het interessant zijn om uit te zoeken of deze auto-immuunreacties een poging van het lichaam zouden kunnen zijn om de kanker in balans te brengen. Het zou logisch zijn dat het een rol speelt in het geval van kanker, omdat het vaak voorkomt wanneer kanker zich manifesteert.

Het PNS is een gevolg van de verre effecten van tumoren op verschillende orgaansystemen, soms zelfs nog voordat de tumor zichtbaar is (Zaborowski et al., 2014; Höftberger, 2015). Niet alleen de pathogenese is anders, ook het PNS is ernstiger en vertoont vaak een breder scala aan klinische symptomen (Maverakis et al., 2012). Een groot aantal kankerpatiënten toont actie van het czs (Höftberger et al., 2015). Het eerste verslag van een PNS is toegeschreven aan een Franse arts, M. Auché, die de actie van perifere zenuwstelsel bij kankerpatiënten in 1890 beschreef (Auché, 1890).

PNS komt vaak voor in combinatie met specifieke kankers. Paraneoplastische cerebellaire degeneratie is bijvoorbeeld een syndroom dat voornamelijk voorkomt bij patiënten met kanker van de eierstok, baarmoeder of adnexa; borstkanker; kleincellig carcinoom van de longen; of Hodgkin-lymfoom (Zaborowski et al., 2014; Graus et al., 2014).

Deze gebeurtenissen (tumoren en PNS) zouden beschouwd kunnen worden als een interactie tussen tumor en PNS, waarbij de PNS de rol heeft het lichaam als geheel in balans te houden. We hebben meer onderzoek naar de verbanden en meer inzicht in de rol van auto-immuniteit nodig om dit idee te ontwikkelen. Dit verband tussen kanker en PNS zou kunnen zijn wat we eerder noemden: 4: *Auto-immuniteit compenseert constant de voortdurende storing van het lichaam.* Maar ook: 5: *Auto-immuniteit moet een zodanig sterk en aanhoudend gevecht leveren dat de ziekteverschijnselen van de auto-immuniteit op de voorgrond komen te staan.* Wanneer een tumor uiteindelijk aan het licht komt, kan dit zijn wat eerder werd genoemd: 2 *Auto-immuniteit kan niet concurreren met het aanhoudende verlies.*

Een voorbeeld om 5 te illustreren:

⊠ *Een veertiger toont extreme concentratieproblemen en vergeetachtigheid. Psychologische behandeling heeft geen succes. Nader beschouwd had de man tweeënhalf jaar voordat hij extreme concentratieproblemen vertoonde, prostaatproblemen en vertoonde hij hogere PSA-waarden. De 'psychologische' problemen werden erger, maar de PSA-waarden verdwenen. Vervolgens werd twee jaar later de diagnose 'auto-immune dementie' voorgesteld. Omdat er op dat moment nog geen bewijs was van een lymfatisch systeem in de hersenen, was deze diagnose niet geldig en werd het 'atypische alzheimer' genoemd. De prostaatproblemen waren afwezig, maar de 'atypische alzheimer' ging zeer ernstig verder, en de man leed enorm onder de 'auto-immune dementie'. ⊠*

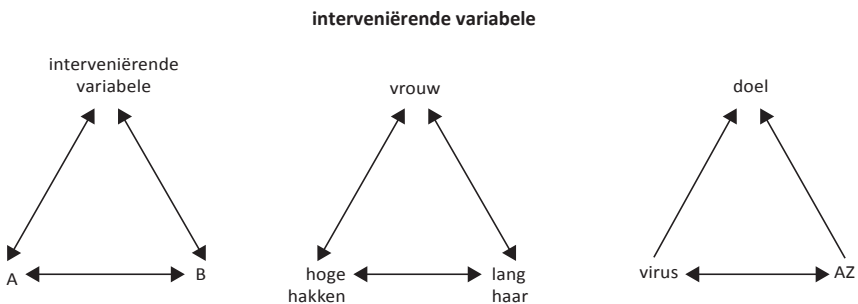
6.4 Het virus en de auto-immunreactie

Het antigeen dat absoluut problemen veroorzaakt voor het immuunsysteem, is het *virus*. Zoals we al zeiden, sprekend over de *uitwisselingstheorie*, lijkt het virus er niet op uit om gebruik te maken van de bronnen van het menselijk lichaam, maar om het lichaam te vernietigen. De zeer verfijnde weg naar vernietiging is misleiding van het immuunsysteem. In paragraaf 3.3 hebben we gesproken over de sialzuursuikers die op een zodanige manier werken dat het immuunsysteem kan worden misleid door – onterecht – e en cel als goed te beoordelen terwijl het een kankercel is. Het sialzuur zou een van de middelen kunnen zijn bij het misleiden van het immuunsysteem. We zouden dan een verband verwachten tussen sialzuur en virussen, wat inderdaad het geval is (Mahajan & Pillai, 2016).

Als het doel van het virus is om het lichaam te vernietigen, is de vraag die onmiddellijk aandacht vraagt, of virussen gerelateerd zijn aan auto-immuunziekten. En inderdaad zijn ze dat. Onderzoek toont geen direct causaal verband aan tussen het virus en de auto-immunreacties, maar een correlatie is geen zeldzaam geval. We zeiden reeds dat het immuunsysteem min of meer machteloos staat tegenover virussen, en geen antilichamen kan afvuren, dus geen rechtstreeks verband. En interessanter, de belangrijke verwoestende virussen worden vaak in verband gebracht met *systemische auto-immuunziekten* (SAD – Systemic Autoimmune Diseases). Anders geformuleerd: wanneer virussen een

systemische invloed hebben, lijkt de auto-immuniteit vaak ook te reageren met *systemische* auto-immuunziekten. Zoals gezegd, het is niet altijd duidelijk of er een oorzakelijk verband is, maar vaak is het duidelijk dat het door het virus wordt getriggerd. Het is ook onduidelijk of de behandeling van het virus – bijvoorbeeld *zeer actieve antiretrovirale therapie* (HAART – Highly Active AntiRetroviral Therapy) in geval van HIV – een rol speelt. Maar er zijn ook aanwijzingen dat een auto-immunreactie voorafging aan de virusinfectie (Iordache et al., 2014).

Hoe kan het worden geactiveerd? We hebben een statistisch element nodig om dit uit te leggen, de tussenliggende variabele, zie figuur 1.



Figuur 1: Links: de intervenierende variabele; in het midden: een vergezochte interpretatie van een relatie tussen A en B met de verklarende intervenierende variabele; rechts tussen A en B is het doel de intervenierende variabele voor de relatie tussen virus en AZ.

Uit figuur 1 wordt duidelijk dat wanneer er een relatie (A-B) is, men verder moet kijken naar het diepere causale verband. Een derde factor, de intervenierende variabele, kan mogelijk een verklarende factor zijn. Het virus heeft zijn doelwit. In het systemische virus is het doelwit *multifocaal* en kan het veranderen wanneer een gebied niet succesvol is geweest, of wanneer de behandeling en zelfs betere auto-immunreacties de schade door het virus hebben gestopt. De auto-immunreactie werkt op het doelwit van het virus. Dat is waarom het zo'n verwoestende strijd is wanneer het virus zijn doelwit verandert en de auto-immunreactie dat ook moet doen.

In overzicht 3 laten we enkele bewijzen zien van de aanwezigheid van ΔD in het geval van een virus. We organiseren het bewijs per virus: HIV, EBV, CMV, HV.

Virus	Auto-immuunreacties
Human Immunodeficiency Virus HIV	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis; Immune cytopenias; Rheumatic diseases; Lupus; Sarcoidosis; Thyroid disease; Hepatic disease; Antiphospholipid syndrome (Iordache et al., 2014). • Autoimmune arthritis (Yang et al., 2015). • ITP-Immune Thrombocytopaenic Purpura (systemic autoimmune) (Rinaldi et al., 2014).
Epstein-Barr virus EBV	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic Lupus Erythematosus (SLE); Rheumatoid Arthritis (RA); and Sjögren's Syndrome (SS). (Holck Draborg et al., 2013; Harley et al., 2018). • Systemic Lupus Erythematosus (Rasmussen et al., 2015). • ITP-Immune Thrombocytopaenic Purpura (systemic autoimmune) (Rinaldi et al., 2014). • Autoimmune thyroid diseases, inclusief Graves' and Hashimoto's thyroiditis (Janekova et al., 2015). • Mogelijk Multiple Sclerosis (MS) (Pakspoor et al., 2013; Harley et al., 2018).
Cytomegalo virus CMV	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (Rasmussen et al., 2015). • Systemic Autoimmune Diseases (SAD); Systemic Sclerosis (SSc); Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (Janahi et al., 2018). • ITP-Immune Thrombocytopaenic Purpura (systemic autoimmune) (Rinaldi et al., 2014).
Herpes virus HV	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune encephalopathy/anti-NMDAR encephalitis (Venkatesan & Benavides, 2015). • Mogelijk zouden Rasmussen's Encephalitis (RE) en Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIREs) gedianosticeerd kunnen worden als AD's (Venkatesan & Benavides, 2015). • Dementia (Chen et al., 2018).

Overzicht 3: *Virussen en auto-immuunreacties.*

Afgezien van de auto-immuunreactie op een virus, is er al heel lang het debat over de auto-immuunreactie op vaccinatie. Het artikel van Wakefield (1998) in *Nature*, waar hij een oorzakelijk verband liet zien tussen autisme en vaccinatie, staat al geruime tijd ter discussie en zijn artikel is teruggetrokken uit *Nature*. Het debat gaat echter verder en niet alleen met de bevindingen van Wakefield. Het probleem hier is ethisch, methodologisch en theoretisch van aard.

1. *Ethisch*: het onderzoek naar vaccinatie staat vaak onder druk van de farmaceutische industrie, en research zou absoluut zonder belangenconflict moeten zijn.
2. *Het onderzoek*: om de hypothese van Wakefield te onderzoeken werd een cohortonderzoek uitgevoerd naar prevalentie. Dit komt vanuit het idee dat er een duidelijke causale relatie zou zijn tussen A en B, in dit geval tussen de vaccinatie en autisme. Als we naar figuur 1 kijken, zouden we het methodologisch beter kunnen doen met *incidentie*- in plaats van met *prevalentie*onderzoek. Het incidentieonderzoek zou het resultaat opleveren dat het soms gebeurt, maar niet altijd, en niet in een hoge frequentie. Als we kijken naar *variantieanalyse* in plaats van *statistische significantie*, zouden we interveniërende variabelen kunnen ontdekken.
3. *Het theoretische probleem*: de kwestie van autisme. Wat bewezen was, is dat er na vaccinatie een AD plaatsvond: *collitis ulcerosa*. Deze AD zou een auto-immune reactie van de vaccinatie kunnen zijn bij sommige kinderen. Maar *collitis ulcerosa* kan een behoorlijk belastende aandoening zijn en kinderen kunnen daar erg ziek van zijn. Wanneer mensen erg ziek zijn, raken ze teruggetrokken in zichzelf en zijn ze meer bezig met overleven dan met socialiseren. Wat er dan gebeurt, is 'autistisch gedrag', niet autisme. In de nieuwe theorie over *autisme* wordt dit deel van het gedrag ABIM genoemd, *Autistic Behaviour Induced by a Medical condition* (Delfos, 2017). Autism is gebaseerd op een genetisch patroon en we kunnen niet verwachten dat een vaccinatie een genetisch patroon verandert, maar die kan AD's zoals *collitis ulcerosa* teweegbrengen en een kind zich ziek doen voelen.

Het debat over een auto-immunreactie/-ziekte na vaccinatie gaat door. Het zou verstandig zijn om het serieus te nemen, en ook voor de factoren die zouden kunnen leiden tot een zeer responsief immuunsysteem, zelfs als het geen hoge frequentie is, vereist het verder onderzoek. De medische wetenschap heeft nooit geweigerd zich te concentreren op een probleem met een lage frequentie.

Als sialzuur een met virussen geassocieerde agens zou zijn, zouden we ook hier een verband met auto-immunziekten verwachten, en opnieuw is dit verband correct (Stencel-Baerenwald et al., 2014).

Natuurlijk zijn er meer verbanden tussen gebeurtenissen in het lichaam. Een daarvan is de puzzel van het Epstein-Barr virus (EBV) dat auto-immunreacties veroorzaakt en wordt geassocieerd met genexpressie (Harley et al., 2018). Dit zullen we in het volgende hoofdstuk bespreken wanneer we het geval van anorexia nervosa onderzoeken.

7 Anorexia als een geval van een algemene en een specifieke auto-immunreactie¹

In dit hoofdstuk willen we een theoretische casus, *anorexia nervosa* (AN), presenteren om het idee van paragraaf 6.2, auto-immuunsituaties, te onderzoeken: 4: *Auto-immuniteit is constant bezig balans te brengen in het disfunctioneren elders in het lichaam*. Dit idee heeft ons er uiteindelijk toe aangezet het immuunsysteem en auto-immuniteit te onderzoeken, resulterend in dit boek over het immuunsysteem. Bijvoorbeeld bij kanker, karakteriseert anorexia vaak de klinische reis van patiënten met kanker en beïnvloedt het de morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven van patiënten (Laviano, 2008).

Anorexia als zodanig (caloriereductie, CR) wordt beschouwd als een van de algemene symptomen die samenhangen met ziekte, zoals bijvoorbeeld koorts of vermoeidheid. Deze worden beschouwd als adaptieve reacties om overleving te bevorderen.

Niet alleen immuun, maar ook auto-immuun (McCusker & Kelley, 2013). Er zijn aanwijzingen dat AN een auto-immuun- of een disimmuunziekte is en geassocieerd is met immuunactiviteit (Gorwood et al., 2016; Fetissov et al., 2002, 2017; Fetissov & Déchelotte, 2008).

Anorexia is dus een *algemeen symptoom* van (auto-)immunreacties en *specifiek* als een auto-immuunziekte. Dit is de reden waarom we het geval van anorexia nervosa (AN) onderzoeken en ons concentreren op de relatie tussen ghreline en eetstoornissen.

7.1 De etiologie van eetstoornissen

Anorexia nervosa is een eetstoornis, en onderwerp van gesprek in het debat van 'natuur versus opvoeding' (aangeboren versus aangeleerd) al zolang het bestaat. Er is waarschijnlijk een intense interactie met de omgeving en het wordt gezien als een multifactoriële aandoening (Gorwood et al., 2016), en er

¹ Dit hoofdstuk werd geschreven in samenwerking met Fiemke Griffioen-Both.

zijn aanwijzingen dat het een aandoening is die in aanleg gegeven is. De etiologie van eetstoornissen (anorexia nervosa, boulimia nervosa en obesitas) is in belangrijke mate nog steeds een medisch mysterie. Hoewel AN is geclassificeerd als een psychiatrische aandoening, onderstrepen klinische observaties – namelijk dat het om meervoudig orgaandisfunctioneren gaat, naast de belangrijkste gedrags- en psychiatrische symptomen – de behoefte aan een integrale pathofysiologische benadering (Gorwood et al., 2016). Verklaringen die alleen op een psychologische of psychiatrische basis zijn gebaseerd, zijn niet langer alleen geldig. De multifactoriële etiologie van AN omvat psychologische, familiale, omgevings-, maatschappelijke, genetische en andere biologische factoren (Sokol et al., 2009; Attia, 2010; Scherag et al., 2010; Gorwood et al., 2016). Er zijn verschillende medische markers ontdekt met betrekking tot AN, zoals genen (bijvoorbeeld het AgRP-gen, Vink et al., 2001) en hormonale omgeving (Day et al., 2009) en disimmunititeit (Gorwood et al., 2016) en ghreline-gerelateerde immuunproblemen (Fetissov et al., 2017). Het zoeken naar de exacte genetische samenhang loopt nog steeds.

Day, Ternouth en Collier (2009) stellen dat eetstoornissen moeten worden beschouwd als één groep aandoeningen, waaronder obesitas, die genetische overeenkomsten delen zoals het BDNF-gen (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor, ‘van de hersenen afgeleide neurotrofische factor’), waarin het valine-allel van het VAL66MET-aminozuur polymorfisme predisponeert tot obesitas, terwijl het methionine-allel predisponeert tot eetstoornissen.

Omdat AN lange tijd niet als een medische aandoening werd beschouwd, maar als een psychiatrische aandoening met medische gevolgen, ging het onderzoek vooral over de medische gevolgen van eetstoornissen, zoals hartfalen of nierfalen. De fysieke startfactoren bij eetstoornissen worden de focus van de aandacht. Dit is belangrijk omdat eetstoornissen ernstige gevolgen kunnen hebben. Vooral de sterfte in het geval van AN is erg hoog (Birmingham et al., 2005; Signorini et al., 2007), hoger dan bij elke andere psychiatrische aandoening (Sullivan, 1995; Vitiello & Lederhendler, 2000). Opvallend is echter dat deze sterfte niet zozeer wordt veroorzaakt door fysieke gevolgen van AN, maar meestal door zelfmoord (Papadopoulos et al., 2009). Bovendien hebben eetstoornissen de neiging om chronisch te worden (Steinhausen, 2009). Een van de biologische factoren waarvan ontdekt is dat ze een rol spelen bij eetstoornissen, is het hormoon ghreline).

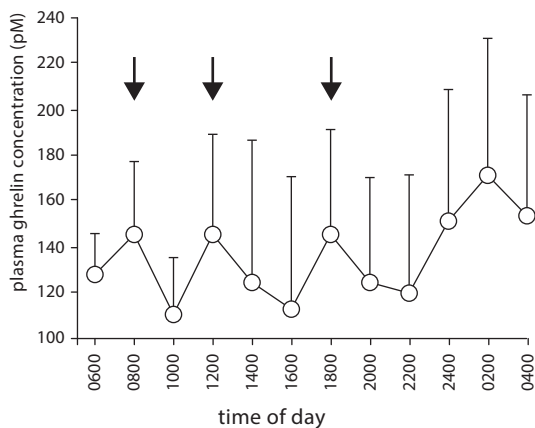
7.2 Het eetlusthormoon ghreline

Het hormoon ghreline werd ontdekt in 1999 (Kojima et al., 1999). Ghreline is een hormoon dat vrijkomt in het maag-darmkanaal (Ariyasu et al., 2001). Het is een peptide van 28 aminozuren en stimuleert onder andere de afgifte van het groeihormoon en insuline (Dezaki et al., 2004). Twee belangrijke vormen van ghreline worden gevonden in bloed en weefsel: n-octanoyl gemodificeerd (actieve vorm) en desacyl ghreline (inactieve vorm) (Kojima et al., 2005). De inactieve desacyl-vorm kan de bloed-hersenbarrière passeren Ghreline wordt voornamelijk geproduceerd in de maag en in kleinere hoeveelheden in de pancreas, de dikke darm, de nieren, de hypofyse en de hypothalamus (Kojima et al., 2005). Ghreline wordt voornamelijk gesynthetiseerd in de maag en de darm (Bresciani et al., 2008), maar ook in de speekselklieren (Rauh et al., 2005; Ghelardoni et al., 2006). Ghreline is ook ontdekt in moedermelk, speeksel en urine (Aydin et al., 2006; Ilcol & Hizli, 2007; Groschl et al., 2005; Aydin et al., 2005).

Ghreline-niveau is negatief gecorreleerd aan BMI (Shiyya et al., 2002; Troisi et al., 2005; Cordona, 2017), dat wil zeggen, hoe hoger de BMI, des te lager het ghreline-niveau en omgekeerd. De BMI is een index van het lichaamsgewicht. Deze wordt berekend met de formule van gewicht gedeeld door lengte vermenigvuldigd met zichzelf: kg/m^2 . De BMI kan een maatstaf zijn voor de gezondheid van het gewicht: normaal/ondergewicht/overgewicht.

Ghreline wordt geacht de voedselinname bij mensen te stimuleren (Wren et al., 2001). Het piekt voor een maaltijd, neemt dan kort na het begin van een maaltijd af en neemt weer toe tot een piek (Cummings et al., 2001).

Ghreline wordt geassocieerd met maaltijden, hoewel het niveau van plas-maghreline niet overeenkomt met de omvang van de maaltijd (Callahan et al., 2004). Zijn functie is meer algemeen het ondersteunen van het metabolisme in zijn eetlust en voedselinname. Ghreline is meer dan een eetlusthormoon, wat we kunnen afleiden uit het feit dat het hoogste niveau van ghreline wordt gemeten in de vroege ochtend (02.00 uur, zie figuur 2) wanneer er normaal gesproken geen voedselinname is geweest en er binnenkort ook geen voedselinname komt (Shiyya et al., 2002; Cummings et al., 2001).



Figuur 2: Een 24-uurs plasmaghreline-profiel van normale personen. Pijlen geven maaltijden aan (Shiyya et al., 2002).

De ghreline-piek die in de vroege ochtend werd waargenomen, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door slaapperelateerde processen, omdat deelnemers die niet mochten slapen, in de vroege nacht een afgestompte ghreline-piek vertoonden in vergelijking met deelnemers die wel mochten slapen (Dzaja et al., 2004). Weikel et al. (2003) vonden ook een verband tussen slaap en ghreline: toediening van ghreline tijdens de slaap resulteerde in een toename van langzame golf-slaap en een afname van de REM-slaap. Ze concluderen dat ghreline een slaapbevorderende factor is. Een ander verband is het hormoon melatonine, dat een belangrijke rol speelt bij het reguleren van de slaap en ook een piekproductie vertoont van 02.00 a.m. tot 04.00 a.m. (Brzezinski, 1997).

Ghreline is een van de vele factoren die betrokken zijn bij het controleren van de eetlust. Andere zijn leptine, insuline, cholecystokinine, pancreas-polypeptide, peptide YY, glucagon-achtig peptide 1 en oxyntomoduline (Murphy & Bloom, 2004). Deze hormonen stimuleren of remmen verschillende gebieden binnen de hypothalamus (Cowley et al., 1999). De hypothalamus speelt een belangrijke rol in het metabolisme van glucose (Swaab, 2003).

7.3 Ghreline-niveaus bij eetstoornissen

Om de relatie tussen eetlust en eetstoornissen te begrijpen, werd onderzoek uitgevoerd dat zich concentreerde op ghreline-niveaus betrokken bij eetlust en

verzadiging. Meer specifiek, onderzoek naar het niveau van ghreline in de loop van de tijd na vaste of vloeibare maaltijden of intraveneuze glucosetoediening. Artikelen waarin het basisniveau van ghreline werd gemeten, maar niet de respons van ghreline op de voedselinname, werden niet gebruikt. Ook waren onderzoeken naar (hormonale) respons op ghreline-toediening niet bruikbaar voor het onderzoek dat ik dit hoofdstuk beschreven wordt. Bovendien konden veel artikelen over (het meten van het niveau van) ghreline in het algemeen zonder het te koppelen aan eetstoornissen niet worden gebruikt voor dit ghreline-patroononderzoek bij eetstoornissen.

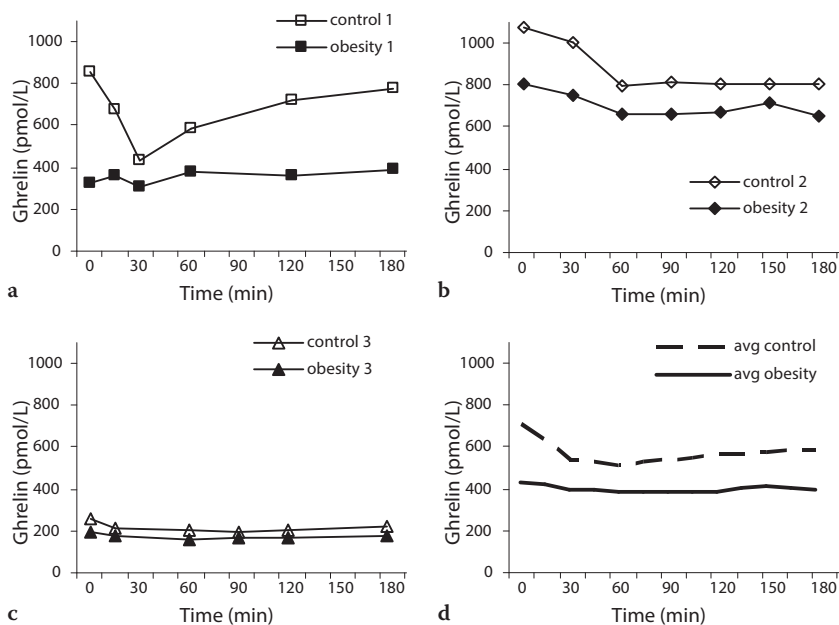
7.3.1 Ghreline-patroon na testmaaltijd of intraveneuze glucose

De plasmaghreline-niveaus verschillen aanzienlijk tussen de verschillende onderzoeken. Hiervoor kunnen verschillende redenen zijn. Ten eerste hebben de verschillende onderzoeken verschillende meetmomenten gedurende de dag en is het ghreline-niveau afhankelijk van het tijdstip van de dag en de samenstelling van het voedsel dat vóór de meting wordt gegeten. Ten tweede zijn de deelnemers in de controlegroepen niet allemaal vergelijkbaar, zo selecteerden Stock en collega's (Stock et al., 2005) bijvoorbeeld een groep adolescenten, terwijl de anderen volwassen deelnemers selecteerden. Ten derde was het in het geval van AN niet altijd duidelijk of patiënten die deelnamen aan het onderzoek, sondevoeding kregen als een reguliere behandeling of regelmatig maaltijden kregen, en dat in alle onderzoeken de verschillende typen AN niet werden vermeld: restrictief versus purgeren.

7.3.2 Obesitas

Ghreline-niveaus verschillen bij obese personen in vergelijking met niet-obese personen met een normaal gewicht. Ghreline-concentraten zijn 27% lager bij vrouwen met obesitas in vergelijking met personen met een normaal gewicht (Tschop et al., 2001; English et al., 2002). Maaltijden hebben geen significant effect op ghreline-spiegels bij obese vrouwen in vergelijking met gezonde deelnemers (English et al., 2002). Gewichtsverlies bij obese vrouwen verhoogt echter het ghreline-gehalte (Hansen et al., 2002).

Figuren 3a-c tonen de plasmaghreline-niveaus van controle- en obese deelnemers uit drie verschillende onderzoeken (figuur 3a: English et al., 2002; figuur 3b: Le Roux et al., 2005; figuur 3c: Stock et al., 2005). De aaneengesloten en de gestreepte lijnen in de vierde grafiek (figuur 3d) tonen de gemiddelde ghreline-niveaus voor de twee groepen: obesitas versus controle.



Figuur 3 a-d: Ghreline-niveaus bij patiënten met obesitas en bij de controlegroep, niet-obesitas. Bronnen: 3a: controle en obesitas, onderzoek 1 (English et al, 2002), 3b: controle en obesitas, onderzoek 2 (Le Roux et al, 2005), 3c: controle en obesitas, onderzoek 3 (Stock et al., 2005). In figuur 3d wordt het gemiddelde van de drie onderzoeken getoond.

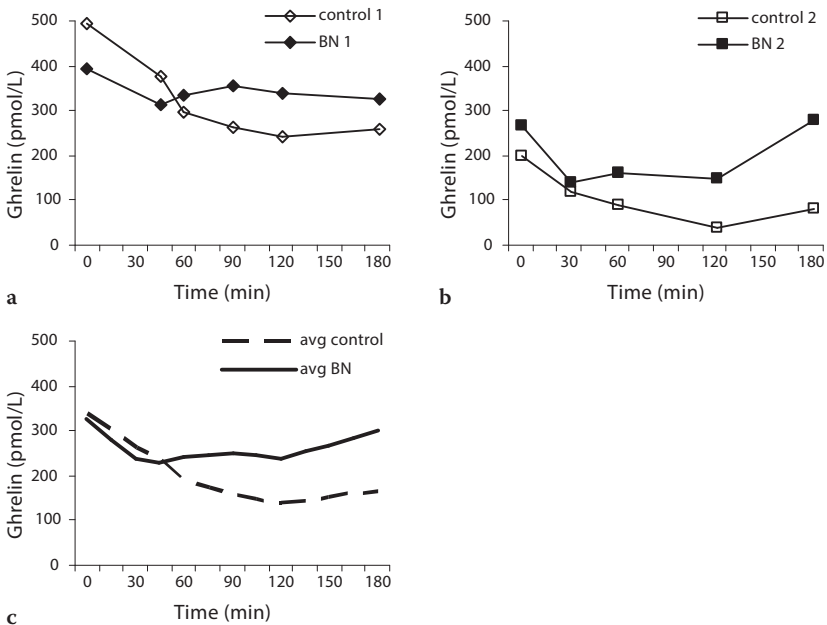
De onderzoeken die we hebben bekeken, vertonen allemaal hetzelfde patroon: bij obese deelnemers is het ghreline-niveau lager in vergelijking met de controlegroep. Ook is de absolute daling van het ghreline-niveau kort na het begin van de maaltijd significant minder bij obese deelnemers dan in de controlegroep (zie figuur 3 a-c) (Stock et al., 2005; Le Roux et al., 2005; English et al., 2002). Dezelfde drie studies hebben ook laten zien dat de basisniveaus ghreline in de obese groepen continu lager zijn dan in de controlegroepen en nooit het basisniveau van de controlegroepen bereiken. Dit lagere niveau van ghreline in het algemeen bij obese mensen is bevestigd in later onderzoek (Cordona, 2017).

7.3.3 *Boulimia nervosa*

Bij *boulimia nervosa* (BN) zijn zowel verhoogde (Fassino et al., 2005; Tanaka et al., 2002) als normale (Troisi et al., 2005; Monteleone et al., 2005) ghreline-niveaus gevonden in vergelijking met gezonde mensen. Deze vier onderzoeken hebben alle de ghreline-niveaus gemeten in de ochtend nadat de deelnemers

's nachts gevast hadden, en zijn als zodanig niet representatief voor het ghreline-niveau gemeten over een langere tijdsperiode en na een maaltijd die relevant is voor deze specifieke studie. De studies die het ghreline-niveau over een langere tijdsperiode hebben gemeten, zijn het erover eens dat het patroon bij BN en bij gezonde personen verschillend is (Monteleone et al., 2003; Kojima et al., 2005; zie 7.3.1 *Ghreline-patroon na testmaaltijd of intraveneuze glucose*). Er is een normale respons van andere hormonen (groeihormoon onder andere) op ghreline wanneer het intraveneus wordt toegediend (Fassino et al., 2005). Fassino en collega's concluderen dat de verhoogde ghreline-niveaus een rol kunnen spelen in het specifieke eetgedrag.

Onderzoekers zijn het niet eens over de relatie tussen ghreline en de ernst en frequentie van binge-purgeergedrag. Zowel positieve (Tanaka et al., 2003) als negatieve (Troisi et al., 2005) en géén correlaties (Monteleone et al., 2005) zijn gevonden in verschillende studies over de relatie tussen de ernst van het binge-purgeergedrag en ghreline.



Figuur 4 a-c: *Plasmaghreline-niveaus in pmol/l van controle- en boulimische deelnemers. Bronnen: 4a: controle en BN, onderzoek 1 (Monteleone et al., 2003), 4b: controle en BN, onderzoek 2 (Kojima et al., 2005). Het gemiddelde voor de twee onderzoeken wordt in figuur 4c getoond.*

Beide onderzoeken met BN-groepen laten over een langere tijdsperiode een vergelijkbaar ghreline-patroon zien met betrekking tot de daling van het ghreline-niveau na een maaltijd, zie figuur 4 a-b. Na de testmaaltijd vertoonden de deelnemers met BN een significant kleinere daling van het ghreline-niveau dan de deelnemers in de controlegroep. Het plasmaghreline-basisniveau van de BN-groep (Kojima et al., 2005) is iets hoger dan dat van de controlegroep ($p = 0,04$). De tweede studie (Monteleone et al., 2003) vond geen significant verschil in ghreline-basisniveaus (zie figuur 4 a-b). De aaneengesloten en de gestreepte lijnen in de derde grafiek (4c) tonen de gemiddelde ghreline-niveaus voor de twee groepen: BN versus controle.

Twee studies die enigszins tegenstrijdig zijn, zijn niet voldoende voor een solide conclusie, maar interessant is dat de grafieken in beide studies een verandering laten zien, een soort breekpunt dat te maken lijkt te hebben met het veranderende eetgedrag: voedsel binnenkrijgen en voedsel purgeren. Beide onderzoeken laten hoge ghreline zien als het purgeren aan de orde is, niet het ghreline-patroon van obese maar dat van AN volgend, zoals we zullen zien.

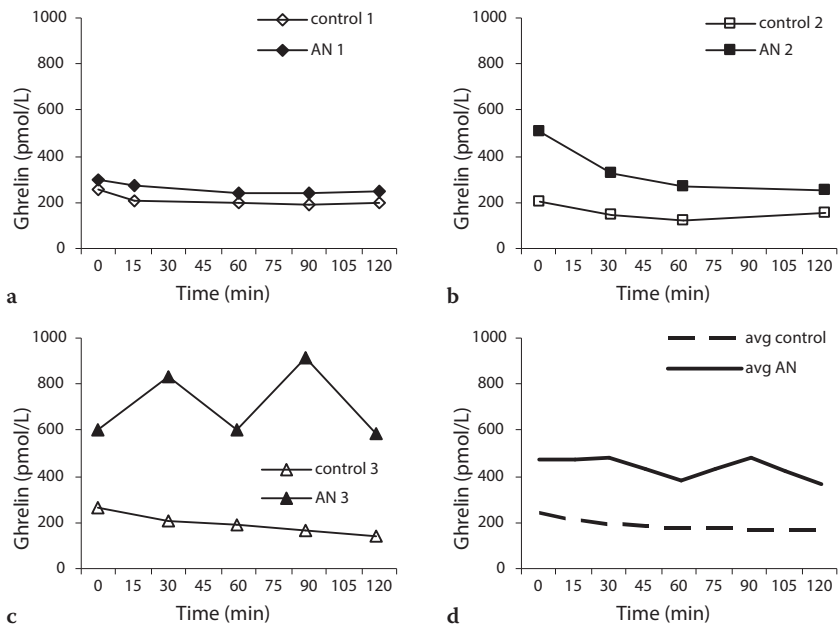
7.3.4 *Anorexia nervosa*

Personen met AN hebben een hoog ghreline-niveau, hyperghrelinemie (Shiia et al., 2002; Troisi et al., 2005) en een abnormale endocriene en eetlustrespons op intraveneuze ghreline (Broglio et al., 2004; Miljic et al., 2006) in vergelijking met gezonde personen. Intraveneuze ghreline lijkt de eetlust bij AN-patiënten niet te verhogen, ondanks het verhoogde basisniveau van ghreline, terwijl het de eetlust verhoogt bij gezonde personen met een laag lichaamsgewicht (Miljic et al., 2006). De respons van groeihormoon en glucose op ghreline was afgezwakt in vergelijking met gezonde personen (Broglio et al., 2004). Beide onderzoeken concluderen dat AN-patiënten een 'on gevoeligheid' lijken te hebben voor ghreline. Bij anorectische patiënten is het effect van therapie op hun ghreline-niveaus onderzocht. De resultaten waren tegenstrijdig: een studie vond lagere ghreline-niveaus na een dieet en cognitieve gedragstherapie (Janas-Kozik et al., 2007). Anderen vonden geen verandering in ghreline-niveaus na therapie (Nakahara et al., 2006).

Er is een verschil gevonden tussen AN-restrictief type en AN met binge-purgeergedrag: de laatste vertoont zelfs hogere ghreline-niveaus, terwijl hun BMI's hetzelfde waren (Tanaka et al., 2003). Volgens de onderzoekers suggereren deze resultaten dat BMI evenals binge-purgeergedrag geassocieerd is met het ghreline-niveau.

Figuren 5 a-c tonen de plasmaghreline-niveaus van controle- en anorectische deelnemers uit drie verschillende onderzoeken (Nakai et al., 2003; Stock et al., 2005; Nedvidkova et al., 2003). Alle studies toonden een hoger basisniveau van ghreline vergeleken met de controlegroepen, dat nooit weer terugkeerde naar het niveau van gezonde controles. Het patroon na een maaltijd is inconsistent: sommigen vonden een stijging in plaats van een duidelijke daling van het ghreline-niveau in de anorectische groep vergeleken met de controlegroep (Nedvidkova et al., 2003), anderen vonden een vergelijkbare daling van het ghreline-niveau in de AN-groep vergeleken met een controlegroep (Nakai et al., 2003; Stock et al., 2005), zie figuren 5 a-c. De aaneengesloten en de gestreepte lijnen in de vierde grafiek (figuur 5d) tonen de gemiddelde ghreline-niveaus voor de drie groepen: AN versus controle.

Alle onderzoeken toonden continu hogere ghreline-niveaus in anorectische groepen in vergelijking met controlegroepen.



Figuur 5 a-d: Ghreline-niveaus bij controle- en AN-deelnemers. Bronnen: 5a: controle en AN, onderzoek 1 (Stock et al., 2005), 5b: controle en AN, onderzoek 2 (Nakai et al., 2003), 5c: controle en AN, onderzoek 3 (Nedvidkova et al., 2003). In figuur 5d wordt het gemiddelde van de drie onderzoeken getoond.

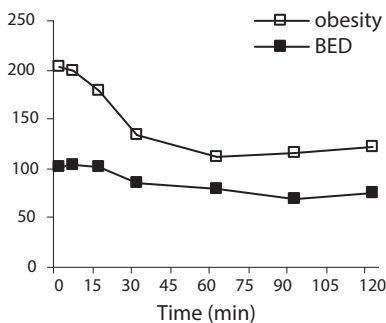
Dit hoge ghreline-niveau in het algemeen bij mensen met AN is bevestigd in later onderzoek (Cordona, 2017).

7.3.5 Binge Eating Disorder

Binge-eetstoornis, BED, werd niet beschouwd als een normale eetstoornis. Het zou juist zijn om het een afwijkend eetpatroon te noemen, dat bestaat uit het regelmatig en zonder beperkingen eten van grote hoeveelheden voedsel. De DSM-IV-R (APA, 2000) beschouwde binge eating niet als een eetstoornis, maar Binge Eating Disorder komt wel voor in de DSM-5 (APA, 2013). Om die reden bestaat er niet veel onderzoek naar BED en het feit dat we slechts één studie hebben over het niveau van ghreline bij mensen met BED, betekent dat we dit eetgedrag niet meenemen in onze analyse. We geven slechts een korte indruk om dit eetprobleem te vergelijken met eetstoornissen, vooral obesitas.

Geliebter, Gluck en Hashim (2005) vonden een significant verschil tussen deelnemers met BED en ‘normale’ obese deelnemers, de eersten met een lager ghreline-gehalte. Monteleone et al. (2005) vonden een significant lagere basiswaarde van ghreline bij deelnemers met BED, zonder verschil tussen BED met en zonder obesitas. In het geval van Binge Eating Disorder (BED) is het niveau van ghreline niet significant lager dan dat van gezonde mensen wanneer het wordt gemeten na een nacht vasten (Troisi et al., 2005).

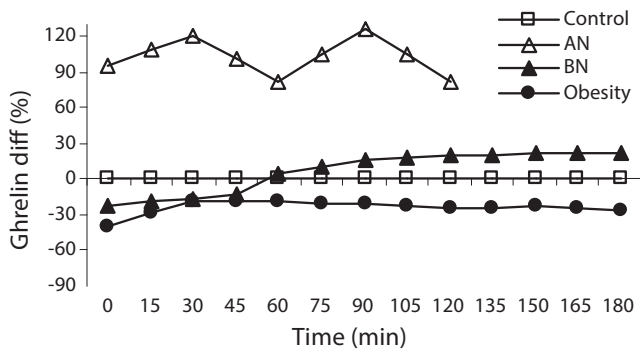
Voor zover ons bekend, bestaat er slechts één onderzoek met een BED-groep die voor en na een testmaaltijd de ghreline-waarden in plasma heeft gemeten: Geliebter et al., 2005. De resultaten voor de eenvoudige obese- en BED-groepen worden getoond in figuur 6. In aanmerking genomen dat de ghreline-patronen van de zwaarlijvige groepen uit figuur 3 alle een afgestompte reactie op ghreline vertonen in vergelijking met de controlegroepen, en ervan uitgaande dat dit ook geldt voor de deelnemers in Geliebter’s onderzoek, kan het BED-patroon in figuur 6 (personen met BED en obesitas) als nog meer afgestompt worden beschouwd.



Figuur 6: Gemiddelde plasmaghreline-waarden voor obesitas en BED (met obesitas).

7.3.6 Grafieken samenvatten

Om de resultaten van onze literatuurstudie samen te vatten, toont figuur 7 het relatieve verschil in plasmaghreline-gehalte tussen de obese, BN- en AN-groepen en de bijbehorende controlegroepen. Het continu zeer hoge niveau bij AN-patiënten is zeer duidelijk, evenals het voortdurend lage niveau bij patiënten met obesitas. Beide bereiken de basisniveaus van de controlegroepen niet. Het verschil met gezonde personen ligt voor de hand. BN-patiënten vertonen een complex patroon in twee fasen, in het begin een laag niveau, dat lijkt op dat bij de obese patiënt, en verder op een hoger niveau dat meer lijkt op dat bij de AN-patiënt. Het hogere niveau bij BN-personen is consequent, maar niet zo extreem als bij AN-personen.



Figuur 7: Relatieve verschillen tussen het gemiddelde plasmaghreline-niveau van elke eetstoornis (AN, BN, obesitas) en de overeenkomstige controlegroepen.

We kunnen alleen een voorlopige interpretatie van het mechanisme geven, zoals het naar voren komt uit de onderzoeken die in dit overzicht zijn verwerkt. Er moet met veel factoren rekening worden gehouden, maar we kiezen ervoor om ons te beperken tot ghreline in combinatie met insuline. Er bestaat een duidelijke relatie tussen ghreline en insuline; daling van ghreline stimuleert de productie van insuline, belangrijk bij de verwerking van voedsel (Dezaki et al., 2004). Hoge niveaus van ghreline zouden moeten samengaan met lage insuline en vice versa. Het hoge niveau van ghreline bij patiënten met AN kan dus helpen voorkomen dat het metabolisme insuline produceert, wat verstandig is omdat er bijna geen voedsel te verwerken is. Het lage niveau van ghreline bij obesitas weerspiegelt misschien de neiging van het lichaam om insuline te blijven produceren om dagelijks de inname van grote hoeveelheden voedsel te verwerken. Het ghreline-mechanisme in twee fasen bij patiënten met BN zou

het metabolisme kunnen weerspiegelen, te beginnen met de maaltijd die eraan komt om de productie van insuline voor de grote voedselinname mogelijk te maken. Daarna zou het metabolisme kunnen verschuiven naar het tegenovergestelde proces door het niveau van ghreline te verhogen en aldus de productie van insuline te voorkomen, omdat het voedsel niet hoeft te worden verwerkt omdat het zal worden overgegeven. Vanuit dit perspectief zou ghreline niet alleen de voedselinname stimuleren, maar indien nodig ook de inname van voedsel remmen. In plaats van te spreken over een ongevoeligheid voor ghreline in het geval van AN (Miljic et al., 2006; Broglio et al., 2004), zouden we het liever beschouwen als *een interactie tussen ghreline en insuline* om een balans te houden tussen voedsel en insuline. De enige studie over BED ondersteunt de hypothese dat ghreline de voedselinname van het lichaam reguleert en de insulineproductie stimuleert door de ghreline laag te houden.

7.3.7 Onze resultaten samenvattend

Om paragraaf 7.3 af te sluiten een interpretatie richting een voorlopige hypothese:

⊠ *Het ghreline-niveau is hoger bij AN, waardoor het lichaam 'hongerig' blijft en de productie van insuline geremd wordt. Bij obesitas is dat niveau lager, waardoor het lichaam 'verzadigd' blijft en het voedsel probeert te verwerken door de insulineproductie te stimuleren. In het geval van BN verschuift het lichaam van 'verzadigd' naar 'hongerig' samen met het gedrag van voedselinname en purgeren.* ⊠

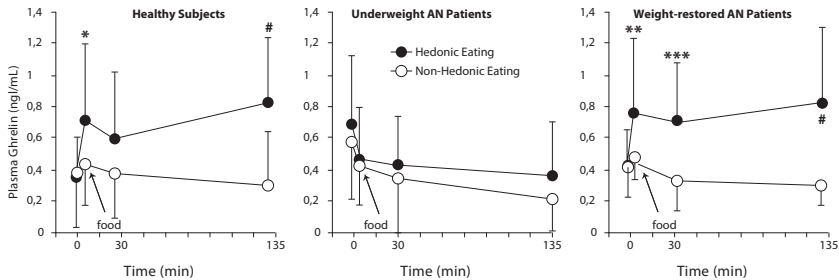
Het lichaam wordt tegelijkertijd in de modus 'honger' en de stand 'angst voor eten' gehouden.

7.4 Favoriet en niet-favoriet voedsel ruiken en het niveau van ghreline

Hoe is het mogelijk dat het lichaam hongerig wordt gehouden, zonder te eten? Bij AN lijkt het te gaan om een hoog ghreline-niveau en een laag lichaamsgewicht. Hoe kan dit in het lichaam worden georganiseerd?

In een onderzoek naar het soort voedselinname en plasmaghreline-niveaus werden gezonde proefpersonen vergeleken met AN-proefpersonen en AN-proef-

personen met gewichtsherstel. Er waren twee sessies, een met lievelingseten (hedonistisch), een met niet-favoriet voedsel (niet-hedonistisch). De proefpersonen werden in een eerste sessie blootgesteld aan hun favoriete eten (de meeste proefpersonen kozen voor chocolade) door het voedsel gedurende 5 minuten te ruiken en het dan binnen 10 minuten te eten. In de tweede sessie, een week later, werden ze op dezelfde manier blootgesteld aan hun niet-favoriete eten. De resultaten voor plasmaghreline-niveaus zijn weergegeven in figuur 8.



Figuur 8: Plasmaghreline-niveaus na hedonistisch en niet-hedonistisch eten bij gezonde proefpersonen ($n = 7$, linker paneel), patiënten met ondergewicht met anorexia nervosa (AN) ($n = 7$, middenpaneel) en patiënten met AN met gewichtsherstel ($n = 7$, rechter paneel). Gegevens worden uitgedrukt als gemiddelde \pm SD. De pijlen geven aan wanneer de proefpersonen de proefmaaltijd begonnen te eten. * $P < 0,05$, ** $P < 0,02$, *** $P = 0,005$, # $P < 0,001$ in vergelijking met niet-hedonistisch eten (post-hoc Tukey's test) (Monteleone et al., 2016).

De gezonde personen en de proefpersonen met gewichtsherstel vertoonden min of meer hetzelfde patroon van plasmaghreline-niveau, dat is een kleine stijging van het plasmaghreline-niveau met de geur van niet-favoriet voedsel en een veel sterkere stijging met de geur van favoriet voedsel. Beide groepen toonden een daling een half uur later en er volgde daarna een kleine stijging tot 135 minuten na de start. Het niveau na 135 minuten was nog steeds hoger dan voor het begin van de sessie. Voor mensen met AN was de situatie totaal anders. Aan het begin van beide sessies (favoriet/hedonistisch en niet-favoriet/niet-hedonistisch voedsel) was het niveau van ghreline hoger in de personen van de AN-groep dan in de personen van de gezonde groep en in de personen van de groep met AN en gewichtsherstel. In plaats van dat de plasmaghreline-niveaus zoals in beide andere groepen toenamen, nam in de AN-groep door het eten te ruiken (favoriet en niet-favoriet) het plasmaghreline-niveau snel af en ging het langzaam verder achteruit. Alle drie de groepen lieten zien dat ze na 135 minuten hun normale ghreline-niveau vanaf het begin niet hadden herwonnen. Het

niveau van ghreline was hoger in alle drie de groepen voor het favoriete voedsel en veel minder voor het niet-favoriete voedsel, en het niveau van ghreline was hoger in de AN-groep dan in de gezonde groep en de groep met gewichtsherstel in beide sessies, favoriet en niet-favoriet voedsel.

De vergelijking met de plasmaghreline-niveaus uit de studies die we eerder hebben laten zien, is moeilijk te maken. Ten eerste ging het in de vorige studie om 'extreem' eten, dat is favoriet en niet-favoriet voedsel en we weten niet wat er zou gebeuren met 'normaal' voedsel. Ten tweede is er het verschil in voedselinname. In de laatste studie werd de voedselinname voorafgegaan door het eten gedurende 5 minuten te ruiken. Opmerkelijk is dat in beide situaties (eerste studies en laatste onderzoek) het ghreline-niveau in de AN-groep aan het begin hoger was dan in de gezonde/controlegroep en in de groep met personen met AN en gewichtsherstel, wat consistent is met de voorgaande onderzoeken.

Deze resultaten suggereren een verstoring van de ghreline-modulatie van voedselgerelateerde aangename en belonende gevoelens, die de verminderde motivatie voor voedselinname van acute AN-patiënten zou kunnen ondersteunen (Monteleone et al., 2016). Ze suggereren ook dat de voedselinname in AN minder gerelateerd is aan het soort voedsel, maar aan voedsel in het algemeen en dat het ghreline-niveau hoger is bij AN-patiënten dan bij welke andere groep ook. De vraag is hoe en waarom die ontregeling kon plaatsvinden.

7.5 De beschermende rol van caloriebeperking

De gunstige effecten van *caloriebeperking* (CR) zijn zowel op organisme- als op cellulaire niveaus in meerdere organen beschreven (Hornsby et al., 2016). De relatie tussen hoge CR en hoog ghreline-niveau zijn ook goed gedocumenteerd, zoals eerder getoond. Bayliss en collega's benadrukken het belang van CR bij de bescherming tegen een aantal pathologische aandoeningen zoals diabetes, kanker, hartaandoeningen en neurodegeneratie. CR is ook beschermend, neuroprotectief, bij de ziekte van Parkinson (bij muizen) (Bayliss et al., 2016).

Bayliss en collega's veronderstellen dat verhoogde ghreline het beschermende effect bij de ziekte van Parkinson medieert. Korte calorierestrictie verhoogt het ghreline-niveau en verbetert de rijping van pasgeboren neuronen en het externe contextuele angstgeheugen (bij muizen) (Hornsby et al., 2016). Een hoog niveau van ghreline beschermt ook bij de ziekte van Alzheimer (bij mui-

zen) (Santos et al., 2017). Het heeft positieve effecten op het functioneren van de hersenen (Kent et al., 2015).

In hoofdstuk 6 formuleren we de mogelijke beschermende functie van auto-immuniteit als een meer algemeen kenmerk in plaats van als een slecht functioneren bij ziekte. We willen laten zien hoe AN kan worden beschouwd als een beschermende maatregel voor het immuunsysteem.

In dit hoofdstuk hebben we al aangetoond dat AN gepaard gaat met aanhoudend hoge niveaus van ghreline, terwijl het tegenovergestelde het geval is bij obesitas. Fetissov en collega's (Fetissov et al., 2002) hebben aangetoond dat AN een auto-immuunziekte kan zijn (reactie). De antilichamen spelen een belangrijke rol bij AN.

De combinatie van verhoogde ghreline en (neuro)bescherming is al vastgesteld voor verschillende (neuro)ziekten. Als we AN beschouwen als een aandoening met een continu hoog ghreline-niveau, kunnen we veronderstellen dat AN een beschermende functie in het lichaam heeft.

Jaworek en Konturek (Jaworek & Konturek, 2014) stellen dat ghreline samen met leptine en melatonine deel kan uitmaken van een *aangeboren weerstandssysteem* dat schadelijke factoren kan verwijderen.

Op een lager CR-niveau dan in AN is al duidelijk dat ziekte bij mens en dier gepaard gaat met een lage CR (McCusker & Kelley, 2013). Observatie van mensen met AN toonde aan dat ze zelden ziek zijn, zelfs als iedereen om hen heen ziek is. We kunnen dit niet onderbouwen met onderzoek, alleen met observatie. Onderbouwd door onderzoek is het feit dat mensen met AN zelden sterven als gevolg van AN (Papadopoulos et al., 2009), ze kunnen zelfs in een vreselijke toestand verkeren met een BMI die de verbeelding tart en nog steeds een actief leven leiden. Op de een of andere manier is het gezond om de calorie-inname te beperken.

Aangezien uit onderzoek blijkt dat ghreline (neuro)beschermende eigenschappen heeft, is dit een ondersteuning voor het idee van een beschermend, levensreddend mechanisme van het lichaam met AN. Het probleem met AN is waarschijnlijk niet de aandoening zelf, maar de verslaving aan niet-eten, en de hoge CR die het veroorzaakt. Voedselbeperking blijkt gezond te zijn, net zoals het tegenovergestelde (obesitas) ongezond is. Mensen met AN blijken zelfs heel gezond te zijn, ze krijgen zelden een verkoudheid of een virus en zelfs met extreem laag gewicht laten ze een sterk, gezond lichaam zien. Ze lijken een extreem alert immuunsysteem te hebben, vechten tegen alles wat het lichaam zou kunnen aanvallen.

Vanuit het perspectief van de *uitwisselingstheorie* zou deze auto-immuunreactie zijn tegenhanger ergens in het lichaam vinden. Uit onze uitgebreide persoonlijke ervaring met het werken met mensen met AN (Delfos, 2012) werd duidelijk dat voordat de anorexia nervosa zich manifesteerde, deze mensen vaak een andere ziekte hadden doorgemaakt waardoor de AN leek te worden getriggerd. Heel vaak ging het om het Epstein-Barr-virus met later Pfeiffer. We kunnen dit niet onderbouwen met onderzoek, maar onze ervaring betreft verschillende landen.

Het Epstein-Barr-virus is een gecompliceerd virus dat zich kan manifesteren als glandulaire koorts, ook ziekte van Pfeiffer, infectieuze mononucleose, Filatov's ziekte en de 'kus-ziekte' genoemd omdat het veel adolescenten treft. Resultierend in keelpijn, koorts, vergrote lymfeklieren in de nek en (extreme) vermoeidheid. Nadat de symptomen verdwenen zijn en de vermoeidheid voorbij is, is de klierkoorts die werd veroorzaakt door het Epstein-Barr-virus voorbij.

Sommige virussen hebben echter een breed spectrum aan gevolgen, sommige gevaarlijk, sommige lijken meer goedaardig. Het Epstein-Barr-virus (EBV) heeft vele mogelijke gevolgen, variërend van pfeiffer, alcoholmisbruik, depressie tot kanker. De EBV-infectie is betrokken bij de auto-immuunmechanismen en de epidemiologie van systemische lupus erythematosus (SLE), waardoor het SLE-risico bijna 50-voudig is toegenomen bij kinderen. SLE-patiënten hebben ook verhoogde EBV-ladingen in het bloed en vroege lytische virale genexpressie. Maar er is ook een verband met multiple sclerose (MS), reumatoïde artritis (RA), inflammatoire darmziekte en type-1 diabetes.

Ondanks suggestieve relaties tussen EBV en meerdere auto-immuunziekten (Harley et al., 2018) blijven de onderliggende moleculaire mechanismen onbekend. Gezien de manier waarop het op verschillende niveaus het lichaam verwoest, lijkt het een *systemisch* virus, zoals HIV dat ook is.

Anorexia nervosa kan ook een *systemisch probleem* worden genoemd dat in veel delen van het lichaam problemen veroorzaakt. Misschien moet AN worden opgenomen in de lijst van aandoeningen na het Epstein-Barr-virus, of vanuit het perspectief van een beschermend immuunsysteem als een antagonist tegen de ernstige aandoeningen als gevolg van het Epstein-Barr-virus. Maar dat zou voor toekomstig onderzoek zijn. Natuurlijk is EBV een wijdverbreid virus. In China was de EBV-prevalentie 50% bij kinderen vóór 3 jaar oud en meer dan 90% na 8 jaar oud (Xiong et al., 2014). De prevalentie voor het onderzochte deel van de wereld is 90% (Smatti et al, 2018).

In anorexia nervosa willen we de rol in het lichaam als geheel voorstellen, dat wil zeggen een auto-immuunsituatie:

- 4: *Auto-immuniteit is constant bezig balans te brengen in het disfunctioneren elders in het lichaam.*

Hoewel AN zich uiteindelijk ook zou kunnen ontwikkelen in een hevige strijd in het lichaam naar een auto-immuunsituatie:

5. *Auto-immuniteit moet zo'n heftig en aanhoudend gevecht leveren dat de ziekteverschijnselen van de auto-immuniteit op de voorgrond komen te staan.*

Dit was een theoretisch experiment over een mogelijk geval van auto-immuniteit. Om auto-immunreacties te kunnen bestuderen, hebben we een overzicht nodig van de auto-immunreacties.

8 Auto-immuunziekten/-reacties

Om inzicht in auto-immuunreacties mogelijk te maken, is een overzicht van de bestaande auto-immuunreacties noodzakelijk. In onderzoek worden deze reacties ziekten, *auto-immuunziekten* (AD) genoemd. We hebben een lijst opgesteld van alle AD's tot nu toe met hun antilichamen en aangetaste organen of systemen, en die waarvan wordt vermoed dat ze een AD zijn. Deze is beschikbaar als een digitale appendix behorend bij dit boek. De digitale tabel (TAD – Table of Auto-immune Diseases) zal regelmatig worden bijgewerkt en is te vinden op internet (auto-immuun.swpbook.com).

In dit boek wordt een nieuw perspectief op het immuunsysteem geïntroduceerd en een nieuw perspectief op auto-immuniteit. Om een overzicht te krijgen van AD's in deze twee hoofdstukken (8 en 9) gebruikten we het reguliere perspectief op AD, dus *auto-immuunziekte*. We verfijnen het niet van ziekte tot bescherming, noch naar de uitwisselingstheorie of het evenwicht in het lichaam. Om het overzicht vast te stellen stellen we een lijst samen van auto-immuunreacties die al onderzocht zijn en auto-immuunziekten worden genoemd.

In 1980 stelt Talal: *Auto-immuniteit kan optreden wanneer er een toestand van immunologische onbalans bestaat waarin de B-celactiviteit excessief is en de suppressor T-celactiviteit is verminderd. Deze onbalans treedt op als gevolg van genetische, virale, hormonale en omgevingsmechanismen die afzonderlijk of in combinatie werken. Een centraal mechanisme in dit concept betreft een verstoring van het delicate evenwicht tussen suppressor- en helperactiviteit van regulerende T-cellen* (Talal, 1980, p. 230).

Sinds enige tijd zijn auto-immuunziekten (AD's) een aandachtspunt geworden, met een sterke toename van onderzoeksboeken en -artikelen, zeker sinds 2000. Er bestond echter geen overzicht van alle AD's met hun bewijsmateriaal. Het is belangrijk om zo'n lijst samen te stellen, omdat die kan helpen om gerelateerde ziekten en processen te ontdekken. Een overzicht van alle AD's zou het inzicht in auto-immuniteit als reactie en als functie van het lichaam kunnen vergroten.

In medisch onderzoek worden AD's over het algemeen gezien als ziekten die verband houden met een specifiek orgaan of met het specifieke systeem dat wordt beïnvloed. In de dagelijkse praktijk is het over het algemeen beperkt tot

het medische specialisme van het betrokken orgaan of van de specifieke ziekte. Als gevolg ontbreekt er nog een overzicht dat de verschillende specialismen en de dynamiek van een auto-immuunziekte en de functies van het lichaam en de gezondheidssituatie van het lichaam omvat.

Omdat het de eerste keer is dat, voor zover wij weten, een dergelijke lijst wordt samengesteld, beschouwen we de lijst als een startpunt voor toekomstig onderzoek. Naarmate de kennis over auto-immuniteit toeneemt, zullen ook meer ziekten bekend worden die een auto-immunreactie van het lichaam met zich meebrengen. Er bestaat al een Autoimmune Disease Database [1] (vanaf hier zijn de referenties opgenomen zoals die vermeld staan in de referentielijst behorende bij de TAD op de website, auto-immuun.swpbook.com), gebaseerd op AD's, georganiseerd als een 'woordenboek' van AD's met de mogelijke genen en eiwitten gerelateerd aan de AD's. In ons boek zijn de AD's georganiseerd vanuit het oogpunt van auto-immuniteit als zodanig, als een functie van het lichaam. De AD's zijn georganiseerd op orgaanniveau met het bijbehorende uiteindelijke bewijsmateriaal en zijn gecategoriseerd in hoofd- en subcategorieën. De naam van een AD is niet het organiserende principe, maar auto-immuniteit als zodanig.

Het immuunsysteem is het best bekend voor zijn rol in het verdedigen van het lichaam tegen invasie door interne en externe schadelijke elementen zoals infectieuze pathogenen (vbpf) of tumorcellen. Deze reactie veroorzaakt vaak een infectieus proces. Het immuunsysteem omvat aangeboren, adaptieve en geheugenreacties die constant worden geactiveerd, aangepast en verbeterd om efficiënter tegen pathogenen te kunnen verdedigen. Bovendien moet het immuunsysteem tolerant zijn en een onderscheid maken tussen eigen/zelf- en niet-eigen/zelf elementen, zodat stoffen die worden geïdentificeerd als niet-zelf en een immuunrespons nodig hebben worden gestimuleerd, terwijl er geen schade wordt toegebracht aan onbedoelde zelf-elementen. Het algemene beeld van reacties van het immuunsysteem kan worden beschreven in vier soorten reacties van het immuunsysteem, zie overzicht 4 (daarbij wordt geen rekening gehouden met de theorie van dit boek):

Reacties van het immuunsysteem	
Klassieke reactie	vechten tegen vbpf
Onderreactie	<ul style="list-style-type: none"> • minder effectieve bestrijding van ziekten • vatbaarheid voor ziekten • gevoeligheid voor infecties
Overreactie	<ul style="list-style-type: none"> • allergieën • auto-immuunziekten
Onrijp/onvolgroeid	atopisch syndroom

Overzicht 4: De verschillende reacties van het immuunsysteem.

Het *eerste type* reactie is de *klassieke reactie* van het immuunsysteem dat vecht tegen vbpf. Het *tweede type* is een *onderreactie* als een zwakke reactie van het immuunsysteem, waardoor het immuunsysteem moeite heeft adequaat te reageren op schadelijke elementen, zowel intern als extern. Interne elementen zouden er bijvoorbeeld zijn wanneer het lichaam als gevolg van stresshormonen veroorzaakt dat het RNA niet goed functioneert als het gaat om het signaleren van negatieve elementen [4]. Mannen hebben vaak een zwakkere afweerreactie/immuunsysteem dan vrouwen [5]. Het *derde type* reactie is een *overreactie* van overmatig of vanuit de uitwisselingstheorie mogelijk een *beschermende* immuunrespons.

Er zijn twee subtypes: *allergieën* en *auto-immuunziekten*. Dit overmatig functionerende immuunsysteem is het resultaat van het sterkere immuunsysteem, dat we meer bij vrouwen zien dan bij mannen [5]. Het *vierde type* reactie is de *onrijpheid* van het immuunsysteem, die een belemmerende reactie op niet-eigen/zelf elementen veroorzaakt. Dientengevolge komen ziekten voor, zoals het *atopische syndroom* dat voornamelijk voorkomt bij jonge kinderen [3,6,7]. Een van deze subziekten van het atopische syndroom is *voedselallergie*, en er kunnen geen allergenen- of IgE-reacties in het bloed worden gevonden, wat suggereert dat het geen allergie zou zijn [8]. Dit past in ons idee van een zwak immuunsysteem in plaats van een allergie. Dat wordt ook ondersteund door het idee dat de meeste kinderen met het ouder worden over het atopische syndroom heen groeien [7].

Auto-immuunziekten (AD's) zijn de derde belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit, na hartziekten en kanker, in de geïndustrialiseerde wereld [9].

Om auto-immuunziekten te ontwikkelen is een combinatie van genetische, immunologische, hormonale en omgevingsfactoren vereist, bestaande uit wat bekend staat als 'het *mozaïek van auto-immuniteit*' [10,11,12].

Om een overzicht van AD's te maken, hebben we de methodiek ontwikkeld om de AD's door bewijsmateriaal te onderscheiden.

9 Bewijs voor auto-immun- reacties

Auto-immuniteit is een immuunrespons die is gericht tegen een eigen/zelf-antigeen (auto-antigeen) in het lichaam van de gastheer. De definitie maakt geen onderscheid of de reactie aangeboren of verworven is en, indien verkregen, of deze wordt geïnduceerd door een vreemd of door een autochtoon antigeen; het is ook niet beperkt tot een T-cel- of B-celreactie. Het vereist alleen dat de immuunrespons gericht is op een lichaamseigen/zelf-antigeen. De referenties van dit hoofdstuk worden weergegeven in [vierkante haakjes] en verwijzen naar de referentielijst van de TAD (Table of Auto-immune Diseases) op de website (auto-immuun.swpbook.com).

9.1 Methodologie voor het vinden van bewijs van AD

Een auto-immuunziekte wordt beschouwd als een pathologische aandoening die wordt veroorzaakt door een auto-immunreactie. Echter, afgezien van de theorie over bescherming, kan deze definitie onduidelijk zijn, omdat het vaak moeilijk is om causaliteit aan te tonen wanneer het gaat om een ziekte bij de mens, waarbij het enorme spectrum van mogelijke, onderling gerelateerde causale factoren betrokken is. Het is daarom nuttig om als bewijs van een auto-immuunziekte met drie gradaties van striktheid te overwegen [13,14]:

- Direct bewijs
- Indirect bewijs
- Circumstantieel bewijs

Het *directe bewijs* van causaliteit impliceert dat van een auto-immunreactie kan worden aangetoond dat deze de ziekte produceert. Meestal gaat het om overdracht van auto-antilichaam (lichaams)eigen antilichaam van een patiënt op een gezonde ontvanger, ofwel een ander mens ofwel een dier. Een paar voorbeelden van dergelijke overdrachten van ziekten zijn met succes uitgevoerd. Een treffend voorbeeld is de reproductie van de ziekte, pemphigus, door injectie van een serum van de patiënt in een neonatale muis [15]. Mens-op-mens overdracht van auto-antilichaam kan ook het gevolg zijn van trans-pla-

centale overdracht van de ziekte. Voorbeelden van maternale en foetale overdracht zijn goed gedocumenteerd [16,17,18].

Het *indirecte bewijs* omvat de auto-immune antilichamen (AA). De AA zijn het serologische kenmerk van de meeste auto-immuunziekten [19]. Het aantomen van auto-antilichamen is de eerste stap in de diagnose van auto-immuunziekten, hoewel de antilichamen mogelijk niet de werkelijke pathogenen van de aandoening zijn. Ze kunnen dienen als biomarker en classificatiecriteria voor een aantal auto-immuunziekten. AA's zijn niet evident specifiek voor een AD. Natuurlijke antilichamen (NA's) komen vaak voor bij alle immunologisch competente personen en kunnen zelfs niet-specifiek toenemen tijdens het verloop van de ziekte of het letsel. Zelfs bij afwezigheid van ziekte worden ze noodzakelijk geacht voor de ontwikkeling van effectieve immunoresponsen tegen infectieuze agentia of kankercellen [20]. Ook auto-antilichamen kunnen op een stimulerende en een onderdrukkende manier functioneel zijn [21]. Het zijn immunoglobulines die geproduceerd worden op streng gereguleerde niveaus in de volledige afwezigheid van externe antigene stimulatie. Deze antilichamen worden voornamelijk, zo niet uitsluitend, geproduceerd door een subset van langlevende, zichzelf aanvullende B-cellen, bekend als B-1-cellen of CD5 + B-cellen. Ze vertonen een lage affiniteit met vele microbiële pathogenen, maar zijn voornamelijk kruisreactiviteit, zelfs bindend aan sommige lichaamseigen antigenen [22].

Het lijkt er daarom op dat NA's een belangrijke rol spelen in de homeostase van het immuunsysteem, wat ook lijkt te worden bevestigd door de hoge mate van instandhouding tussen soorten [23, 24]. Bovendien zijn verschillende regulerende mechanismen om auto-immuunreacties van B-1-cellen te voorkomen aangetoond. Aan de andere kant worden NA's nog steeds van groot belang geacht om de ontwikkeling van AD te vergemakkelijken [25].

De loutere aanwezigheid van auto-antilichamen stelt dus niet noodzakelijkerwijs een oorzaak-gevolgrelatie vast, aangezien de auto-antilichamen het resultaat kunnen zijn, en niet de oorzaak, van het ziekteproces. We benadrukken echter dat de aanwezigheid van auto-antilichaamreacties van groot belang is bij het diagnosticeren en voorspellen van veel ziekten bij de mens [26].

We zouden kunnen denken dat de aanwezigheid van zelf-reactieve lymfocyten in het perifere repertoire van gezonde proefpersonen aangeeft dat de mechanismen die leiden tot immuuntolerantie intrinsiek onvolmaakt zijn, maar het lijkt preciezer om te bevestigen dat de ruimte tussen zelfverdediging en auto-immuniteit extreem smal is, soms zelfs overlappend [22].

Een soort *circumstantieel bewijs* is afkomstig van de bevinding dat auto-immuunziekten de neiging hebben zich te clusteren, waarschijnlijk omdat ze sommige genetische susceptibiliteitskenmerken delen. Bijvoorbeeld, een enkel individu zal meer dan één auto-immuunziekte hebben en leden van de familie delen dezelfde of zelfs andere auto-immuunziekten. Bovendien versterkt de samenhang van een ziekte van onduidelijke etiologie met een andere ziekte van authentieke auto-immuunziekten etiologie de mogelijkheid dat de eerstgenoemde ook een auto-immuunziekte is [27].

Het vermoeden bestaat dat genetische defecten een rol spelen in de etiologie van auto-immuunziekten. Moderne high throughput-technologieën, zoals mRNA-micro-arrays, hebben onderzoekers in staat gesteld om ziekten op genoom-breed niveau te onderzoeken. In tegenstelling tot klassieke erfelijke genetische ziekten, zoals *sikkelcelanemie*, worden auto-immuunziekten niet veroorzaakt door het defect van een enkel gen, maar door de disfunctie van de complexe interactie van een groep genen. Systeemgenetica wordt als nuttig beschouwd bij het ontdekken van onderliggende systemen in het immuunsysteem en auto-immuniteit [28].

Defecten van een of meer van deze genen veroorzaken echter geen auto-immuunziekte, maar maken alleen een persoon vatbaar voor een auto-immuunziekte [29], en misschien geen AD, maar één in een cluster van AD's. Epidemiologisch bewijs toont aan dat AD's clusteren bij genetische kwetsbaarheid [30].

Ook vertonen de meeste auto-immuunziekten een bepaalde bias voor bepaalde HLA-haplotypes, meestal de klasse II-categorie. Omdat de klasse II MHC genen codeert die belangrijk zijn bij het reguleren van de immunerespons, kan er een rationeel verband bestaan tussen genetische samenstelling en gevoeligheid voor een bepaalde auto-immuunziekte [31].

Bovendien komen de meeste, maar niet alle, auto-immuunziekten vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Een bias over de sekse biedt daarom genomen indirect bewijs van een auto-immuunziekte-etiologie. Vrouwelijke gevoeligheid voor auto-immuniteit wordt veel besproken en hangt waarschijnlijk vooral af van oestrogene hormonen. De mogelijkheid bestaat van immuno-regulerende genen op het X-chromosoom [31].

Hoewel er nu experimenteel bewijs is dat deletie van zelf-reactieve lymfocyten optreedt in de thymus, lijkt dit mechanisme voornamelijk werkzaam te zijn voor de meest prominente antigenen, zoals die van de belangrijkste bloedgroepen en het histocompatibiliteitscomplex [32]. Ter vergelijking: in het geval

van de meeste andere auto-antigenen is deletie van zelf-reactieve T-cellen in de thymus ofwel afwezig of onvolledig. Gelukkig zijn er mechanismen in de periferie die de activering vertragen van die zelf-reactieve T-cellen die aan de deletie in de thymus ontsnappen.

Een goed bestudeerd mechanisme is klonale anergie [33]. Deze term beschrijft de niet-reagerende toestand van T-cellen die met hun specifieke antigeen in contact zijn gekomen zonder co-stimulerende signalen. Dergelijke cellen kunnen gedurende lange tijd niet reageren. Er is een risico dat anergie kan worden beëindigd door een contact met geschikte, niet-specifieke, co-stimulerende signalen van gewond weefsel.

Een ander mechanisme van perifere zelftolerantie betreft immunologische onwetendheid; dat wil zeggen, het ontbreken van een productief contact tussen de T-cel en het overeenkomstige peptide / MHC-complex ervan op een antigeen presenterende cel. Onwetendheid kan worden ondervangen door veranderingen in antigeenbeschikbaarheid, zoals presentatie door een infecterend micro-organisme [34]. Deze gebeurtenissen kunnen auto-immuniteit veroorzaken en mogelijk aanleiding geven tot een auto-immuunziekte. Autofagie bleek ook een mogelijk middel te zijn bij de afbraak van tolerantie en de ontwikkeling van auto-immuniteit [35].

Een nieuwe mogelijkheid is dat auto-immuniteit kan worden geactiveerd door de productie van antilichamen die zijn gericht tegen peptiden die zijn vertaald door anti-sense-streng-DNA, waarbij de sense-streng een auto-antigeen vertaalt [36]. Deze antilichamen induceren op hun beurt anti-idiotypische antilichamen die kruisreageren met het auto-antigeen.

Ten slotte wordt de auto-immunreactie onder controle gehouden door actieve regulatie en kan het elimineren van regulerende cellen auto-immuunziekten verwekken of uitbreiden [37]. Onder de regulerende cellen die worden bestudeerd, bevindt zich een subset van T-cellen met de markers CD4 en CD25. Er zijn twee verschillende subpopulaties van CD4 + regulerende T-cellen (Tregs) te onderscheiden. Natuurlijk terugkerende Tregs oefenen hun onderdrukkende effecten uit door cel-tot-celcontact van membraangebonden moleculen, zoals CTLA-4. Geïnduceerde Tregs daarentegen zijn cel-contact-onafhankelijk en werken hoofdzakelijk via oplosbare onderdrukkende cytokines, zoals IL-10 en TGF- β [38]. Een gespecialiseerde populatie van Natural Killer (NK)-cellen die een T-celreceptor tot expressie brengen (NK-T-cellen genoemd) kan ook auto-immuunziekte reguleren [37,39]. Een erfelijk defect in de onderdrukkende effecten van CD4 + CD25 + regulerende T-cellen lijkt het mechanisme te zijn dat ten

grondslag ligt aan de zeldzame dodelijke auto-immuunziekte ‘immune dysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden’ (IPEX-syndroom, OMIM 304790). Mutaties in het forkhead box-eiwit P3 (FOXP3) op het X-chromosoom zijn geconstateerd bij de meeste van de getroffen patiënten [40].

Of auto-immuunziekte op een auto-immuunreactie zal volgen, hangt af van zowel de kwaliteit van de immuunrespons als de beschikbaarheid van het overeenkomstige antigeen.

Veel andere auto-immuunziekten zijn niet het gevolg van de directe effecten van auto-antilichaam. In plaats daarvan zijn ze geassocieerd met door T-cellen gemedieerde immuunresponsen [41]. Soms kunnen cytotoxische T-cellen worden gegenereerd die hun respectieve doelcel kunnen beschadigen. In andere gevallen worden cytokines geproduceerd die schadelijk zijn voor omliggende weefselcellen. Ten slotte kunnen T-cellen macrofagen activeren, die een groot deel van de weefselbeschadiging kunnen veroorzaken met hun oplosbare producten, waaronder cytokinen en reactieve zuurstof tussensubstanten. Een functioneel significant polymorfisme van een lymfocyten specifiek fosfatase bekend als het proteïne tyrosine fosfatase niet-receptor 22 gen (PTPN22) is in verband gebracht met T-cel-hyperreactiviteit.

High-throughput genetische en genomische studies hebben ook de aandacht gericht op aangeboren mechanismen in auto-immuniteit [42]. Het aangeboren immuunsysteem maakt gebruik van moleculen die bekend zijn als patroonherkenningsreceptoren die door evolutie zijn geselecteerd om moleculaire patronen in micro-organismen te herkennen. Families van patroonherkenningsreceptoren omvatten de Toll-achtige receptoren, de nucleotide oligomericatiedomein (NOD)-achtige receptoren en de NACHT leukine-rijke-herhalings-eiwitten (NALP's) [43,44,45].

De factoren die een auto-immuunziekte veroorzaken zijn nog onbekend. Studies met monogenetische tweelingen hebben aangetoond dat genetische invloeden slechts verantwoordelijk zijn voor 25-40% van de risico's voor het ontstaan van de ziektes, waardoor gen-omgevingsinteracties of omgevingsinvloeden de overheersende factoren zijn. De omgevingsinvloeden zijn zeer divers, waardoor onderzoek op dit gebied buitengewoon moeilijk is. Deze invloeden kunnen toxische stoffen zijn zoals kwik in het ene geval en ultraviolet licht of zelfs bepaalde voedingsstoffen in andere gevallen. Bovendien behoren verschillende bacteriën, virussen of hormonen tot de vermoedelijke triggers van auto-immuunziekten [29].

Zoals eerder gezegd, is het aantreffen van auto-antistoffen het kenmerk op basis waarvan de diagnostiek van AD's wordt gesteld [19]. Dit betekent niet dat het vinden van AA's bewijs is voor een AD. Auto-antilichamen kunnen een rol spelen in andere biologische processen [2]. Auto-antilichamen en B-cel- en T-celreacties kunnen als indirect bewijs voor AD's worden beschouwd. Het verband tussen de AD en de aanwezigheid van AA's betekent niet per definitie dat de AA het indirecte bewijs voor die AD is. De associatie kan afkomstig zijn van een andere bron. In onze tabel worden de AA's en ander bewijs (B-cel en T-celreactie en virale trigger) beschouwd als indirect bewijs voor de specifieke AD, omdat de ziekte ons perspectief is. Toch moet verder onderzoek aantonen of het in feite een indirect bewijs of een eenvoudig toeval is, of algemene AA's die niet alleen met die specifieke ziekte zijn geassocieerd, maar ook met een cluster van AD's.

9.2 Methode voor het construeren van de tabel van auto-immuunziekten, de TAD

Om de stand van zaken op het gebied van AD te bepalen, voerden we een grondig literatuuronderzoek uit – wat ons enkele jaren kostte – en interviewden we enkele specialisten in het veld.

Het literatuuronderzoek was gebaseerd op vier elementen:

- 1: Handboeken over immuunziekten.
- 2: Handboeken en literatuur over organen en systemen.
- 3: Recent onderzoek naar elke auto-immuunziekte die we hebben ontdekt.
- 4: Literatuur over auto-immuniteit om te bepalen wat als een auto-immuunziekte kan worden beschouwd en welke ziekten nog steeds ter discussie staan, of ze auto-immuun zijn of niet.

Handboeken over auto-immuunziekten (Bijlsma, Geusens, Kallenberg & Tak, 2004 [49]; Lahita, Chiorazzi & Reeves, 2000 [50]; Morrow, Nelson, Watts & Isenberg, 1999 [51]; Nairn & Helbert, 2002; Helbert, 2017 [52]; Rose & Mackay, 1998 [53]; Theofilopoulos & Bona, 2002 [54]) bieden geen overzicht van alle AD's. We gebruikten ook handboeken over algemene geneeskunde (Kumar & Clark (2005) [55]; Kumar, Abbas & Fausto, N. (2005) [56]. Van der Meer & Stehouwer (2005) [57]).

We zochten naar AD's op het niveau van organen en systemen. Voor elke AD probeerden we de 'state of the art' te vinden door het meest recente onder-

zoek naar elk onderwerp te onderzoeken. Een vermelding in de lijst werd geaccepteerd wanneer ten minste twee referenties (peer-reviewed tijdschriften) de ziekte als een AD vermeldden.

We wilden ook de informatie op orgaan- en systeemniveau handhaven. Dit is handig voor praktische diagnostische doeleinden en verder onderzoek. Een overzicht op het niveau van organen en systemen maakt onderzoek meer specifiek. Om die reden wordt de indicatie van welk orgaan of systeem wordt aangetast, vermeld in de lijst vóór de ziekte. Bijvoorbeeld (N) voor zenuwstelsel of (Bl) voor blaas. De legenda is te vinden in paragraaf 9.3 and together with the table on internet (auto-immuun.swpbook.com).

Een van de problemen waarmee we te maken hadden, was dat de nomenclatuur niet altijd eenduidig is met betrekking tot sommige ziekten. Soms is een ziekte onder verschillende namen bekend. Om het gemakkelijker te maken ze in de lijst te vinden, hebben we beide namen ingevoerd en naar elkaar verwezen. Het Good Pasture Syndrome wordt bijvoorbeeld soms de GBM-ziekte genoemd. In dat geval is de tweede naam te vinden in de lijst met een verwijzing naar de eerste naam.

Ziekten die beginnen met 'Acquired', 'Anti' of 'Primary' worden in de lijst in alfabetische volgorde onder deze voorvoegsels ingevoerd. Dat wil zeggen, als het voorvoegsel in aanmerking komt voor het feit dat het als een waarmede wordt beschouwd voor de AD. *Verworven Angio-oedemen* kunnen bijvoorbeeld worden gevonden onder 'Verworven' en niet onder Angio of Edema, die beide geen AD zijn. Er wordt slechts één vermelding voor elke ziekte gebruikt bij het tellen van het aantal AD's.

Na elke ziekte wordt de literatuurreferentie vermeld in een korte notatie. Zie voor de volledige referentie de referentielijst die beschikbaar is bij de tabel op internet (auto-immuun.swpbook.com). Bijvoorbeeld: (B) *Antiphospholipid Syndrome* (APS = Hughes Syndrome) [72-75].

In het geval van sommige ziekten zijn er gerelateerde ziekten. Om daar rekening mee te houden hebben we een onderscheid gemaakt tussen hoofdcategorie en subcategorie. Als gevolg hiervan zijn enkele ziekten gerangschikt in hoofdcategorieën met subcategorieën. Bijvoorbeeld:

- (L) *Auto-immune hepatitis* [87]
 - *Auto-immune hepatitis type 1* (vaak in combinatie met andere auto-immuunziekten) [88]
 - *Auto-immune hepatitis type 2* (vaak in combinatie met andere auto-immuunziekten) [88,89]

- *Auto-immune hepatitis type 3* [87]
- *Door geneesmiddelen geïnduceerde auto-immune hepatitis* (naar: Tielinsäure, Dihydralazin & Halothan) [90]
- *Posttransplantaire auto-immune hepatitis* (na beenmergtransplantatie en gebruik van cytostatica) [87].

Met betrekking tot AD vormt één gebied een probleem of het in dit overzicht moet worden ingevoegd. De reden is dat ze geen AD's als zodanig zijn, maar dat ze gepaard gaan met kanker, paraneoplastische syndromen, PNS, genoemd. Er zijn veel van deze auto-immunreacties die specifiek samengaan met kanker. Om die redenen hebben we de paraneoplastische syndromen in de lijst opgenomen, zonder de volledige lijst van auto-immunreacties die in deze categorie vallen. Er worden slechts enkele voorbeelden gegeven. De PNS als zodanig worden in de lijst onder hoofdcategorieën ingevoegd, maar de specifieke reacties worden niet meegeteld in de subcategorieën.

De lijst bevat in totaal 159 AD's in 102 hoofdcategorieën plus 57 subcategorieën (uitgezonderd paraneoplastische ziekten, PNS).

9.3 De TAD – Tabel van auto-immuunziekten

De AD worden ingedeeld in alfabetische volgorde in de digitale tabel (op auto-immun.swpbook.com) met 7 kolommen, zie overzicht 5.

De TAD Tabel van auto-immuunziekten						
orgaan/ systeem	naam	subtype	subtype	subsubtype	antilichamen	anders

Overzicht 5: Het formaat van de TAD, tabel van auto-immuunziekten.

In de *eerste kolom*, voorafgaand aan elke auto-immuunziekte of elke vermoedelijke auto-immuunziekte, wordt het betreffende medische gebied (meestal het betrokken orgaan) aangegeven tussen haakjes. De legenda is als volgt:

A = bijnier, B = bloed (vaten), BL = blaas, Bo = bot, Bow = darm, C = cardiologie (hart), Ca = kraakbeen, Cs = complementatiesysteem, Ct = bindweefsel, D = huid, E = oor, Ey = oog, H = hormoon, Ha = haar, Hy = hypofyse, J = gewrichten, K = nieren, L = lever, Lo = longen, Ly = lymfeklieren, M = borst, Mu = spieren, N = zenuwstelsel, No = neus, P = pancreas, Psy = psychiatrie, R = reproductieve organen, S = maag, Sp = spleen, Sy = systemisch, T = schildklier.

In de *tweede kolom* de naam van de AD of de vermoede AD.

Na de naam geeft de *derde kolom* de status weer van de literatuur in het veld. Dit kan zijn: een mogelijke AD, als zodanig genoemd (in sommige literatuur), een duidelijke AD, paraneoplastische of een virale trigger. De korte verwijzingen na elke ziekte bevatten een nummer. Sommige AD's hebben subtypes en sub-subtypen die in de kolom na 'status' worden weergegeven.

In de *vierde* en *vijfde kolom* de subtypes en subsubtypen.

Dan komen in de *zesde kolom* de betreffende antilichamen.

De laatste, *zevende kolom* is gereserveerd voor ander bewijs dan antilichamen.

De korte referenties zijn genummerd in volgorde van verschijnen met een herhaald nummer in het geval van referentie naar hetzelfde artikel of boek.

De TAD bevindt zich op internet in een digitale vorm om bijwerken voor onderzoek mogelijk te maken en beschikbaar te stellen voor verder onderzoek (auto-immuun.swpbook.com).

10 Epiloog

Dit boek heeft wat tijd nodig gehad om te rijpen, bijna 10 jaar, en als ik het proces als zodanig bekijk zelfs 25 jaar. De medische wetenschap is niet mijn specifieke vakgebied, maar ik heb al verschillende modellen over hormonen ontwikkeld (Delfos, 2018). Tijdens het rijpingsproces van het boek groeide de wetenschappelijke steun voor mijn ideeën. Toen uiteindelijk de aanwezigheid van het immuunsysteem in de hersenen evidence-based was (Louveau, 2015), voelde ik dat de tijd gekomen was om het boek te gaan schrijven. Het immuunsysteem was tot een einde gekomen waar het begin is: de hersenen.

Mijn interesse begon met de puzzel die ik als wetenschapper ervoer met het behandelen van anorexia nervosa. De tegenstrijdigheid bij de jongeren tussen niet eten, hun gebrek aan eetlust en hun drang om tegelijkertijd te eten was een interessante wetenschappelijke puzzel die veel te gemakkelijk werd opgelost door te zeggen dat ze modomodellen kopieerden. De enorme energie van die extreem magere meisjes en soms jongens, hun goede gezondheid, nooit ziek wordend, alleen als ze te ver weg waren gegaan. Uit het onderzoek bleek dat mensen met anorexia zelden stierven aan anorexia, maar eerder door zelfmoord als ze veel ouder waren (Papadopoulos et al., 2009). Het verlies van eetlust voegde zich bij het verlies van eetlust dat gepaard gaat met elke ziekte bij mens en dier. Op dat moment dacht ik dat het immuunsysteem een belangrijke rol zou kunnen spelen bij anorexia nervosa. Het idee van beschermende immuniteit werd duidelijk. Kan dit extreme gebrek aan eetlust misschien ergens in het lichaam een verborgen ziekte aangeven? En de herhaalde ervaring dat de mensen met anorexia nervosa vaak klierkoorts hadden doorstaan of een andere grote ziekte vóór het uitbreken van anorexia, was stimulerend om verder te zoeken. Het was maar een theorie. Ik moest dieper begrijpen wat het immuunsysteem was om mijn hypotheses over bescherming door het immuunsysteem te kunnen verfijnen.

Dat is hoe mijn reis begon. De overweldigende rijkdom van al het materiaal dat op medisch bewijsmateriaal is verzameld via meerdere specialisaties te zien, vroeg erom georganiseerd te worden. De eerste stap om te kunnen begrijpen is een schema. Maar een totaalschema van het immuunsysteem bestond nog niet. Ik ontdekte dat als gevolg van specialisaties de verbinding tussen de twee meest basale systemen in het immuunsysteem nog niet was gemaakt. Het

aangeboren systeem en het adaptieve systeem waren losse, solitaire stukjes van de ene puzzel die het immuunsysteem biedt. Dat is waar het proberen om de stukken aan elkaar te leggen begon.

De schoonheid van de ontdekking dat de hersenen in geval van een beschadiging het gewonde gebied afsloten, zodat de beschadiging zich niet door de hersenen kon verspreiden, door een soort loopgraven rond het gebied te graven. In de hersenen betekent dit het doden van gezonde hersencellen rondom het beschadigde gebied (Moalem et al., 1999; Yoles et al., 2001). Hoe geniaal bleek het immuunsysteem te zijn! Het beeld van een gigantisch orkest waar alles zijn plaats heeft en elk geluid de andere geluiden in evenwicht brengt, kwam op in mijn gedachten.

Het was een streven en een avontuur om een theorie te bouwen, die recht zou doen aan het immuunsysteem en recht zou doen aan de toch al enorme hoeveelheid evidence-based materiaal over het immuunsysteem.

Ik voelde me omringd door die geweldige geest, Leonardo da Vinci, die briljant onder woorden bracht dat voor hem de wetenschap 'ijdel en vol van fouten' voelde als deze de vijf zintuigen niet had gepasseerd, niet door ervaring was gevormd. Ervaring is zeker de hoeksteen van de geneeskunde. Maar we kunnen hieraan toevoegen dat de geest het verzamelde materiaal ter hand kan nemen en de vorm kan bouwen waar alles bij elkaar past en waar ervaring zoals Leonardo da Vinci zou zeggen zijn 'ware einde' vindt, zie het motto van het boek op pagina 8.

Het was intrigerend om te zien hoe de medische wetenschap vooruitgang boekte door steen voor steen uit solide materiaal een bouwwerk op te trekken, maar tegelijkertijd verdwaald raakte in de rijkdom van al het verzamelde materiaal in al die specialisaties.

Naast het organiseren van medisch-wetenschappelijk materiaal door een proces van actief overschakelen van deductief naar inductief denken en terug, was het ook een ontdekkingstocht. Het enorme belang van het immuunsysteem werd zichtbaar, waarbij het menselijke lichaam letterlijk en figuurlijk bij elkaar werd gehouden, te beginnen met de ons omhullende huid als eerste verdedigingslinie. Het ontdekken van de rol van melatonine als een nieuwe, vierde route van activering van het complementsysteem, leek evident.

De eerste zin van het boek is: Zonder de medische wetenschap, zou ik een weduwe zijn. Het is de enige persoonlijke opmerking in het boek vóór de epiloog, maar het zet de toon. Dit boek over het immuunsysteem is een manier om mijn wetenschappelijke dankbaarheid aan de medische wetenschap over te

brennen. Zoals voor veel medische wetenschappers hun specialisatie geïnspireerd werd door hun eigen ervaring.

Hopelijk brengt het boek het inzicht in het immuunsysteem een stap verder door het genereren van veel toetsbare verbindingen en vele toetsbare hypothesen.

Dankwoord

We zijn dankbaar voor de manier waarop dr. Dörte Hamann (Afdeling auto-immuunziekten, Sanquin Diagnostics, Amsterdam, Nederland) enkele jaren geleden de ontwikkeling van ons werk volgde en zijn haar dank verschuldigd voor haar opmerkingen.

Wij danken prof. dr. Dick Swaab (Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, Amsterdam, Nederland) voor de interesse in ons werk en voor zijn adviezen met betrekking tot auto-immuniteit in het algemeen en met betrekking tot anorexia nervosa specifiek. We bedanken Eric Gershwin voor zijn stimulatie om de TAD-tabel uit te breiden met al zijn triggers en antilichamen.

Referenties

- Acuña-Castroviejo, D., Rahim, I., Acuña-Fernandez, C., Fernandez-Ortiz, M., Solera-Marin, J., Sayed, R.K.A., Diaz-Casado, M.E., Rusanova, I., Lopez, L.C. & Escames, G. (2017). Melatonin, clock genes and mitochondria in sepsis. *Cell Mol. Life Sci.* Doi: 10.1007/s00018-017-2610-1.
- Alvarez-Sanchez, N., Cruz-Chamorro, I., Diaz-Sanchez, M., Samiento-Soto, H., Medrano-Campillo, P., Martinez-Lopez, A., Lardone, P.J., Guerrero, J.M. & Carrillo-Vico, A. (2017). Melatonin reduces inflammatory response in peripheral T helper lymphocytes from relapsing multiple sclerosis patients. *J. Pineal Res.*
- Amur, S., Parekh, A. & Mummaneni, P. (2012). Sex differences and genomics in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* xxx (2012) 1e12.
- APA, American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- APA, American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosada, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosada, H., Kojima, M., Kangawa, K. & Nakao, K. (2001). Stomach is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-like Immunoreactivity Levels in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 4753-4758.
- Attia, E. (2010). Anorexia nervosa: Current status and future directions. *Annual Reviews of Medicine*, 62, 425-435.
- Atukeren, P. & Uzun, H. (2016). Melatonin's Beneficial Effects in Hepatic Injury. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy* (pp. 165-175). India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13.
- Auché, M. (1890). Des névrites périphériques chez les cancéreux. *Rev. Méd.*, 10, 785-807.
- Aydin, S., Aydin, S., Ozkan, Y. & Kumru, S. (2006). Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*, 27, 878-882.

- Batioglu, A.S., Sahin, U., Gürlek, B., Ozturk, N. & Unsal, E. (2012). The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecological Endocrinology*, 28, 2, 91-93. Doi: 10.3109/09513590.2011.589925.
- Bayliss, J.A., Lemus, M.B., Stark, R., Santos, V.V., Thompson, A., Rees, D.J., Galic, S., Elsworth, J.D., Kemp, B.E., Davies, X.J.S. & Andrews, X.Z.B. (2016). Ghrelin-AMPK Signaling Mediates the Neuroprotective Effects of Calorie Restriction in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 36(10), 3049-3063.
- Bijlsma, J.W.J., Geusens, P.P.M.M., Kallenberg, C.G.M. & Tak, P.P. (2004). *Reumatologie en klinische immunologie* (first ed.). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Bilbo, S.D. & Schwartz, J.M. (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, Vol. 3, 14, 1-14. Doi: 10.3389/neuro.08.014.2009.
- Birmingham, C.L., Su, J. & Hlynsky, J.A. (2005). The mortality rate from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 38, 2, 143-147.
- Bresciani, E., Tamiazzo, L., Torsesello, A., Bulgarelli, I., Rapetti, D., Caporali, S., Perrissoud, D., Moulin, A., Fehrentz, J.A., Martinez, J. & Locatelli, V. (2008). Ghrelin Control of GH Secretion and Feeding Behaviour : The Role of the GHS-R1a Receptor Studied in vivo and in vitro Using Novel Non-Peptide Ligands. *Eating and Weight Disorders*, 13, 3, e67-e74.
- Broglio, F., Gianotti, L., Destefanis, S., Fassino, S., Abbate, D.G., Mondelli, V., Lanfranco, F., Gottero, C., Gauna, C., Hofland, L., Lely, A.J. van der & Ghigo, E. (2004). The endocrine response to acute ghrelin administration is blunted in patients with anorexia nervosa, a ghrelin hypersecretory state. *Clinical Endocrinology*, 60, 592-599.
- Brown, G.M., Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I. & Cardinali, D.P. (2009). Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 7, 69-81.
- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.*, 336, 186-195.
- Callahan, H.S., Cummings, D.E., Pepe, M.S., Breen, P.A., Matthys, C.C. & Weigle, D.S. (2004). Postprandial suppression of plasma ghrelin levels is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 1319-1324.

- Chen, V. C-H., Wu, S-I., Huang, K-Y., Yang, Y-H., Kuo, T-Y., Liang, H-Y., Huang, K-L. & Gossop, M. (2018). Herpes Zoster and Dementia. A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J. Clin. Psychiatry*, 79(1), 16m11312. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11312>.
- Chovancova, B., Hudecova, S., Lencesova, L., Babula, P., Rezuchova, I., Penesova, A., Grman, M., Moravcik, R., Zeman, M. & Krizanova, O. (2017). Melatonin-Induced Changes in Cytosolic Calcium might be Responsible for Apoptosis Induction in Tumour Cells. *Cell Physiol. Biochem.*, 44(2), 763-777. Doi: 10.1159/000485290. Epub 2017 Nov 23.
- Colella, M., Biran, V. & Baud, O. (2016). Melatonin and the newborn brain. *Early Hum. Dev.*, 2016 Nov, 102, 1-3. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.001. Epub 2016 Sep 9.
- Cordona Can, S., Merkestein, M., Skibicka, K., Dickson, S.L. & Adan, R.A.H. (2012). Role of Ghrelin in the psychophysiology of eating disorders. Implications for pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 26, 281-296.
- Cowley, M.A., Pronchuk, N., Fan, W., Dinulescu, D.M., Colmers, W.F. & Cone, R.D. (1999). Integration of NPY, AGRP, and Melanocortin Signals in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Evidence of a Cellular Basis for the Adipostat. *Neuron*, 24, 155-163.
- Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E. & Weigle, D.S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714-1719.
- Da Vinci, L. *Collected Works of Leonardo da Vinci, The Notebooks of Leonardo da Vinci, 9 True science based on the Testimony of the Senses* (pp. 10-14). Pergamon Media.
- Damasio, A. (1999). *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness*. San Diego/New York/London: Harcourt.
- Day, J., Ternouth, A. & Collier, D.A. (2009). Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? *Epidemiol. Psychiatr. Soc.*, 2009 Apr-Jun, 18(2), 96-100.
- Delfos, M.F. (2011). *De lijn kwijt. Behandeling van anorexia, boulimia en obesitas*. Amsterdam: Pearson. [*The lost line. Treatment of anorexia, bulimia and obesity*].
- Delfos, M.F. (2017). *Unravelling Autism. Introduction to Autism with the Socioscheme*. PICOWO-Series Part 12. Amsterdam: SWP Publishers.

- Delfos, M.F. (2018). *The beauty of the difference. Why men and women are different and the same*. Amsterdam: SWP Publishers.
- Deniz, O.G., Turkmen, A.P., Onger, M.E., Berrin Zuhul Altunkaynak, B.Z. & Kaplan, S. (2016). Melatonin and Melatonin Receptors in Neuroprotection. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13, p. 65-75.
- Descartes, R. (1637). La dioptrique. In: *Discours de la méthode*, Leiden, Ian Maire. In: Adam & Tannery (1964-1974), vol. VI.
- Dezaki, K., Hosoda, H., Kakei, M., Hashiguchi, S., Watanabe, M., Kanagawa, K. & Yada, T. (2004). Endogenous Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca²⁺ Signaling in β -Cells Implication in the Glycemic Control in Rodents. *Diabetes*, 53, 3142-3151.
- Drake, P.M., Nathan, J.K., Stock, C.M., Chang, P.V., Muench, M.O., Nakata, D., Reader, J.R., Gip, P., Golden, K.P., Weinhold, B., Gerardy-Schahn, R., Troy, F.A. 2nd & Bertozzi, C.R. (2008). Polysialic acid, a glycan with highly restricted expression, is found on human and murine leukocytes and modulates immune responses. *J. Immunol.*, 2008 Nov 15, 181(10), 6850-6858.
- Dzaja, A., Dalal, M.A., Himmerich, H., Uhr, M., Pollmächer, T. & Schuld, A. (2004). Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*, 286, 963-967.
- English, P.J., Ghatei, M.A., Malik, I.A., Bloom, S.R. & Wilding, J.P.H. (2002). Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 6, 2984-2987.
- Escribano, B.M., Colín-González, A.L., Santamaría, A. & Túnez, I. (2014). The role of melatonin in multiple sclerosis, Huntington's disease and cerebral ischemia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 13(6), 1096-1119.
- Fassino, S., Daga, G.A., Mondelli, V., Piero, A., Broglio, F., Picu, A., Giordano, R., Baldi, M., Arvat, E., Ghigo, E. & Gianotti, L. (2005). Hormonal and metabolic responses to acute ghrelin administration in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 534-540.
- Fernando, S. & Rombauts, L. (2014). Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*, 7, 98.
- Fetissov, S.O., Hallman, J., Orelund, L., Af Klinteberg, B., Grenbäck, E., Hulting, A.-L. & Hökfeldt, T. (2002). Autoantibodies against α -MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26), 17155-17160.

- Fetissov, S.O. & Déchelotte, P. (2008). The putative role of antibodies in anorexia nervosa. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11, 428-434.
- Fetissov, S.O., Lucas, N. & Legrand, R. (2017). Ghrelin-Reactive Immunoglobulins in Conditions of Altered Appetite and Energy Balance. *Front. Endocrinol.*, 27 January. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00010>.
- Gantt, S., Gervassi, A., Jaspan, H. & Horton, H. (2014). The role of myeloid-derived suppressor cells in immune ontogeny. *Frontiers in Immunology. Immunotherapies and Vaccines*, Vol. 5, 387, 1-6. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00387.
- Geliebter, A., Gluck, M.E. & Hashim, S.A. (2005). Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *Journal of Nutrition*, 135, 1326-1330.
- Ghareghani, M., Scavo, L., Arnoult, D., Zibara, K. & Farhadi, N. (2018). Melatonin therapy reduces risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 32(2), 181-187. Doi: 10.1111/fcp.12337. Epub 2017 Dec 15.
- Ghelardoni, S., Carnicelli, V., Frascarelli, S., Ronda-Testoni, S. & Zucchi, R. (2006).
- Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression. *Journal of Endocrinology Investigation*, 29(2), 115-121.
- Gorwood, P., Blanchet-Collet, C., Chartrel, N., Duclos, J., Déchelotte, P., Hanachi, M., Fetissov, S., Godart, N., Melchior, J-C., Ramoz, N., Rovere-Jovene, C., Tolle, V., Viltart, O. & Epelbaum, J. (2016). New Insights in Anorexia Nervosa. *Front. Neurosci.*, 29 June 2016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00256>.
- Graus, F., Ariño, H. & Dalmau, J. (2014). Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*, 123(21), 3230-3238.
- Groschl, M., Topf, H.G., Bohlender, J., Zenk, J., Klussmann, S., Dotsch, J., Rascher, W. & Rauh, M. (2005). Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin. Chem.*, 51, 997-1006.
- Gubbels, B.M.R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunology*, 294 (2), 102-110. Doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.002. Epub 2015 Feb 10.
- Hamilton, L.W. & Timmons, R. (1990). *Principles of Behavioral Pharmacology*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

- Hansen, T.K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J.S. & Jørgensen, J.O.L. (2002). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical Endocrinology*, 56, 203-206.
- Happé, F.G.E. (1994). *Autism. An introduction to psychological theory*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Harley, J.B., Chen, X., Pujato, M., Miller, D., Maddox, A., Forney, C., Magnusen, A.F., Lynch, A., Chetal, K., Yukawa, M., Barski, A., Salomonis, N., Kaufman, K.M., Kottyan, L.C. & Weirauch, M.T. (2018). Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nature Genetics*, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0102-3>.
- Hauben, E., et al. (2001). Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J. Clin. Invest.*, 108, 591-599.
- Helbert, M. (2017). *Immunology for Medical students* (third ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Herxheimer, A. (2014). Jet lag. *Clinical Evidence*, 04, 2303.
- Höftberger, R., Rosenfeld, M. & Dalmau, J. (2015). Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Curr. Opin. Oncol.*, 27(6), 489-495. Doi: 10.1097/CCO.000000000000222.
- Holck Draborg, A., Duus, K. & Houen, G. (2013). Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2013, Article ID 535738, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/535738>.
- Hornsby, A.K.E., Redhead, Y.T., Reesa, D.J., Ratcliffa, M.S.G., Reichenbach, A., Wells, T., Francis, L., Amstalden, K., Andrews, Z.Z., Jeffrey, S. & Davies, J.S. (2016). Short-term calorie restriction enhances adult hippocampal neurogenesis and remote fear memory in a Ghrelin-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 63 (2016), 198-207.
- Ilcol, Y.O. & Hizli, B. (2007). Active and total ghrelin concentrations increase in breast milk during lactation. *Acta Paediatr.*, 96(11), 1632-1639. Epub 2007 Sep 19.
- Iordache, L., Launay, O., Bouchaud, O., Jeantils, V., Goujard, C., Boue, F., Cacoub, P., Hanslik, T., Alfred Mahr, A., Lambotte, O. & Fain, O. (2014). Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmunity Reviews*, 13 (2014), 850-857.
- Ismail, A.Q.T. (2017). Does placental MDSC-mediated modulation of arginine levels help protect the foetus from auxotrophic pathogens? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. Doi.org/10.1080/14767058.2017.1319935.

- Jain, P., Jain, M., Halder, C., Singh, T.B. & Jain, S. (2013). Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 6(4), 253-258.
- Janahi, E.M.A., Shukla Das, S., Bhattacharya, S.N., Haque, S., Akhter, N., Jawed, A., Wahid, M., Mandal, R.K., Lohani, M., Areeshi, M.Y., Vishnampettai, G., Ramachandran, V.G.R., Almalki, S. & Dar, S.A. (2018). Cytomegalovirus aggravates the autoimmune phenomenon in systemic autoimmune diseases. *Microbial Pathogenesis*, 120 (2018), 132-139.
- Janas-Kozik, M., Krupka-Matuszczyk, I., Malinowska-Kolodziej, I. & Lewin-Kowalik, J. (2007). Total ghrelin plasma level in patients with the restrictive type of anorexia nervosa. *Regulatory Peptides*, 140, 1-2, 43-46.
- Janekova, A., Janega, P., Rychly, B., Kuracinova, K. & Bapal, P. (2015). The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynologia Polska*, 66(2), 132-136. Doi: 10.5603/EP.2015.0020.
- Jaworek, J. & Konturek, S.J. (2014). Hormonal protection in acute pancreatitis by ghrelin, leptin and melatonin. *World Journal Gastroenterology*, 7, 20(45), 16902-16912. Doi: 10.3748/wjg.v20i45.16902.
- Kent, A.K.E., Beynon, A.L., Hornsby, A.K.E., Bekinschtein, P., Bussey, T.J., Jeffrey, S., Davies, J.S. & Saksida, L.M. (2015). The orexigenic hormone acyl-ghrelin increases adult hippocampal neurogenesis and enhances pattern separation. *Psychoneuroendocrinology*, 51 (2015), 431-439.
- Kim, M.K., Park, E.A., Kim, H.J., Choi, W.Y., Cho, J.H., Lee, W.S., Cha, K.Y., Kim, Y.S., Lee, D.R. & Yoon, T.K. (2013). Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online*, 26, 22-29.
- King, J.C. (2003). The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *Journal of Nutrition*, 133(5Suppl2), 1732S-1736S. Doi: 10.1093/jn/133.5.1732S.
- Kipnis, J., et al. (2001). Neuronal survival after CNS insult is determined by a genetically encoded autoimmune response. *Journal of Neuroscience*, 21(13), 4564-4571.
- Klein, S. (2009). *De erfenis van Da Vinci. Wereld en wetenschap van Leonardo da Vinci* (pp. 170-171). Amsterdam: Ambo.
- Kloss, J.D., Perlis, M.L., Zamzow, J.A., Culnan, E.J. & Gracia, C.R. (2015). Sleep, sleep disturbance and fertility in women. *Sleep Medicine Reviews*, 22 (2015), 78-87.

- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762), 656-660.
- Kojima, S., Nakahara, T., Nagai, N., Muranaga, T., Tanaka, M., Yasuhara, D., Masuda, A., Date, Y., Ueno, H., Nakazato, M. & Naruo, T. (2005). Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clinical Endocrinology*, 62, 74-78.
- Kumar, P. & Clark, M. (2005). *Clinical Medicine* (sixth ed.). London: Elsevier Saunders.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. & Robbins (2005). *Pathological Basis of Disease* (seventh ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Lahita, R.G, Chiorazzi, N. & Reeves, W.H. (2000). *Textbook of the autoimmune disorders* (first ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lavinia, A., Inui, A., Meguid, M.M., Molfino, A., Conte, C. & Fanelli, F.R. (2008). NPY and brain monoamines in the pathogenesis of cancer anorexia. *Nutrition*, 24 (2008), 802-805.
- López-Muñoz, F., Srinivasan, V., Berardis, D. de, Álamo, C. & Kato, T.A. (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13.
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T.J., Eccles, J.D., Rouhani, S.J., Paske, D., Derecki, N.C., Castle, D., Mandell, J.W., Lee, K.S., Harris, T.H. & Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, Vol. 523, 337-341. Doi: 10.1038/nature14432.
- Maganhin, C.C., Fuchs, L.F., Simões, R.S., Oliveira-Filho, R.M., Simões, M.J. de, Baracat, E.C. & Soares, J.M. (2013). Effects of melatonin on ovarian follicles. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 166, 178-184.
- Mahajan, V.S. & Pillai, S. (2016). Sialic acids and autoimmune disease. *Immunol. Rev.*, 2016, Jan, 269(1), 145-61. Doi: 10.1111/imr.12344.
- Maverakis, E., Goodarzi, H., Wehrli, L.N., Ono, Y. & Gracia, M.S. (2012). The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunology*, 42(2), 135-144. Doi: 10.1007/s12016-010-8248-5.
- McCusker, R.H. & Kelley, K.W. (2013). Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J. Exp. Biol.*, 216(1), 84-98. Doi: 10.1242/jeb.073411.
- Medina, K.L. (2016). Overview of the immune system. Chapter 4. In: Pittock, S.J. & Vincent, A. (editors). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 133 (3rd series) *Autoimmune Neurology*. Elsevier B.V.

- Meer, J. van der & Stehouwer, C.D.A. (2015). *Interne geneeskunde* (thirteenth ed.). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Meslé, F. & Vallin, J. (1989). Reconstitution de tables annuelles de mortalité pour la France au XIXe siècle. *Population*, 6, 1121-1158.
- Miljic, D., Pekic, S., Djurovic, M., Doknic, M., Milic, N., Casanueva, F.F., Ghatei, M. & Popovic, V. (2006). Ghrelin has Partial or No Effect on Appetite, Growth Hormone, Prolactin, and Cortisol Release in Patients with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 4, 1491-1495.
- Mizee, M.R. & Vries, H.E. de (2013). Blood-brain barrier regulation. *Tissue Barriers*, 1(5), e26882.
- Moalem, G., et al. (1999). Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat. Med.*, 5, 49-55.
- Monteleone, A.M., Monteleone, P., Dalle Grave, R., Nigro, M., El Goch, M., Calugi, S., Cimino, M. & Maj, M. (2016). Ghrelin response to hedonic eating in underweight and short-term weight restored patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 235, 55-60.
- Monteleone, P., Martiadis, V., Fabrazzo, M., Serritella, C. & Maj, M. (2003). Ghrelin and leptin responses to food ingestion in bulimia nervosa: implications for binge-eating and compensatory behaviours. *Psychological Medicine*, 33, 1387-1394.
- Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, A., Martiadis, V., Serritella, C. & Maj, M. (2005). Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 243-250.
- Morrow, J., Nelson, L., Watts, R. & Isenberg D. (1999). *Autoimmune Rheumatic Disease* (second ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Moss, J.I. (2012). Gulf War illnesses are autoimmune illnesses caused by reactive oxygen species which were caused by nerve agent prophylaxis. *Medical hypotheses*, 79(2), 283-284. doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.043.
- Murphy, K.G. & Bloom, S.R. (2004). Gut hormones in the control of appetite. *Experimental Physiology*, 89, 5, 507-516.
- Nairn, J. & Helbert, M. (2002). *Immunology for Medical Students* (first ed.). Philadelphia: Elsevier Mosby.
- Nairn, R. & Helbert, M. (2014). *Immunology for medical students*. London/ New York: Elsevier Mosby.

- Nakahara, T., Kojima, S., Tanaka, M., Yasuhara, D., Harada, T., Sagiya, K.I., Muranaga, T., Nagai, N., Nakazato, M., Nozoe, S.I., Naruo, T. & Inui, A. (2007). Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 41(10), 814-820. Doi: 10.1016/j.psychires.2006.07.021.
- Nakai, Y., Hosoda, H., Nin, K., Ooya, C., Hayashi, H., Akamizu, T. & Kangawa, K. (2003). Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology*, 149, R1-R3.
- Nedvidkova, J., Kryorkkova, I., Bartak, V., Papezova, H., Gold, P.W., Alesci, S. & Pacak, K. (2003). Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 1678-1682.
- Nevo, U., Kipnis, J., Golding, I., Shaked, I., Neumann, A., Akselrod, S. & Schwartz, M. (2003). Autoimmunity as a special case of immunity: removing threats from within. *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 9, No. 3, 88-93. Doi: 10.1016/S1471-4914(03)00024-8.
- Nevo, U., Golding, I., Neumann, A.U., Schwartz, M. & Akselrod, S. (2004). Autoimmunity as an immune defense against degenerative processes: a primary mathematical model illustrating the bright side of autoimmunity. *Journal of Theoretical Biology*, 277, 583-592. Doi: 10.1016/j.jtbi.2003.11.031.
- Nishihara, T., Hashimoto, S., Ito, K., Nakaoka, Y., Matsumoto, K., Hosoi, Y. & Motimoto, Y. (2014). Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*, 30, 5, 359-362. Doi: 10.3109/09513590.2013.879856.
- Nunn, C.L., Linderfors, P., Pursall, E.R. & Rolff, J. (2009). On sexual dimorphism in immune function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 364, 61-69. Doi: 10.1098/rstb.2008.0148.
- Obermeier, B., Verma, A. & Ransohoff, R.M. (2016). The Blood-brain barrier. In: S.J. Pittock & A. Vincent. *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 39-59). Vol 133 (3rd series) *Autoimmune Neurology*. London: Elsevier.
- Ohgidani, M., Takahiro, A., Kato, T.A., Mizoguchi, Y., Horikawa, H., Monji, A., & Kanba, S. (2016). Antidepressants Modulate Microglia Beyond the Neurotransmitters Doctrine of Mood Disorders. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin*,

- Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13, p. 611-620.
- Opie, L.H. & Lecour, S. (2016). Melatonin has multiorgan effects. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2, 258-265.
- Pakpoor, J., Giovannoni, G., Ramagopalan, S.V. (2013). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation? *Expert. Rev. Neurother.*, Mar, 13(3), 287-297. Doi: 10.1586/ern.13.6.
- Papadopoulous, F.C., Ekblom, A., Brandt, L. & Ekselius, L. (2009). Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *British Journal of Psychiatry*, 194, 10-17.
- Parham, P. (2015). *The immune system* (fourth ed.) New York: Garland Science.
- Peschke, E., Bähr, I. & Mühlbauer, E. (2015). Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J. Pineal Res.*, Aug, 59(1), 1-23. Doi: 10.1111/jpi.12240. Epub 2015 Jun 6.
- Pittock, S.J. & Vincent, A. (2016). Introduction to autoimmune neurology. In: S.J. Pittock & A. Vincent. *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 3-14). Vol. 133 (3rd series) *Autoimmune Neurology*. Elsevier.
- Rad, S.S., Abbasalizadeh, S., Haghjo, A.G., Sadagheyani, M., Montaseri, A. & Rad, J.S. (2013). Serum levels of melatonin and oxidative stress markers and correlation between them and infertile men. *Journal of Caring Science (JCS)*, 2013, 2(4), 287-294.
- Rad, S.S., Abbasalizadeh, S., Haghjo, A.G., Sadagheyani, M., Montaseri, A. & Rad, J.S. (2015). Evaluation of the melatonin and oxidative stress markers level in serum of fertile and infertile women. *Iran Journal of Reproductive Medicine*, 13 (7), 439-444.
- Ramirez-Rodriguez, G.B. (2016). Melatonin Induces Antidepressant-Like Behavior by Promotion of Adult Hippocampal Neurogenesis. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13, p. 129-136.
- Ramos, E., Patiño, P., Marco-Contelles, J.L., Cacabelos, R. & Romero, A. (2016). Therapeutic Potential of Melatonin in Combination with Other Drugs Against Neurodegeneration. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy* (p. 91-99). India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13.

- Rasmussen, N.S., Draborg, A.H., Nielsen, C.T., Jacobsen, S. & Houen, G. (2015). Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in systemic lupus erythematosus patients, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 44, 2, 143-149. Doi: 10.3109/03009742.2014.973061.
- Rauh, M., Gröschl, M., Topf, H., Bohlender, J., Zenk, J., Klusmann, S., Dötsch, J. & Rascher, W. (2005). Identification of ghrelin in human saliva: Production of the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clinical Chemistry*, 51(6), 997-1006.
- Reiter, R.J., Tan, D.X., Jou, M.J., et al. (2008). Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: Melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrino Lett.*, 29, 391-398.
- Rinaldi, M., Perricone, C., Ortega-Hernandez, O.D., Perricone, R. & Shoenfeld, Y. (2014). Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus*, 23, 554-567.
- Roohbakhsh, A., Shamsizadeh, A., Hayes, A.W., Reiter, R.J. & Karimi, G. (2018). Melatonin as an endogenous regulator of diseases: The role of autophagy. *Pharmacological Research*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.022>.
- Rose, N.R., & Mackay, I.R. (1998). *The Autoimmune Diseases* (second ed.). San Diego: Academic Press.
- Roux, C.W. le, Patterson, M., Vincent, R.P., Hunt, C., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2005). Postprandial Plasma Ghrelin is Suppressed Proportional to Meal Calorie Content in Normal-Weight But Not Obese Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 2, 1068-1071.
- Rüdiger, H.W. (2004). Gesundheitliche Probleme bei Nacht- und Schichtarbeit sowie beim Jetlag. *Internist*, 45, 1021-1025. Doi: 10.1007/s00108-004-1257-9.
- Sack, R.L. (2009). The pathophysiology of jet lag. *Travel Med. Infect. Dis.*, 7(2), 102-110. Doi: 10.1016/j.tmaid.2009.01.006.
- Santos, V.V., Stark, R., Rial, D., Silva, H.B., Bayliss, J.A., Lemus, M.B., Davies, J.S., Cunha, R.A., Prediger, R.D. & Andrews, Z.B. (2017). Acyl ghrelin improves cognition, synaptic plasticity deficits and neuroinflammation following amyloid β (A β 1-40) administration in mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 29 (2017), 1-11. Doi: 10.1111/jne.12476.
- Scherag, S., Hebebrand, J. & Hinney, A. (2010). Eating disorder: The current status of molecular genetic research. *European Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 211-226.

- Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. (2007). *Anatomische atlas. Prometheus. Hoofd en neuroanatomie* (p. 142). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Schwartz, M. & Kipnis, J. (2004). Self and non-self discrimination is needed for the existence rather than deletion of autoimmunity: the role of regulatory T cells in protective autoimmunity. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.*, 61, 2285-2289. 1420-682X/04/182285-05. Doi: 10.1007/s00018-004-4233-6.
- Schwartz, M. & Kipnis, J. (2005). Protective autoimmunity and neuroprotection in inflammatory and noninflammatory neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 233, 163-166.
- Schwartz, M. & Ziv, Y. (2008). Immunity to self and self-maintenance: a unified theory of brain pathologies. *Trends in Immunology*, vol. 28, no. 5. Doi: 10.1016/j.it.2008.01.003.
- Schwartz, M. & Schechter, R. (2010). Protective autoimmunity functions by intracranial immunosurveillance to support the mind: The missing link between health and disease. *Molecular Psychiatry*, 15, 342-354. Doi: 10.1038/mp.2010.31.
- Schwartz, M. & Raposo, C. (2014). Protective Autoimmunity: A Unifying Model for the Immune Network Involved in CNS Repair. *The Neuroscientist*, 2014, Vol. 20(4), 343-358.
- Schwartz, M. & Ziv, Y. (2014). Immunity to self and self-maintenance: a unified theory of brain pathologies. *Trends in Immunology*, Vol. 29., No. 5. Doi: 10.1016/j.it.2008.01.003.
- Science News (2016). University of Virginia Health System (2015, June 1). Missing link found between brain, immune system; major disease implications. *ScienceDaily*. Retrieved January 16, 2016 from www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150601122445.htm.
- Sedlackova, D., Kopeckova, J., Papezova, H., et al. (2012). Comparison of high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa. *Nutrition & Metabolism*, 9 (2012), p. 52.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. & Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 240-244.

- Shiroma, M.F.E., Botelho, N.M., Damous, L.L., Baracat, E.C. & Soares-Jr, J.M. (2016). Melatonin influence in ovary transplantation: systematic review. *Journal of Ovarian Research*, 9, p. 333. Doi: 10.1186/s13048-016-0245-8.
- Signorini, A., De Filippo, E. & Panico, S. (2007). Long-term mortality in anorexia nervosa: a report after 8-year follow-up and a review of the most recent literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61, 1, 119-122.
- Smatti, M.K., Al-Sadeq, D.W., Ali, N.H., Gianfranco Pintus, G., Haissam Abou-Saleh, H. & Nasrallah, G.K. (2018). Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.*, 8 (2018), 211. Published online 2018 Jun 13. Doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
- Sokol, M.S., Carroll, A.K., Heebink, A.K., Hoffman-Rieken, K.M., Goudge, C.S. & Ebers, D.D. (2009). Anorexia nervosa in identical triplets. *CNS Spectr.*, 2009 Mar, 14(3), 156-162.
- Sompayrac, L. (2016). *How the Immune System Works* (fifth ed., p. 10). Chichester, UK: Wiley Blackwell.
- Srinivasan, V., Spence, D.W., Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I. & Cardinali, D.P. (2008). Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 6, 17-28.
- Steinhausen, H.C. (2009). Outcome of eating disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(1), 225-242.
- Stencel-Baerenwald, J.E., Reiss, K., Reiter, D.M., Stehle, T. & Dermody, T.S. (2014). The sweet spot: defining virus-sialic acid interactions. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014 Nov, 12(11), 739-49. Doi: 10.1038/nrmicro3346. Epub 2014 Sep 29.
- Stock, S., Lechner, P., Wong, A.C.K., Ghatei, M.A., Kieffer, T.J., Bloom, S.R. & Chanoine, J.-P. (2005). Ghrelin, Peptide YY, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide, and Hunger Responses to a Mixed Meal in Anorexic, Obese, and Control Female Adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 4, 2161-2168.
- Sullivan, P.F. (1995). Mortality in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 152, 7, 1073-1074.
- Swaab, D.F. (2003). *The human hypothalamus: Basic and clinical aspects. Part I: Nuclei of the human hypothalamus and adjacent brain structures*. Amsterdam: Elsevier.

- Swaab, D.F. (2004). The Human Hypothalamus. Basic and Clinical Aspects. Part II: Neuropathology of the Hypothalamus and Adjacent Brain Structures. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 80 (p. 188). Amsterdam: Elsevier.
- Swaab, D.F. (2015). *We are our brains: A neurobiography of the brain, from the womb to Alzheimer's*. New York: Spiegel & Grau, Random House LLC.
- Szekeres-Bartho, J. (2002). Immunological relation between the mother and the fetus. *Intern. Rev. Immunol.*, 21, 471-495. Doi: 10.1080/08830180190048172.
- Talal, N. (1980) Autoimmunity. In: H.H. Fudenberg, D. Stites, J.L. Caldwell & J.V. Welles. *Basic & Clinical Immunology* (p. 220, p. 230). Los Altos, California: Lange Medical Publications.
- Tanaka, M., Naruo, T., Muranaga, T., Yasuhara, D., Shiiya, T., Nakazato, M., Matsukura, S. & Nozoe, S. (2002). Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *European Journal of Endocrinology*, 146, 1-3.
- Tanaka, M., Naruo, T., Nagai, N., Kuroki, N., Shiiya, T., Nakazato, M., Matsukura, S. & Nozoe, S. (2003a). Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 17-22.
- Terzi, M., Onger, M.E., Turkmen, A.P., Kaya, S.E., Kaplan, A.A., Altunkaynak, B.Z. & Kaplan, S. (2016). Association Between Melatonin and Neuroimmune Diseases. In: F. López-Muñoz, V. Srinivasan, D. de Berardis, C. Álamo & T.A. Kato (eds.). *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy* (p. 137-149). India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-2803-5_13.
- Theofilopoulos, A.N. & Bona, C.A. (2002). *The molecular pathology of autoimmune diseases* (second ed.). London: Taylor & Francis.
- Troisi, A., Di Lorenzo, G., Lega, I., Tesauro, M., Bertoli, A., Leo, R., Iantorno, M., Pecchioli, C., Rizza, S., Turriziani, M., Lauro, R. & Siracusano, A. (2005). Plasma Ghrelin in Anorexia, Bulimia, and Binge-Eating Disorder: Relations with Eating Patterns and Circulating Concentrations of Cortisol and Thyroid Hormones. *Neuroendocrinology*, 81, 259-266.
- Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E. & Heiman, M.L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50, 707-709.
- University of Virginia School of Medicine (2015). Missing link found between brain, immune system – with profound disease implications. <http://news-room.uvahealth.com/about/news-room/missing-link-found-between-brain-immune-system-with-profound-disease-implications>.

- Varchetta, S., Lusso, P., Hudspeth, K., Mikulak, J., Mele, D., Paolucci, S., Cimbrotti, R., Malnati, M., Riva, A., Maserati, R., Mondelli, M.U. & Mavilio, D. (2013). Sialic acid-binding Ig-like lectin-7 interacts with HIV-1 gp120 and facilitates infection of CD4^{pos} T cells and macrophages. *Retrovirology*, 2013, 10, 154. Published online 2013 Dec 13. Doi: doi.org/10.1186%2F1742-4690-10-154.
- Venkatesan, A. & Benavides, D.R. (2015). Autoimmune Encephalitis and its Relation to Infection. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 15 (2015), 3. Doi: 10.1007/s11910-015-0529-1.
- Vink, T., Hinney, A., Van Elburg, A.A., Van Goozen, S.H.M., Sandkuijl, L.A., Sinke, R.J., Herpez-Dahlman, B.M., Hebebrand, J., Remschmidt, Van Engeland, H. & Adan, R.A.H. (2001). Association between an Agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 6, 325-328.
- Vitiello, B. & Lederhendler, I. (2000). Research on eating disorders: current situation and future prospects. *Biolo. Psychiatry*, 47, 777-786.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D.M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillo, A.P., Thomson, M.A., Harvey, P., Valentine, A., Davies, S.E. & Walker-Smith, J.A. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* • Vol. 351 • February 28, 1998. Retracted.
- Weikel, J.C., Wichniak, A., Ising, M., Brunner, H., Friess, E., Held, K., Mathias, S., Schmid, D.A., Uhr, M. & Steiger, A. (2003). Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*, 284, 2, 407-415.
- Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 5992.
- Xiong, G., Zhang, B., Huang, M.Y., Zhou, H., Chen, L.Z., Feng, Q.S., Luo, X., Lin, H.J. & Zeng, Y.X. (2014). Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence. *PLoS One*, 2014 Jun 10, 9(6), e99857. Doi: 10.1371/journal.pone.0099857. eCollection 2014.
- Yang, J-J., Tsai, M-S., Sun, H-Y., Szu-Min Hsieh, S-M., Chen, M-Y., Sheng, W-H., Shan-Chwen Chang, S-C. (2015). Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48 (2015), 130-136.

- Yoles, E., et al. (2001). Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *Journal of Neuroscience*, 21 (11), 3740-3748.
- Zaborowski, M.P., Spaczynski, M., Nowak-Markwitz, E. & Michalak, S. (2014). Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2014 Jun 26.
- Zandman-Goddard, G., Peeva, E. & Shoenfeld, Y. (2006). Gender and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 6, 366-372.

Appendix I

Digitale appendix, TAD-Table of Autoimmune Diseases/Tabel auto-immuun-
ziekten, zie website (auto-immuun.swpbook.com).

Appendix II Woordenlijst

Aangeboren immuunsysteem: (1 standaard): Het aangeboren deel van het immuunsysteem dat bijna alle ziekteverwekkers aankan en vervolgens vernietigt of doorstuurt naar het adaptieve systeem.

(2 Delfos): Het basisdeel van het immuunsysteem, dat als eerste in de evolutie verschijnt. Het onderscheidt eigen van niet-eigen cellen, gezond van niet-gezonde cellen en gunstig voor of schade toebrengend aan het lichaam. Dit kunnen pathogenen en andere niet-eigen cellen zijn (gezonde en ongezonde); cellen van slecht functionerende delen van het lichaam of in verband staand met slecht functionerende delen van het lichaam. Algemene basisfunctie: beoordeelt cellen en markeert ze voor herkenning in het lichaam door het immuunsysteem. Getriggerd door ziekteverwekkers, infectie en slecht functioneren van het lichaam. Het gebruikt de vier routes (1 melatonine route, 2 alternative route; 3 lectine-route en 4 klassieke route) om cellen te verwerken en de meest elementaire – meest gezonde – lichaamsfuncties te organiseren.

Adaptieve immuun systeem (1 standaard): Het deel van het immuunsysteem dat in actie komt, wanneer het aangeboren immuunsysteem een bepaald pathogeen niet kan doden of vernietigen. Het haakt aan bij het aangeboren immuunsysteem. Het produceert een grote verscheidenheid van antilichamen om de diversiteit van ziekteverwekkers het hoofd te bieden. Het wordt getriggerd door een pathogeen en maakt gebruik van de lectine- en de klassieke routes.

(2 Delfos): Het deel van het immuunsysteem dat in actie komt wanneer het aangeboren immuunsysteem het volledig verwerken en bewerken van cellen niet kan uitvoeren. Het werkt samen met het aangeboren immuunsysteem en krijgt ook informatie van het aangeboren immuunsysteem. Aangedreven door ziekteverwekkers, infecties en slecht functioneren van het lichaam. Het maakt gebruik van de alternatieve, de lectine en de klassieke route.

Anorexia: 1 Lage CI – lage calorie inname: Lage CI vergezelt gewoonlijk elke ziekte in het lichaam.

2 AN, anorexia nervosa: 1 (standaard): Zeer lage calorie-inname. AN wordt beschouwd als een psychiatrische stoornis.

2 (Delfos): Erg lage calorie inname, reactie van het auto-immuunsysteem in balans met een slecht functionerend deel van het lichaam.

Antigeen: Herkend door een antilichaam of B-celreceptor en doelwit voor een antilichaam of een T-cel.

Antilichaam: Vorm van immunoglobuline tot expressie gebracht door een B-cel om een pathogeen of een eigen-cel aan te vallen.

Apoptose: Celdood vanuit de cel, ook wel geprogrammeerde celdood genoemd:

1. geprogrammeerde celdood als onderdeel van de voortdurende verjonging van weefsels; 2. afstoting van dood weefsel, bijvoorbeeld een huidkorst; 3. haaruitval; 4. autoimmuun veroorzaakte celdood.

Auto-immunreactie (Delfos): Reactie van het auto-immuunsysteem gericht op (gezond en ongezond) zelfweefsel.

Auto-immuunsysteem: Het deel van het immuunsysteem dat eigen weefsel als doel heeft.

Auto-immuun ziekte, AZ/AD: Ziekte die ontstaat doordat antilichamen eigen weefsel aanvallen.

Bloed-Hersenbarrière, Blood Brain Barrier, BBB: Barrière tussen de circulatie in de hersenen en de systemische circulatie in het lichaam, ook geconceptualiseerd als een interface tussen de hersenen en de rest van het lichaam. Wordt beschouwd de hersenen te beschermen tegen ziekteverwekkers.

Co-evolutie (Parham): Het evolutionaire proces waarbij zowel het aangeboren immuunsysteem als het adaptieve immuunsysteem in interactie met elkaar evolueren door het stimuleren en beïnvloeden van elkaars ontwikkeling.

Complement cascade: (1 standaard): De immuuncellen die actief zijn bij het vernietigen van pathogenen.

(2 Delfos): De immuuncellen die actief zijn in het organiseren van de verwerking van cellen in het lichaam.

Complementsysteem: Het deel van het immuunsysteem dat geactiveerd kan worden via vier routes om cellen te verwerken: gezond, ongezond, virus-sen, bacteriën, parasieten en schimmels.

HLA-complex, Human Leukocyte Antigen complex: Menselijk leukocytenantigeen-complex: het belangrijkste histocompatibiliteits-complex bij mensen. HLA is gekoppeld aan immunoregulatie en pathogenese van auto-immuniteit.

Immunisatie: Het proces waarbij het lichaam wordt beschermd tegen een specifieke ziekte door de productie van antilichamen uit te lokken via het introduceren van een antigeen in het lichaam.

Immuun: Het resultaat van de toestand van het immuunsysteem wanneer door beschikbare antilichamen het lichaam niet wordt geraakt in geval het opnieuw wordt geconfronteerd met dezelfde ziekte.

Immuuncellen: Lymfoïde stamcellen > Lymfocyten > NK-cel, B-cel; T-cel; ThCel; TcCel; Plasma-cel; Geheugencel. Myeloïde voorlopercellen > Granulocyten > Neutrofiel; Eosinofiel; Basofiel; Mastcel; Monocyten > Dendritische cel; Macrofaag.

Immuunsysteem (1 standaard): Het systeem waarbij het lichaam zichzelf verdedigt tegen indringers/pathogenen/ziekteverwekkers.

(2 Delfos): Het systeem waarbij het lichaam de verwerking van de cellen van het lichaam organiseert, eigen cellen en niet-eigen cellen.

Immuunsysteemstrategieën (Delfos): De diversiteit van strategieën van het immuunsysteem om cellen in het lichaam te verwerken, eigen cellen en niet-eigen cellen.

Infectie/ontsteking: De toestand van een cel wanneer een pathogeen de cel heeft geïnfecteerd.

Lectine: Hormoon dat cellen kan en helpt voorbereiden op vernietiging, dat is opsonisatie van cellen. Het doet dit door het adaptieve immuunsysteem te informeren door mannose-bindende lectine (MBL)-activiteit op het oppervlak van veel voorkomende pathogenen. Via de lectine-route kan het **complementsysteem worden geactiveerd**.

Lymfatisch systeem: De 'wegen'-infrastructuur van het immuunsysteem met vaten en lymfeknopen.

Melatonine (1 standaard): Hormoon van het organisme, geproduceerd in de pijnappelklier, in de hersenen en in immuuncellen.

(2 Delfos): Basishormoon van het organisme, geproduceerd in de pijnappelklier, in de hersenen en in immuuncellen. Fundamenteel hormoon in het immuunsysteem via de melatonine-route.

Meningeale lymfestelsel: Deel van het lymfestelsel/immuunsysteem dat zich in de hersenen bevindt.

Myeloid-derived suppressor cells, MDSC: Myeloïde afgeleide suppressorcellen is een heterogene populatie van granulocytische of monocytische cellen die zowel aangeboren als adaptieve immuunresponsen onderdrukken.

Nomenclatuur: Officiële naamgeving aan elementen in verschillende wetenschappelijke takken, in dit geval de medische wetenschap.

Paraneoplastische syndromen, PNS: (1 standaard): Neoplasma's die vaak gepaard gaan met kanker.

(2 Delfos): Neoplasma's die verschijnen door acties van het auto-immuunsysteem om de schade van kanker aan het lichaam te compenseren.

Pathogeen/ziekteverwekker: Een niet-eigen corpus dat het lichaam kan schaden. Dit zijn virussen, bacteriën, parasieten en schimmels (vbps).

Preventieve geneeskunde: Het deel van de geneeskunde dat gericht is op het voorkomen van ziektes.

Programma voor de dood (Delfos): Conglomeraat van cellen dat vanaf de conceptie als doel heeft het organisme binnen de geprogrammeerde tijd te laten sterven.

Programma voor het leven (Delfos): Conglomeraat van cellen dat vanaf de conceptie als doel heeft het organisme in leven te houden, zolang de geprogrammeerde tijd dit toestaat.

Routes van activering van het complementsysteem: Processen van activering van het complement om cellen van het lichaam te bewerken en de complementcascade te stimuleren.

1 Melatonine-route (Delfos): De basisroute om het complementsysteem te activeren. De functie varieert van het onderscheid maken tussen cellen via het organiseren van het functioneren van het lichaam tot het werken op het diepste niveau van leven en dood. Deze route kan indien nodig ook andere routes activeren of erbij aansluiten. De melatonine-route is altijd actief.

2 Lectine-route: De tweede route om het complementsysteem te activeren door de activiteit van opzonisatie van cellen voor vernietiging.

3 Alternatieve route: De derde route van complementactivering door de activiteit van het vernietigen van geïnfecteerde cellen of het doorsturen van cellen met informatie voor verdere verwerking door het adaptieve immuunsysteem.

4 Klassieke route: De vierde route om het complementsysteem te activeren via de activiteit van het aanvallen van specifieke pathogenen of (Delfos) door eigen cellen met specifieke antilichamen aan te vallen.

Systemische auto-immuun ziekten, Systemic Autoimmune Diseases, SAD:

Groep van auto-immuunziekten die ontstaan doordat het immuunsysteem eigen weefsels aanvalt op een systemische wijze in het lichaam.

Thymus: Het basisorgaan voor het immuunsysteem waarmee eigenweefsel onderscheiden wordt van niet-eigen weefsel. Het wordt beschouwd als het basale element van het immuunsysteem en is wel het *biologisch zelf* genoemd.

Uitwisselingstheorie (Delfos): Uitbreiding van de evolutietheorie van de soorten die zich aanpassen aan de omgeving naar de omgeving die de soorten bewerkt. Principe van wederkerigheid. Het menselijke lichaam biedt rijke bronnen maar vormt tegelijk ook een uitdaging voor de omgeving. Interactie tussen de mens en zijn omgeving kan zowel voordelig als schadelijk zijn op een wederkerige manier.

Verdedigingslinie, VL: Organisatie van het afweermechanisme van het immuunsysteem.

Eerste VL: Deze bestaat uit de 'enveloppe van het lichaam', *huid en mucosale weefsels*, om te voorkomen dat vreemde lichamen het lichaam binnendringen.

Tweede VL: Direct achter de huid en de mucosale weefsels, het ademhalingssysteem en de gastro-intestinale kanalen is het *aangeboren immuunsysteem*. Het heeft mechanismen die snel en vastomlijnd zijn in hun werkingsmechanisme en zeer effectief zijn in het vernietigen van indringers en zo de meeste infecties in een vroeg stadium stoppen. Het aangeboren immuunsysteem is gericht op het direct vernietigen van de virussen, bacteriën, parasieten en schimmels (doden door de Natural Killer-cellen, NK-cellen) of het sturen van informatie voor verdere actie naar het adaptieve immuunsysteem, dat samenwerkt met het aangeboren immuunsysteem.

Derde VL: Wanneer het aangeboren systeem cellen niet volledig kan verwerken, wordt informatie doorgestuurd naar het *adaptieve immuunsysteem*.

Virus: (1 standaard): Pathogeen dat zichzelf vermenigvuldigt in levende cellen en geen onafhankelijk leven kan leiden. Het genetisch materiaal bestaat uit óf DNA óf RNA. Virussen kunnen zich slechts vermenigvuldigen met behulp van het cellulaire apparaat dat zij binnendringen

(2 Delfos): Pathogeen dat een interface vormt tussen het menselijk lichaam en zijn omgeving.

Zelf-tolerantie: De normale situatie wanneer het immuunsysteem het eigen weefsel van het lichaam niet aanvalt.

Lijst van overzichten, afbeeldingen, schema's en grafieken

Afbeelding 1: Het recent ontdekte vat in de hersenen, dat een onderdeel van het immuunsysteem blijkt te zijn. 20

Afbeelding 2: Het genie van Leonardo da Vinci. 22

Figuur 1: Links: de interveniërende variabele; in het midden: een vergezochte interpretatie van een relatie tussen A en B met de verklarende interveniërende variabele; rechts tussen A en B is het doel de interveniërende variabele voor de relatie tussen virus en AD. 85

Figuur 2: Een 24-uurs plasmaghreline-profiel van normale personen. Pijlen geven maaltijden aan (Shiyya et al., 2002). 92

Figuur 3 a-d: Ghreline-niveaus bij patiënten met obesitas en bij de controlegroep, niet-obesitas. 94

Figuur 4 a-c: Plasmaghreline-niveaus in pmol/l van controle- en boulimische deelnemers. 95

Figuur 5 a-d: Ghreline-niveaus bij controle- en AN-deelnemers. 97

Figuur 6: Gemiddelde plasmaghreline-waarden voor obesitas en BED (met obesitas). 98

Figuur 7: Relatieve verschillen tussen het gemiddelde plasmaghreline-niveau van elke eetstoornis (AN, BN, obesitas) en de overeenkomstige controlegroepen. 99

Figuur 8: Plasmaghreline-niveaus na hedonistisch en niet-hedonistisch eten bij gezonde proefpersonen (n = 7, linker paneel), patiënten met ondergewicht met anorexia nervosa (AN) (n = 7, middenpaneel) en patiënten met AN met gewichtsherstel (n = 7, rechter paneel). 101

Overzicht 2: Immuunsysteemstrategieën. 65

Overzicht 3: Virussen en auto-immuunreacties. 86

Overzicht 4: De verschillende reacties van het immuunsysteem. 109

Overzicht 5: Het formaat van de TAD, tabel van auto-immuunziekten. 118

Schema 1: Drie mogelijke modellen om het effect van het toedienen van melatoninemedicatie weer te geven (Delfos). 31

Schema 2: Modellen voor het begrijpen van twee routes voor complementactivering van het immuunsysteem (Delfos). 34

Schema 3: Schematische weergave van het immuunsysteem in het geval van een ziekteverwekker/pathogeen (Delfos). 48

Schema 4: Schema's van (delen van) het immuunsysteem. Links: gebruikelijke visualisatie van het immuunsysteem in handboeken waar normaal alleen het complement en de cascade worden getoond; ten tweede: de drie routes, de complementactivering en hun rollen; 52

Schema 5: Een breder perspectief op het immuunsysteem met de vierde route van complementactivering en de uitwisselingstheorie (Delfos). 75

Index van namen

- Acuña-Castroviejo 28, 68
Alvarez-Sanchez 70
Ariyasu 91
Attia 90
Atukeren 70, 79
Auché 83
Aydin 91
Batioglu 29, 69
Bayliss 102
Bilbo 41
Birmingham 90
Bresciani 91
Broglio 96, 100
Brown 28, 68
Brzezinski 27, 68, 92
Callahan 91
Chen 86
Chovancova 70
Colella 70
Cordona 91, 94, 97
Cowley 92
Cummings 91
Damasio 57
Day 90
Delfos, door het hele boek
Deniz 68
Descartes 30
Dezaki 91, 99
Drake 62
Dzaja 92
English 93, 94
Escribano 70
Fassino 94
Fernando 28, 68, 69
Fetissov 89, 90, 103
Gantt 59, 60
Geliebter 98
Ghareghani 70
Gharib 22
Ghelardoni 91
Gorwood 89, 90
Graus 83
Groschl 91
Gubbels 79
Hamilton 57
Hansen 93
Happé 18
Harley 86, 87, 104
Helbert 42, 43, 44, 47, 49, 50
Herxheimer 28, 68, 70
Höftberger 83
Holck Draborg 86
Hornsby 102
Iordache 85, 86
Ismail 60, 61
Jain 29, 69
Janahi 86
Janas-Kozik 96
Janekova 86
Jaworek 103
Kent 103
Kim 29, 69
King 61
Kipnis 22
Kloss 30
Kojima 91, 95, 96
Laviano 89
Lerner 27
Le Roux 93, 94
López-Muñoz 27
Louveau 19, 25, 55, 121

Maganhin 29, 69
Mahajan 84
Maverakis 83
McCusker 89, 103
Miljic 96, 100
Mizee 23
Moalem 82, 122
Monteleone 94, 95, 98, 101, 102
Moss 81
Murphy 92
Nairn 43, 44
Nakahara 96
Nakai 97
Nedvidkova 97
Nevo 82
Nishihara 29, 69
Nunn 79
Obermeier 24
Ohgidani 28, 68, 71
Opie 28, 68, 69
Pakspoor 86
Papadopoulos 90, 103, 121
Parham 37, 41, 42, 43, 44, 58, 77
Peschke 70
Pfeiffer 104
Pittock 78
Rad 29, 69
Ramirez-Rodriguez 68, 71
Ramos 27, 68, 70
Rasmussen 86
Rauh 91
Reiter 70
Rinaldi 86
Roohbakhsh 68
Rüdiger 29
Sack 28, 68
Santos 103
Scherag 90
Schwartz 82
Shiyya 91, 92, 96
Shiroma 29, 69
Signorini 90
Smatti 104
Sokol 90
Sompayrac 33, 42, 44, 77
Srinivasan 28, 68
Steinhausen 90
Stencel-Baerenwald 87
Stock 93, 94, 97
Sullivan 90
Swaab 55, 92
Szekeres 60
Talal 38, 57, 78, 80, 81, 107
Tanaka 94, 96
Terzi 28, 69
Troisi 91, 94, 96, 98
Tschop 93
Varchetta 62
Venkatesan 86
Vinci 8, 16, 17, 21, 36
Vitiello 90
Wakefield 86
Weikel 92
Wren 91
Xiong 104
Yang 86
Yoles 82, 122
Zaborowski 83

Index van onderwerpen

- angeboren immuniteit 42
- angeboren immuunsysteem 42
- angeboren weerstandssysteem 103
- ABIM 87
- adaptieve immuunsysteem 42, 49
- aids 62
- alternatieve route 33, 71
- anorexia nervosa (AN) 89
- antigeen 50
- antilichamen 43
- APA 98
- apoptosis 30
- autisme 87
- Autistic Behaviour Induced by a
Medical condition 87
- auto-immuniteit 38, 77
- auto-immuunreactie 64, 81
- auto-immuunsituatie 82
- auto-immuunziekte (AD) 77, 107
- BBB 23
- B-cel 111
- BED 98
- beschermen 55
- bescherming 80
- Binge-eetstoornis 98
- biologische zelf 57
- bloed-hersenbarrière 23
- BMI 91
- boulimia nervosa 90
- caloriebeperking 102
- calorierestrictie 89
- chronische reacties 81
- CMV 85
- complementcascade 50
- correlatie 27
- CR 89
- CZS-verwondingen 82
- deductie 16
- derde verdedigingslinie 51
- DNA 15
- DSM-5 98
- DSM-IV-R 98
- eerste verdedigingslinie 51, 55
- Epstein-Barr virus (EBV) 87
- evolutiesequentie 35
- ghreline 91
- glandulaire koorts 104
- HAART 85
- hersenen 14
- hersens-lymfevaten 21
- HIV (humaan immunodeficiëntie
virus 15, 62, 85
- HLA (Human Leukocyte Antigen) 60
- hypothalamus 91, 92
- hypothesen 18
- immunologie 41
- immunosuppressie 60
- immuun 41
- immuunsysteem 48
- immuunsysteemstrategieën 64
- incidentie 87
- inductie 16
- insuline 100
- kanker 15, 83
- klassieke route 33, 71
- lectine-route 35, 71
- lymfeklieren 14
- medicatie 26
- melatonine 27, 67
- melatonine-route 71
- nomenclatuur 33
- obesitas 90
- onderscheid 59
- onrijpheid 109

ontsteking 43
orkestrerende hormoon 70
paraneoplastische syndromen
(PNS) 83
pijnappelklier-hormoon 27
prevalentie 87
preventieve geneeskunde 14
programma's voor de dood 63
programma's voor het leven 63
replicatie 17
rijping 57
SAD 84
sialische suikers 62
specialisatie 14, 19
statistische significantie 87
strijd om het leven 61
systemisch probleem 104
tabel van auto-immuunziekten 118
T-cel 111
theorie 18
thymus 57
tweede verdedigingslinie 51
uitwisselingssysteem 63
uitwisselingstheorie 84, 104
variantieanalyse 87
vbps 23
verouderingsproces 79
virus 15, 84
voortplanting 28
zelfmoord 90

Informatie over de auteurs

Martine Delfos

Dr. Martine France Delfos studeerde eind jaren zestig klinische researchpsychologie en aan het begin van de jaren negentig Franse taal- en letterkunde, beiden aan de Universiteit van Utrecht. In 1999 voltooide ze haar doctoraat aan de universiteit op een dubbel onderwerp: psychologisch en literair onderzoek naar rouwverwerking bij Franse schrijvers. Ze is opgeleid als onderzoeker en sinds 1975 heeft ze ook in de praktijk gewerkt als therapeut. In 1997 richtte ze het PICOWO op: Psychologisch Instituut voor Consultatie, Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek om een onderzoeksgroep te vormen waarin ze biopsychologische theorieën en modellen ontwikkelt. De modellen die ze ontwikkelt staan in directe relatie tot zowel de sociale als de wetenschappelijke realiteit. Ze voert haar onderzoeksprojecten uit op verschillende gebieden, zowel in Nederland als internationaal.

Tussen 2008 en 2012 werd ze benoemd tot lector aan de Edith Stein Hogeschool/Twente School of Education in Nederland. Sinds 2010 is zij gasthoogleraar aan de International University of Sarajevo in Bosnië-Herzegovina en vanaf 2011 gasthoogleraar aan de Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Ze heeft verschillende studieboeken en specialistische boeken geschreven, waaronder een viertal boeken op het gebied van ontwikkelingspsychologie en psychopathologie.

Informatie over haar werk is te vinden op de website: www.mdelfos.nl

Juliette van Gijssel

Juliette van Gijssel studeerde geneeskunde en rondde in 2016 haar huisartsenopleiding af. Tijdens haar opleiding had de immunologie en vooral de auto-immunologie haar interesse en volgde zij een aantal keuzevakken op dit gebied.

Ook werkte zij tijdens haar studie met veel plezier mee aan wetenschappelijk onderzoek, waarvan een artikel verscheen in de *The Lancet*, over pasgeborenen die verdacht worden van vroeg ontstane sepsis. Sinds het begin van haar studie was zij ook steeds betrokken bij de wetenschappelijk onderzoeksgroep van Martine Delfos, die onderzoek deed op verschillende gebieden, onder andere immunologie.

Fiemke Griffioen-Both

Dr. Fiemke Griffioen-Both is oprichter en CEO van Lyla Coach BV en heeft een achtergrond in Kunstmatige Intelligentie. Na haar studie aan de Vrije Universiteit Amsterdam, is ze daar gepromoveerd op agentsystemen in eHealth voor depressie en werkdruk. Na enkele jaren als kennistechnoloog te hebben gewerkt, is ze vanaf 203 weer in het onderzoek verder gegaan. Ze heeft bij de Universiteit van Utrecht aan het SleepCare-project gewerkt. Het project was zo succesvol, dat ze samen met haar collega vanuit dat project een bedrijf heeft opgezet, Lyla Coach BV.

Auteurs en het boek

Met betrekking tot dit boek: Martine Delfos is de hoofdauteur van het boek. Juliette van Gijsel was de hoofdauteur van de TAD, de tabel van auto-immuunziekten. Fiemke Griffioen-Both was coauteur in hoofdstuk 7 over het niveau van ghreline en eetstoornissen.

De PICOWO-serie

De PICOWO-serie is gebaseerd op onderzoeksresultaten van het Psychologisch Instituut voor Consultatie, Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek. Dit zijn zowel empirische als theoretische studies. De serie bestaat uit verschillende disciplines, iedere discipline heeft haar eigen hoofdkleur met subtinten voor verschillende boeken per domein. Psychologieboeken zijn groen, autismeboeken zijn rood, boeken over de virtuele omgeving zijn blauw, boeken over eetstoornissen zijn geel, medische boeken zijn wit en naar verwachting zijn de literatuurboeken paars. Samen vormen ze een regenboog van kleuren.



Part 1.
Autisme vanuit een ontwikkelingsperspectief
(in het Nederlands)



Part 2.
In 80 dagen de virtuele wereld rond
(in het Nederlands)



Part 3.
Ik ben aan ze gehecht!
Over gehechtheid als een boei in nood
(in het Nederlands)



Part 4.
Eetstoornissen van binnenuit belicht.
Nederlandstalige egodocumenten
(in het Nederlands)



Part 5.
Developmental Perspective on Trauma
(in English)



Part 6.
Moet ik nu huilen?
Rouw bij kinderen en jongeren met een
autismspectrumstoornis
(in het Nederlands)



Part 7.
Trauma vanuit een ontwikkelingsperspectief
Vertaald vanuit het Engels door Laura
Dekkers van deel 5, *Developmental*
Perspective on Trauma
(in het Nederlands)



Part 8.
Autismo desde una perspectiva de desarrollo
Translated from part 1, *Autism from a*
developmental perspective
(in Spanish)



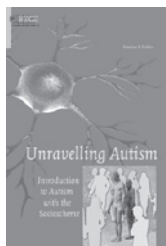
Part 9.
Grafische dossieranalyse. Een leven in beeld
(in het Nederlands)



Part 10.
Autoimmune Reactions and the Immune
System
(in English)



Part 11.
Autism: The Socioscheme and the MASIP
(in English)



Part 12.
Unravelling Autism
Introduction To Autism with the
Socioscheme
(in English)



Part 13.
Autisme ontrafelen
Introdactie over autisme met het Socioschema
Vertaling van deel 12, *Unravelling Autism*
(in het Nederlands)



Part 14.
Perspectiva dezvoltării după traumă
Translation of part 5, *Developmental Perspective on Trauma*
(In Romanian)



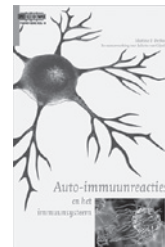
Part 15.
I am attached to them!
Translation of part 3, *Ik ben aan ze gehecht!*
(in English)



Part 16.
Descifrând autismul
Translation of part 12, *Unravelling Autism*.
(in Romanian)



Part 17.
Atașamentul și siguranța de sine
Translation of part 15, *I am attached to them*.
(In Romanian)



Part 18.
Auto-immunreacties en het immuun-systeem
Vertaling van deel 10, *Autoimmune Reactions and the Immune System*
(in het Nederlands)

Colofon

Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

PICOWO-serie Deel 18

Martine F. Delfos

In samenwerking met Juliette van Gijsel

ISBN 978 90 8850 874 5

e-ISBN 978 90 8850 879 0

NUR 870

Afbeelding omslag (immuuncel, macrofaag)

Bigstockphoto.com

Lay-out

Nicolien van der Keur, Utrecht

Opmaak

Nu-nique grafische vormgeving, Goor

Uitgever

Paul Roosenstein

Informatie over publicaties van Martine F. Delfos:

www.mdelfos.nl

Voor informatie over overige uitgaven van Uitgeverij SWP:

Postbus 12010, 1100 AA Amsterdam

Tel.: + 31 (0)20 330 72 00

E-mail: contact@mailswp.com

Internet: www.swpbook.com



————— » SWP MEMBERS KRIJGEN MEER! « —————

- ✓ Gratis verzending
- ✓ Gratis proefabonnementen
- ✓ Persoonlijke aanbiedingen en kortingen

Registreer je boek op swpbook.com/memberclub

————— » 7B7HY-8WK49-RRKYL « —————

Auto-immuunreacties en het immuunsysteem biedt een overzicht van het immuunsysteem. Voor het eerst is het mogelijk een schema te maken met alle elementen van het immuunsysteem. Dit kan vanwege al het evidence-based materiaal dat door de eeuwen heen uiterst nauwkeurig door de medische wetenschap verzameld is.

Martine Delfos breidt dit schema uit met een nieuw perspectief op het immuunsysteem; niet alleen een systeem dat vecht tegen virussen, bacteriën, parasieten en schimmels, maar ook een systeem dat de activiteit van alle cellen van het lichaam organiseert. Een perspectief dat verschuift van *vechten* naar *beschermen* en uiteindelijk naar een *uitwisseling met de omgeving* van de mens. Om dit brede perspectief mogelijk te maken, ontwikkelde Delfos een vierde route van complementactivering: de melatonine-route.

Dit boek is bedoeld voor professionals in de medische wetenschap en praktijk.

Dr. Martine F. Delfos is een wetenschapper die actief is op een breed wetenschappelijk gebied en daarbij verschillende wetenschapsgebieden met elkaar combineert. Zij werkt tevens in de praktijk.

Uit het voorwoord van prof. dr. Dick Swaab:

Martine Delfos is een van die uitzonderlijke mensen die in een zeer vroeg stadium van haar carrière met succes bruggen ging bouwen tussen de gebieden psychologie, geneeskunde en neurowetenschappen. Ze was lange tijd een van de weinige psychologen die echt geïnteresseerd was in neurobiologie. Ze is wetenschapper van beroep, maar ondersteunt haar wetenschappelijke inzichten als klinisch psycholoog en therapeut. Zoals ze zegt: 'Een wetenschapper heeft het nodig in het echte leven geconfronteerd te worden met zijn fouten.' Martine contacteert me een paar keer per jaar met diepgaande biomedische vragen. Haar vragen hebben altijd betrekking op een heel ander onderwerp, zijn nooit gemakkelijk te beantwoorden en zijn altijd origineel en dwingen me om een probleem op een nieuwe manier te bekijken. De nieuwste vrucht van haar werk is het huidige deel van haar PICOWO-serie...

