Burgt, van der M., & Bugerhout, W. (2017). Fysiologie voor paramedische opledingen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum

14.1 Inleiding

Er zijn voortdurend bedreigingen voor het lichaam, zoals een uitwendige of inwendige verwonding met een bloeding en het binnendringen van micro-organismen. Deze gebeurtenissen vormen namelijk een bedreiging voor de homeostase.

Het lichaam heeft structuren en mechanismen om zich tegen deze bedreigingen te beschermen. Zo treedt bij een bloeding snel een stollingsproces op. Daarnaast is het lichaam voorzien van barrières tegen het binnendringen en zich vermenigvuldigen van micro-organismen zoals bacteriën, virussen en schimmels. Huid en slijmvliezen vormen daartegen de eerste beschermingslinie. Als micro-organismen toch zijn binnengedrongen, worden ze opgewacht door de tweede beschermingslinie: de aangeboren algemene afweer in de vorm van algemene afweercellen en stoffen die helpen om de organismen onschadelijk te maken. Een ontstekingsproces zorgt voor het opruimen en uiteindelijk herstellen van het beschadigde weefsel. De derde beschermingslinie bestaat uit de adaptieve specifieke afweer: afweer gericht tegen het specifieke micro-organisme.

In dit hoofdstuk gaan we in op de stolling, de algemene afweer, het ontstekingsproces en de specifieke afweer.

14.2 Bloed en lymfestelsel

Voordat de beschermende functies worden besproken, presenteren we eerst de cellen en organen die deze functies uitvoeren: bloedcellen en lymfoïde organen.

14.2.1 Bloedcellen

Bloedcellen worden geproduceerd door het rode beenmerg dat zijn kleur dankt aan zijn grote productie van rode bloedcellen. Rood beenmerg zit bij volwassenen vooral in wervels en platte botten: borstbeen (sternum), schedel en de bekkenkam (crista iliaca). Bloedcellen ontstaan uit bloed(stam)cellen (hemopoëtische of bloedproducerende stamcellen) (fig. 14.1).

Drie celtypen

Uit de bloedstamcellen in het beenmerg ontwikkelen zich drie celtypen:

- erytrocyten of rode bloedcellen; die rijpen uit in het beenmerg, verliezen hun kern en migreren dan naar het bloed; ze transporteren zuurstof (▶par. 11.4.4);
- trombocyten of bloedplaatjes; dit zijn eigenlijk geen cellen maar brokjes cytoplasma van megakaryocyten in het beenmerg (letterlijk: grootkernige cellen); de trombocyten migreren naar het bloed en zijn betrokken bij het stoppen van een bloeding (▶par. 14.3);
- leukocyten of witte bloedcellen; dit is een verzamelnaam voor een aantal soorten afweercellen; we bespreken hier de belangrijkste soorten.

Leukocyten

De leukocyten of witte bloedcellen zijn in drie groepen te onderscheiden: granulocyten, monocyten en lymfocyten.

Granulocyten. Granulocyten zijn witte bloedcellen met in het cytoplasma korrels (granula), gevuld met enzymen. Ze hebben een rol bij de aangeboren algemene afweer. Afhankelijk van hun reactie op kleuring zijn er:

- neutrofiele granulocyten; die hebben een rol bij het opruimen van celresten en micro-organismen;
- eosinofiele granulocyten; die hebben een rol bij allergie en infecties met parasieten;
- basofiele granulocyten; die migreren naar weefsels en ontwikkelen zich tot zogenoemde mestcellen; hun korrels bevatten onder andere histamine en heparine.

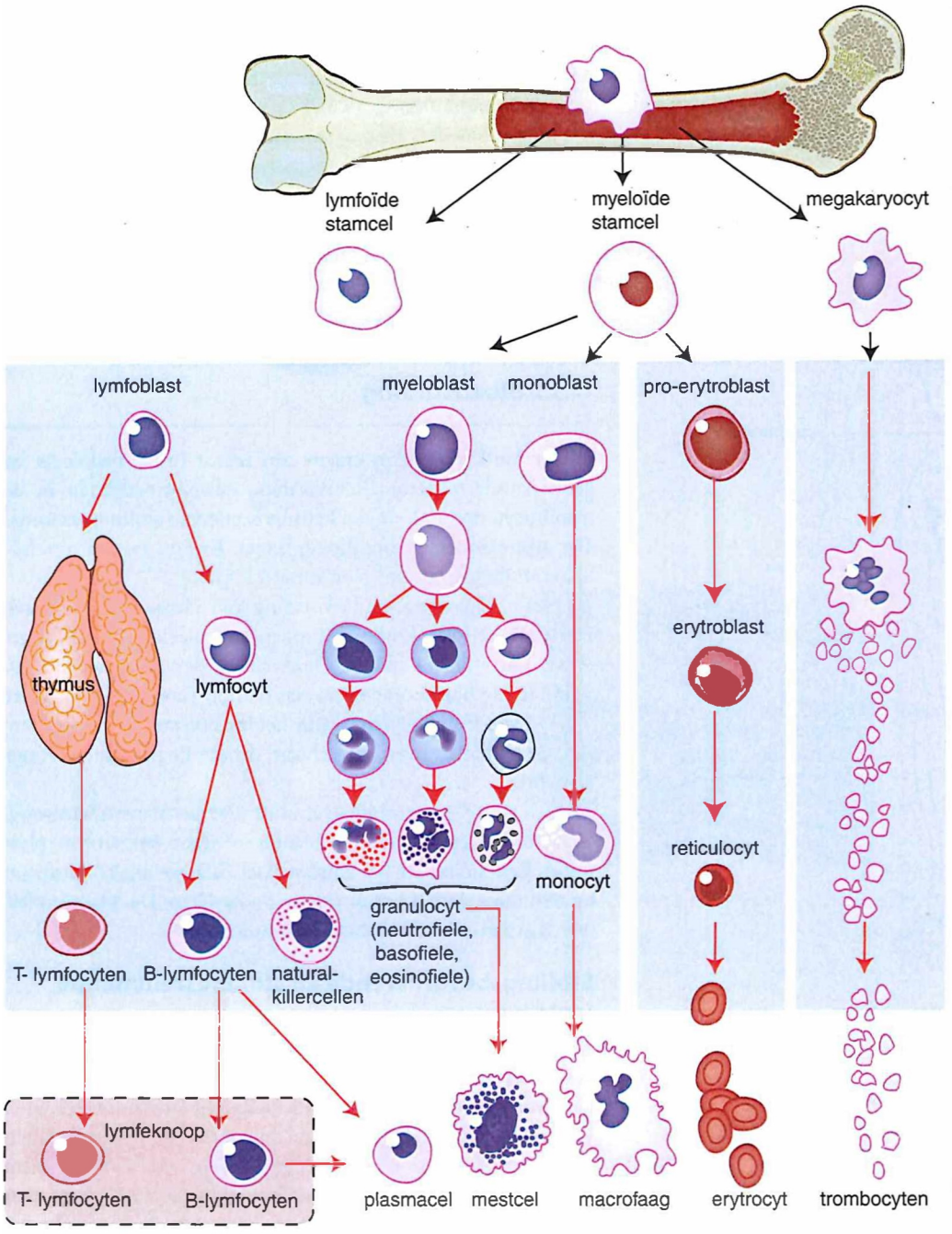
Monocyten. Monocyten migreren naar allerlei weefsels en rijpen uit tot macrofaag. Een macrofaag fagocyteert celresten en micro-organismen en breekt die af. De macrofaag plaatst vervolgens antigenen van de micro-organismen op zijn celmembraan en presenteert die aan lymfocyten. Lymfocyten kunnen zo de indringer herkennen (▶par. 14.4.3).

Lymfocyten. Lymfocyten zijn witte bloedcellen zonder korrels in hun cytoplasma. Ze worden op grond van hun functie onderscheiden in T-lymfocyten, B-lymfocyten (kortweg T-cellen en B-cellen genoemd) en naturalkillercellen (NK-cellen). Ze hebben een rol bij de adaptieve specifieke afweer tegen micro-organismen.

- T-cellen gaan vanuit het beenmerg naar de thymus (zwezerik), een lymfoïd orgaan vanaf de geboorte tot in de puberteit, gelegen in het mediastinum voor de trachea (fig. 14.2). Na rijping gaan ze naar lymfeklieren. T-cellen zijn vooral betrokken bij het bestrijden van virusinfecties en het opruimen van kankercellen.
- B-cellen rijpen in het beenmerg en migreren als rijpe lymfocyt naar de lymfeklieren. B-cellen zijn betrokken bij het bestrijden van bacteriële infecties.
- De derde groep lymfocyten, de naturalkillercellen, kunnen geïnfecteerde en lichaamsvreemde cellen zoals tumorcellen herkennen en doden door direct cel-celcontact. Een verschil met de T- en B-lymfocyten is dat ze niet op één specifieke lichaamsvreemde stof reageren, maar op verschillende. In die zin werken ze dus aspecifiek.

14.2.2 Het lymfoïde systeem

Beenmerg, thymus, lymfeklieren, keel- en neusamandelen, lever en milt behoren tot het lymfoïde systeem. Het beenmerg produceert lymfocyten, in de thymus rijpen de T-lymfocyten uit. Rijpe lymfocyten komen onder meer terecht in lymfeklieren en milt. Daarnaast zijn er ophopingen van lymfocyten in de blindedarm en dunnedarmwand.



Figuur 14.1 Ontwikkeling en rijping van bloedcellen

Lymfe

In alle weefsels ontstaat weefselvocht, vocht tussen de cellen. Een deel van dat weefselvocht wordt niet via de bloedbaan afgevoerd, maar via lymfevaten. Deze lymfevaten vormen op een aantal plekken knooppunten: lymfeklieren of lymfeknopen.

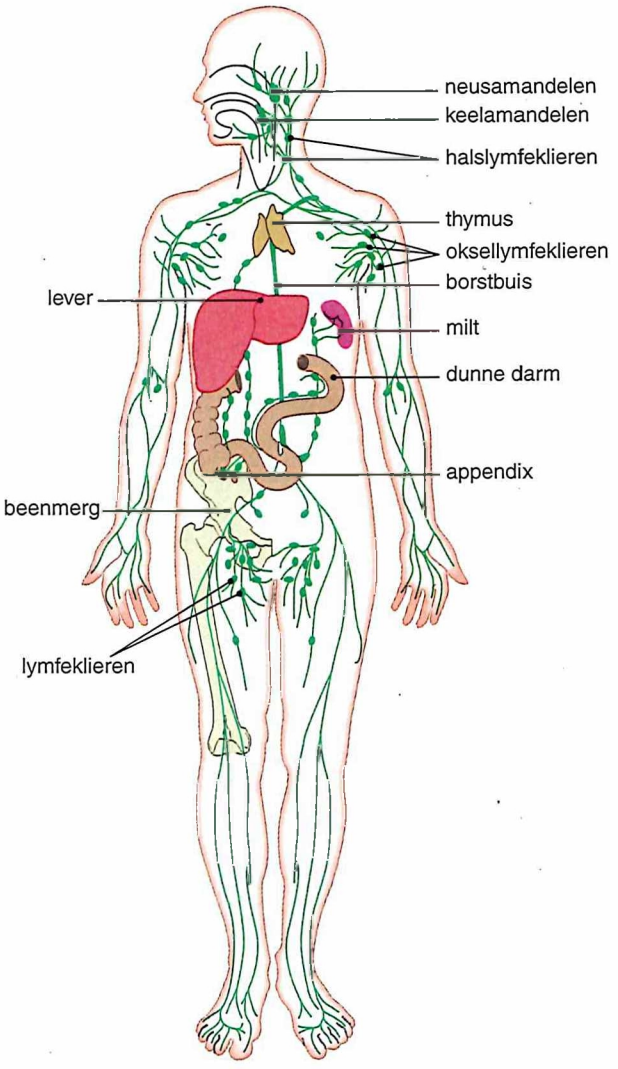
Vanuit lymfeklieren wordt lymfe verder vervoerd via lymfevaten om uiteindelijk in een ader vlak bij het hart in de bloedbaan terug te komen (fig. 14.2 en 10.4.5).

Lymfeklieren

Lymfeklieren zijn filterstations van lymfe. Ze zitten vol T- en B-lymfocyten. Wanneer vanuit een infectiehaard micro-organismen via de lymfevaten de lymfeklieren bereiken, zullen de lymfocyten daar actief worden en zich gaan delen. De lymfeklier zal daardoor opzetten.

Milt

Wanneer micro-organismen via de bloedbaan de milt passeren, signaleren lymfocyten in de milt deze micro-organismen en komen in actie. Daarnaast vangen macrofagen in de milt oude en beschadigde erytrocyten weg uit de circulatie en verteren die.



Figuur 14.2 Het lymfoïde systeem

14.3 Bescherming tegen gevolgen van bloedingen

Een van de lichaamsbeschermende functies is het stoppen van een bloeding: hemostase. In lekentaal heet het stoppen van een bloeding 'stolling', maar het woord stolling wordt in de fysiologie en in de geneeskunde gebruikt voor een specifiek onderdeel van de bloedstelping.

De hemostase verloopt in drie stappen: vasoconstrictie (vaatvernauwing door contractie van de gladde spieren in de vaatwand), trombocytenaggregatie, en de bloedstolling in enge zin (fig. 14.3).

14.3.1 Vasoconstrictie en trombocytenaggregatie

De eerste seconden na het trauma bloedt een wond niet erg. Dat komt omdat er vasoconstrictie optreedt door een axonreflex vanuit nocisensoren (▶par. 10.5.4) en door stoffen die vrijkomen uit bloedplaatjes. Als de vasoconstrictie minder wordt, gaat de wond (meer) bloeden. Als er alleen capillairen en kleine venen beschadigd zijn, stopt de bloeding vervolgens binnen enkele minuten door samenklontering van trombocyten tot een trombocytenprop (fig. 14.3).

Bij een bloeding uit grotere vaten moet daarna wel snel stolling volgen om de trombocytenprop met fibrinedraden te verstevigen. Anders gaat na enkele minuten de wond opnieuw bloeden. Dit proces wordt in gang gezet doordat de trombocyten al tijdens de aggregatie stoffen (fosfolipiden, plaatjesfactor) afgeven die de stolling activeren. Een gebrek aan bloedplaatjes leidt dan ook tot een stollingsprobleem met een versterkte bloedingsneiging.

14.3.2 Bloedstolling

Onder bloedstolling in engere zin wordt in de fysiologie en geneeskunde verstaan: het vormen van fibrinedraden in de trombocytenprop door een kettingreactie van stollingsfactoren. Dat zijn eiwitten in het bloedplasma. Er zijn twaalf verschillende stollingsfactoren, genummerd I-XII.

Het eindresultaat is de vorming van fibrine in het stolsel. Fibrine is zelf een kort eiwit, maar de moleculen vormen met elkaar lange fibrinedraden. Deze sluiten de vaatwand goed af. Wanneer de fibrinedraden na een halfuur samentrekken onder invloed van trombocyten, wordt het lek nog steviger afgesloten. Aan de buitenkant van het lichaam droogt de prop in en vormt een korst.

Een stolsel in een bloedvat blijft niet permanent aanwezig. Het wordt weer opgelost (fibrinolyse) door het enzym plasmine. Een stolsel in het bindweefsel (blauwe plek) verdwijnt op den duur door afbraak van de onderdelen. De 'blauwe plek' wordt groen-geel en verdwijnt uiteindelijk.

Stollingsbevorderende en stollingsremmende factoren

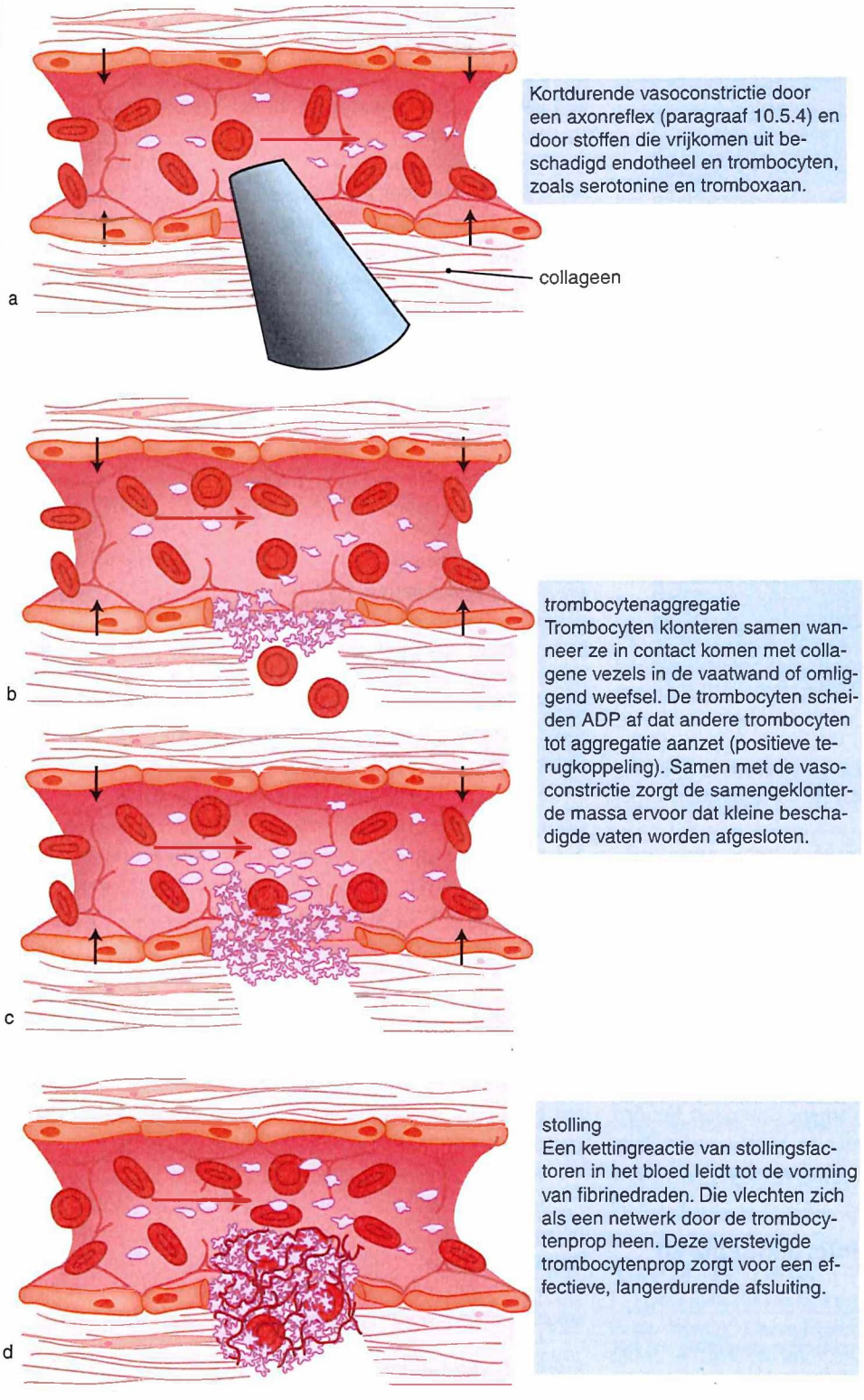
Er bestaat in het lichaam meestal een evenwicht tussen stollingsbevorderende en stollingsremmende factoren. Dat evenwicht kan worden verstoord door beschadiging van endotheel en/of vertraging van de bloedstroom, bijvoorbeeld door immobiliteit na een operatie of bij een been in gips. Dan bestaat er kans op ongewenste stolling. De bloedstroom in de diepe beenaders wordt dan zo langzaam dat trombocyten kunnen klonteren en er een bloedprop (trombus) tegen de wand ontstaat (diepe veneuze trombose).

Een voorbeeld van een stollingsremmende factor is antitrombine in het bloedplasma.

14.4 Bescherming tegen weefselschade en binnendringen van micro-organismen

Een andere beschermende functie betreft de bescherming tegen weefselbeschadiging en micro-organismen.

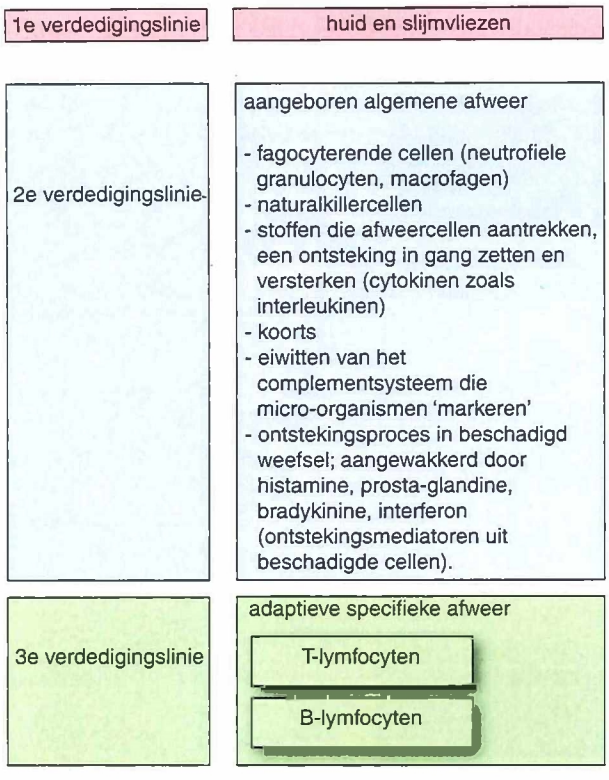
Het lichaam beschermt zich daartegen door intacte huid en slijmvliezen en door afweer. Afweer wordt onderscheiden in aangeboren algemene afweer en adaptieve specifieke afweer (fig. 14.4).



Figuur 14.3 Stoppen van een bloeding

Algemene afweer is niet gericht tegen een specifiek micro-organisme, maar tegen alle gevolgen van weefselschade en allerlei micro-organismen. Deze afweer is bij de geboorte aanwezig.

Specifieke afweer daarentegen is gericht tegen een specifiek micro-organisme. Deze zorgt voor immuniteit: langdurige bescherming tegen een bepaald micro-organisme. Eenvoudig gezegd: je kunt dan niet meer ziek worden van dat organisme. Deze afweer is niet bij de geboorte aanwezig, maar wordt gedurende het leven ontwikkeld. Cellen die deze afweer uitvoeren, worden in de loop van hun ontwikkeling immunocompetent:



Figuur 14.4 Afweer

ze herkennen vreemde stoffen. Vandaar de naam adaptieve specifieke afweer.

De twee systemen werken samen wanneer micro-organismen het lichaam binnendringen. Cellen van de algemene afweer produceren stoffen die de specifieke afweer activeren.

14.4.1 Eerste verdedigingslinie: huid en slijmvliezen

Intacte huid en slijmvliezen vormen een fysieke barrière tegen het binnendringen van micro-organismen. Daarnaast houden trilharen in slijmvliezen bacteriën tegen en hebben zweet, talg, speeksel en maagsap enige bacteriedodende werking.

14.4.2 Tweede verdedigingslinie: aangeboren algemene afweer

De tweede verdedigingslinie tegen weefselbeschadiging en het binnendringen van micro-organismen bestaat uit de algemene afweer. Deze algemene afweer is gericht tegen alle vreemde stoffen en lichaamseigen afvalstoffen die niet via de darm, nieren of huid worden uitgescheiden. Een ontstekingsproces is onderdeel van de algemene afweer. Koorts versnelt en versterkt daarbij de algemene afweerreacties.

We bespreken eerst de elementen van de aangeboren algemene afweer. Daarna wordt stap voor stap besproken wat er gebeurt na weefselbeschadiging.

Elementen van de algemene afweer

Algemene afweercellen

De algemene afweercellen komen zowel in actie bij weefselbeschadiging door een trauma als bij het binnendringen van micro-organismen.

Bij *weefselbeschadiging* worden celfragmenten gefagocyteerd en verteerd door macrofagen en neutrofiele granulocyten (▶par. 14.2.1 en fig. 14.1). Macrofagen komen in allerlei weefsels voor. Ze leven maanden tot jaren. Macrofagen scheiden cytokinen af zoals prostaglandinen en interleukinen (zie hierna bij cytokinen). Neutrofiele granulocyten zijn witte bloedcellen met korrels (granula, gevuld met enzymen) in hun cytoplasma. Vandaar de naam: granulocyten. Ze circuleren in het bloed. Ze leven maar een paar dagen.

Naturalkillercellen

Naast de neutrofiele granulocyten en macrofagen vallen ook naturalkillercellen (NK-cellen) binnengedrongen micro-organismen aan. NK-cellen behoren tot de groep lymfocyten, maar kunnen geen onderscheid maken tussen antigenen. Hun reactie is wat dat betreft aspecifiek. Ze doden geïnfecteerde en lichaamsvreemde cellen zoals tumorcellen of cellen van een transplantaat door bij cel-celcontact toxinen af te scheiden waardoor de cel doodgaat. Daarnaast scheiden NK-cellen interferon af (zie hierna bij cytokinen).

Cytokinen

Cytokinen zijn stoffen die een effect hebben op de activiteit of deling van andere cellen. Cytokinen die door leukocyten worden gemaakt en andere leukocyten beïnvloeden, heten interleukinen. Zo geven macrofagen interleukinen af wanneer ze celresten of micro-organismen hebben gefagocyteerd. Door deze stof worden meer macrofagen en neutrofiele granulocyten naar de beschadigde plek gelokt. Zo wordt de ontstekingsreactie geïntensiveerd. Interleukinen veroorzaken koorts, waardoor afweercellen zich sneller delen terwijl virussen zich dan juist minder snel vermenigvuldigen.

Naturalkillercellen geven de cytokine interferon af. Interferon beschermt gezonde cellen tegen een virusinfectie en zorgt ervoor dat cellen die met een virus zijn geïnfecteerd, zichzelf vernietigen (apoptose; ▶par. 2.3.5).

Sommige cytokinen komen via de bloedsomloop in de hersenen terecht. Ze zorgen ervoor dat je je ziek voelt en bij inspanning sneller vermoeid raakt. Daardoor zul je minder hoge eisen aan je lichaam stellen, waardoor het genezingsproces efficiënter verloopt.

Eiwitten van het complementsysteem

Eiwitten van het complementsysteem, vaak afgekort tot 'complement', binden zich aan de bacteriemembraan. Zo markeren ze de bacterie als prooi voor macrofagen.

Werking van de algemene afweer

Herkenning en activering van de algemene afweercellen

Als een pathogeen (ziekteverwekkend) micro-organisme het lichaam binnendringt, wordt het als vreemd herkend door

macrofagen. Macrofagen hebben namelijk receptoren voor bepaalde eiwitstructuren die alleen bij micro-organismen voorkomen. Macrofagen fagocyteren de micro-organismen en verteren ze in hun lysosomen (fig. 14.6). Ze doen echter nog meer. Ze plaatsen namelijk fragmenten van de bacteriemembraan op hun eigen celmembraan, zodat specifieke afweercellen ze kunnen herkennen. Ze heten daarom ook wel antigeenpresenterende cellen (APC).

Wanneer het microbeneiwit zich hecht aan de receptor van de macrofagen, worden de macrofagen geactiveerd en gestimuleerd om ontstekingsbevorderende cytokinen af te geven. Die brengen het algemene afweersysteem op gang.

Bovendien produceren granulocyten en macrofagen hoogreactieve zuurstofradicalen (*free radicals*) (▶par. 16.8.3). Deze radicalen reageren met membranen en celorganellen van micro-organismen en doden ze (▶kader 14.1).

Kader 14.1 Zuurstofradicalen

Zuurstofradicalen (*free radicals, reactive oxygen species*) zijn zuurstofmoleculen of -verbindingen die over een ongepaard elektron beschikken. Voorbeelden hiervan zijn ozon (O_3), waterstofperoxide (H_2O_2) en het hydroxylradicaal (OH). Radicalen zijn instabiel en reageren heftig met organische moleculen in hun omgeving, zoals eiwitten en DNA. Dit kan leiden tot weefselschade, chromosoombreuken en mutaties in het erfelijk materiaal.

Lokale verschijnselen van een ontsteking

Bij weefselbeschadiging of bij het binnendringen van micro-organismen treedt een ontstekingsreactie op. Een ontsteking is een reactie van het lichaam op beschadiging van weefsel, ongeacht de oorzaak van de schade. Een ontsteking wordt dus niet altijd veroorzaakt door micro-organismen. Na een verwonding treedt ook een ontstekingsproces in het weefsel op.

Ontstekingsproces stap voor stap

Het ontstekingsproces wordt in gang gezet door ontstekingsmediatoren uit beschadigde cellen zoals prostaglandinen, bradykinine, histamine en interferon (fig. 14.5).

Histamine, bradykinine en prostaglandinen veroorzaken vaatverwijding (vasodilatatie) in het beschadigde gebied. De doorbloeding neemt toe (hyperemie). Dit veroorzaakt lokale roodheid (*rubor*) en warmte (*calor*). Bovendien neemt de vaatdoorlaatbaarheid (permeabiliteit) toe. Daardoor lekt er eiwitrijk vocht uit de bloedbaan het beschadigde weefsel in. Dit exsudaat veroorzaakt zwelling (*tumor*). De prostaglandinen verlagen de prikkeldrempel van vrije nocisensorische zenuwuiteinden, waardoor eerder pijn wordt gevoeld (*dolor*). Vrijgekomen interferon stimuleert macrofagen tot fagocytose. Daarnaast komen er uit geactiveerde macrofagen interleukinen vrij. Die stimuleren een snelle aanmaak van algemene afweercellen: de neutrofiele granulocyten. Zo wordt een heel leger aan algemene afweercellen gemobiliseerd en geactiveerd.

Tot slot kan het beschadigde weefsel zijn functie minder goed uitvoeren (*functio laesa*). De vijf gecursiveerde termen duiden de vijf *lokale ontstekingsverschijnselen* aan.

De ontstekingsmediatoren trekken bovendien afweercellen uit het bloed aan (chemotaxis: aantrekking door chemische stoffen). Granulocyten verlaten de capillairen en hopen zich op in het beschadigde gebied. Net als de macrofagen fagocyteren ze micro-organismen, celresten en andere 'rommel' (debris).

Wanneer de lysosomen van een granulocyt of macrofaag vol afvalproducten zitten, lekken enzymen die voor afbraak zorgen het cytoplasma in, waardoor de cellen uiteenvallen. Zo ontstaat pus: vocht met celresten, en dode en levende bacteriën. Tot de infectie is bestreden, worden er steeds via de bloedbaan nieuwe granulocyten en monocyten (die uitrijpen tot macrofagen) aangevoerd die de binnendringers fagocyteren.

Daarbij worden macrofagen geholpen door een ander proces. In het bloed worden namelijk onderdelen van het complementsysteem geactiveerd. Deze binden zich vervolgens aan de bacteriemembraan of aan antilichamen die daarop zitten. Het gevolg is dat de bacteriemembraan lek raakt en macrofagen aantrekt om de beschadigde bacterie te fagocyteren.

Algemene verschijnselen van een ontsteking

Interleukinen wekken koorts op en brengen een gevoel van ziek zijn teweeg (vermoeidheid, apathie) bij een infectie. Deze verschijnselen heten *algemene ontstekingsverschijnselen*, in tegenstelling tot de vijf eerder genoemde lokale ontstekingsverschijnselen.

14.4.3 Derde beschermingslinie: specifieke afweer

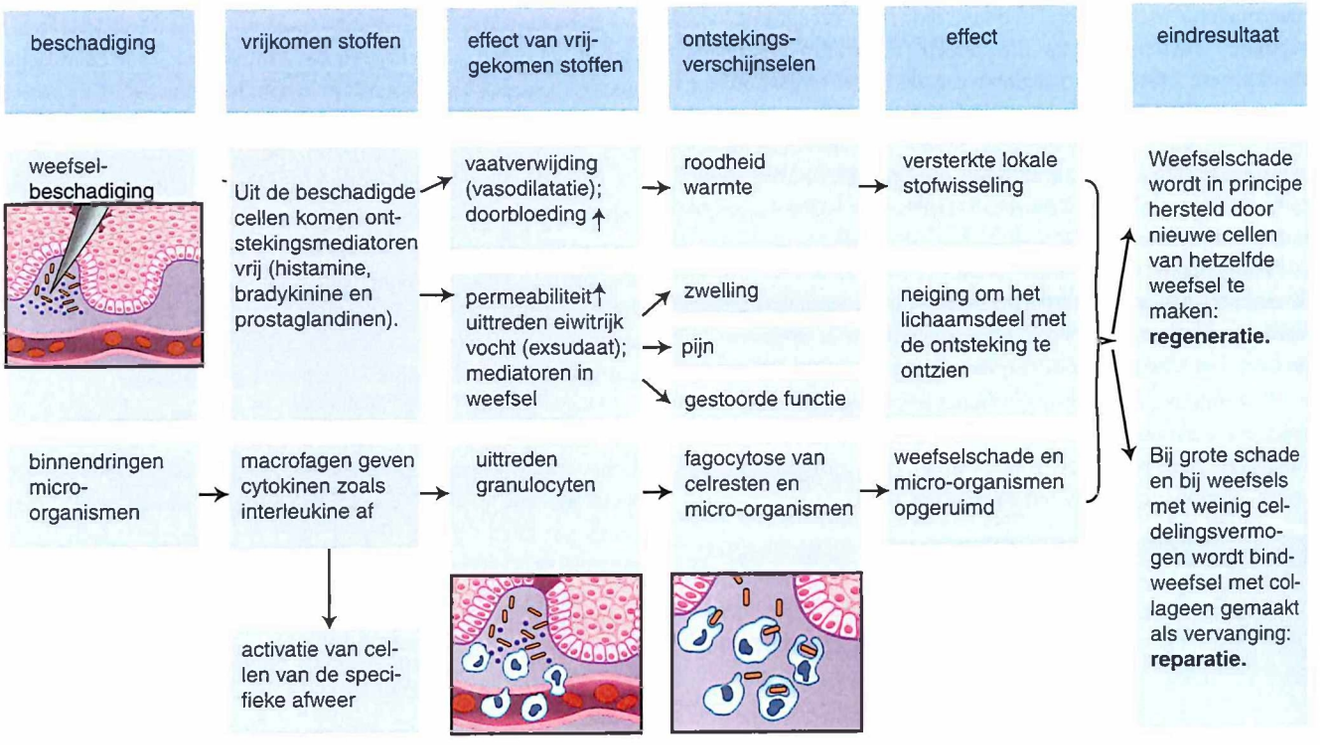
Na en naast de algemene beschermende functies is er een derde beschermingslinie: de specifieke afweer door lymfocyten. In tegenstelling tot macrofagen en granulocyten kunnen lymfocyten zich richten op een bepaald antigeen (een lichaamsvreemde stof die een specifieke afweerreactie oproept). In de loop van hun rijping worden ze namelijk immunocompetent: ze herkennen een bepaald antigeen en ontwikkelen een geheugen daarvoor. De specifieke afweer is dan ook een *adaptief* systeem (fig. 14.6). Het resultaat is immuniteit: langdurige bescherming tegen een specifiek micro-organisme.

T-lymfocyten en B-lymfocyten

Er worden twee soorten specifieke immuuncellen onderscheiden: de T-lymfocyten en de B-lymfocyten, elk met hun eigen reactie op een infectie.

De *T-lymfocyten* zijn ontstaan in het beenmerg, maar gerijpt in de thymus. Daarna circuleren ze in de bloedbaan of verblijven ze in lymfeklieren. Een deel van de T-lymfocyten heeft regulerende taken om de immuunreacties goed te laten verlopen. Andere T-lymfocyten gaan bij een infectie actief op zoek naar de indringers. T-lymfocyten verzorgen de *cellulaire immuniteit*. Ze bestrijden onder andere geïnfecteerde cellen en kankercellen.

De *B-lymfocyten* zijn gerijpt in het beenmerg en de lever, verplaatsen zich na de geboorte naar de lymfoïde organen en blijven daar meestal de rest van hun leven. Als reactie op een infectie produceren ze speciale eiwitten (immunoglobulinen, ook antilichamen of antistoffen genoemd). Deze antistoffen bevinden zich in het bloedplasma. Zo verzorgen de B-lymfocyten



Figuur 14.5 Ontstekingsproces

de *humorale immuniteit* (humoraal = opgelost in lichaamsvocht). In de bloedbaan gaan de antistoffen een reactie aan met de indringers en maken die onschadelijk.

Differentiatie- en activatieproces

Een lymfocyt kan maar één bepaalde lichaamsvreemde stof (antigeen) herkennen. Dat komt doordat bij de lymfocyten een willekeurig stukje DNA tot expressie komt dat codeert voor een receptoreiwit voor één antigeen. De lymfocyten plaatsen dit receptoreiwit op hun celmembraan. Met dit receptoreiwit kunnen ze één bepaald antigeen herkennen en binden. Door deling ontstaat vervolgens een kloon van identieke lymfocyten met dat ene receptoreiwit. Hierna verspreiden deze gekloonde lymfocyten zich over lymfoïde organen en weefsels (fig. 14.6). Er zijn dus veel verschillende klonen van lymfocyten in het lichaam, zo'n 10^6 tot 10^9, elk gericht tegen één antigeen van bijvoorbeeld een micro-organisme.

De lymfocyten zijn niet vanaf de geboorte in geactiveerde staat in het beenmerg en de lymfeklieren aanwezig. Pas bij een infectie komen de lymfocyten in actie. Aanvoerende lymfevaten voeren bij een infectie namelijk antigeenpresenterende cellen (macrofagen) aan. De lymfocyten in de lymfeklier worden geactiveerd, gaan zich vermenigvuldigen en de lymfeklier zwelt op.

Specifieke cellulaire afweer

T-lymfocyten

T-lymfocyten hebben receptoreiwitten op hun celmembraan. Daarmee herkennen ze vreemde stoffen die andere cellen op hun celmembraan hebben geplaatst: cellen die geïnfecteerd zijn met virussen, de intracellulair groeiende tuberculosebacterie of de malariaparasiet, kankercellen en getransplanteerde lichaamsvreemde weefsels.

Soorten T-cellen en hun functie

De T-cellen zijn op grond van hun functie te verdelen in verschillende populaties (fig. 14.7). Er wordt onderscheid gemaakt tussen regulator- en effectorcellen.

De *regulatorcellen* regelen de intensiteit van de immuunrespons. T-helpercellen hebben het CD4-molecuul op hun membraan en worden daarom ook wel CD4-cellen genoemd. Ze initiëren en versterken de immuunreactie. Daarnaast zijn er T-suppressorcellen die de immuunreactie remmen.

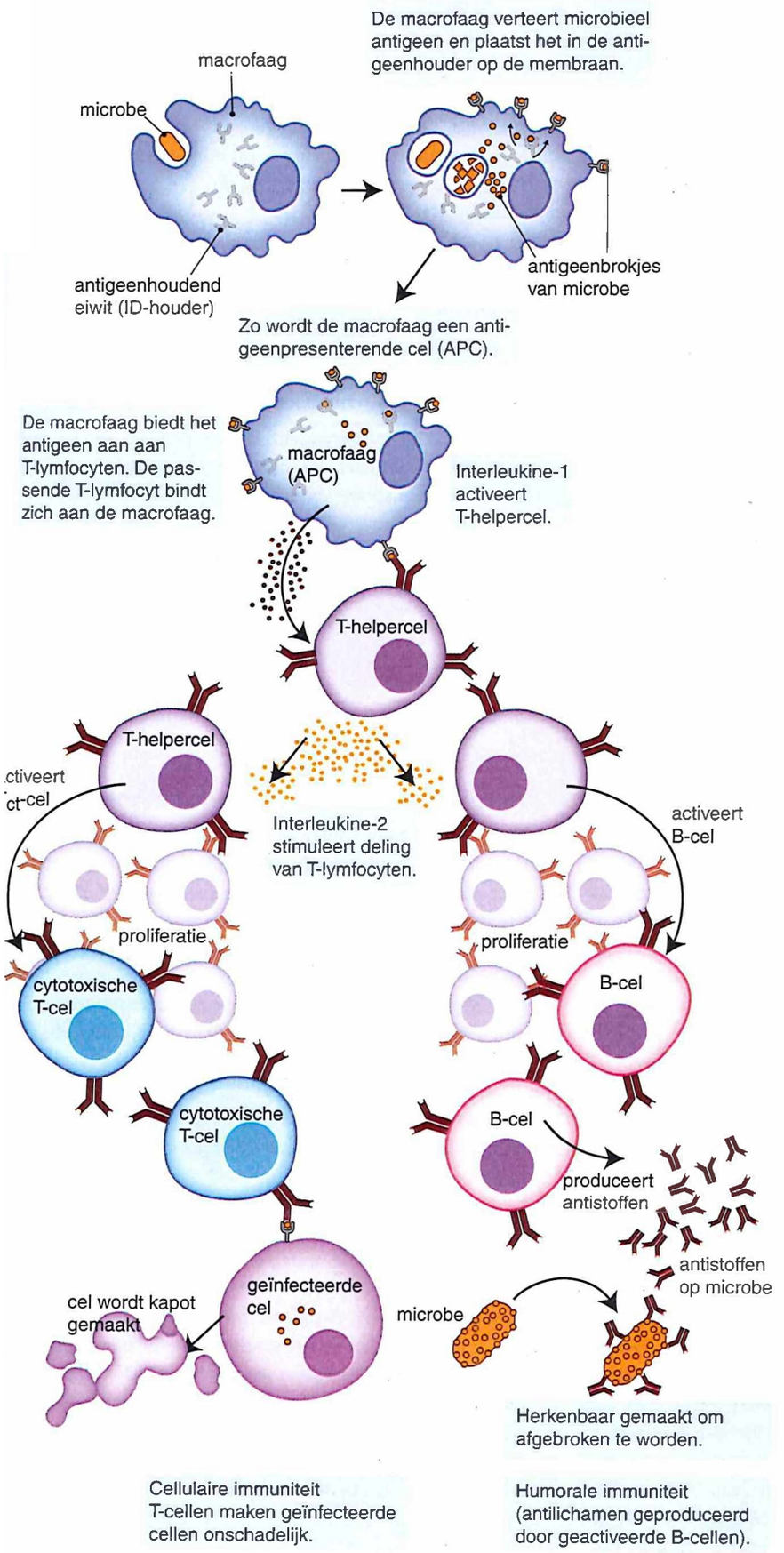
Effectorcellen zijn cytotoxische T-lymfocyten. Ze hebben het CD8-eiwit op hun membraan en worden daarom ook wel CD8-cellen genoemd. Cytotoxische lymfocyten maken contact met vreemde of geïnfecteerde cellen en maken deze onschadelijk.

Van zowel T-helpercellen als van cytotoxische T-lymfocyten ontstaan geheugencellen.

Immuunrespons bij een eerste contact met een micro-organisme

Macrofagen die een micro-organisme hebben gefagocyteerd, plaatsen stukjes antigeen op hun celmembraan en bieden dat aan aan T-helpercellen. De T-helpercel die het antigeen herkent, bindt het antigeen aan zijn receptor. Dat activeert de T-helpercel tot productie van interleukinen en tot snelle deling (positieve terugkoppeling). Zo ontstaat een kloon van geactiveerde T-helpercellen.

Interleukinen stimuleren T-effectorcellen tot deling. Een deel ontwikkelt zich tot geheugencel. Een ander deel ontwikkelt zich tot cytotoxische T-cellen. Deze binden zich aan het antigeen op de celwand. Door dit cel-celcontact gaat zowel de geïnfecteerde cel als de T-cel dood.



Figuur 14.6 Activering van T- en B-lymfocyten

Door interleukinen worden ook B-lymfocyten geactiveerd. Zo werkt de cellulaire afweer van T-lymfocyten samen met de humorale afweer van B-lymfocyten.

Na de infectie sterft een groot deel van de geproduceerde lymfocyten af. De resterende geheugencellen blijven in de lymfeklieren aanwezig; de resterende helpercellen en cytotoxische cellen blijven in het lymfoïde stelsel en het bloed aanwezig.

Na enige tijd worden T-helpercellen afgeremd door T-suppressorcellen waardoor een te heftige reactie van het immuunsysteem wordt voorkomen.

Immuunrespons bij een volgend contact met het micro-organisme

Na de primaire immuunrespons zijn er dus verspreid in het lichaam geheugen-T-lymfocyten aanwezig voor dat ene micro-organisme. Bij een volgende infectie met hetzelfde antigeen reageren de T-helpercellen sneller en feller: secundaire immuunrespons. Er ontstaan in korte tijd grote hoeveelheden T-helpercellen en cytotoxische T-cellen. Veel van deze cytotoxische cellen binden zich aan het antigeen, waardoor grote aantallen geïnfecteerde cellen en cytotoxische T-cellen doodgaan.

Rol bij kankercellen

Cytotoxische T-cellen spelen ook een grote rol bij het verhinderen van kwaadaardige celgroei. Doordat ze continu in weefsels surveilleren, herkennen ze als eerste in een vroeg stadium tumorcellen aan hun veranderde membraaneigenschappen. Door een alerte cellulaire immuniteit worden veel potentieel kwaadaardige tumoren vroegtijdig vernietigd.

Specifieke humorale afweer

Specifieke humorale afweer wordt verzorgd door de B-lymfocyten. Na ontstaan in het beenmerg rijpen ze in het beenmerg of in de lever uit. Daarna zwermen ze uit naar de lymfeklieren, de milt, de darmwand en de tonsillen.

Bij een eerste infectie worden B-lymfocyten in de lymfeklieren door antigeenpresenterende cellen en T-helpercellen in contact gebracht met antigeen materiaal (▣fig. 14.6). De T-helpercellen activeren de B-lymfocyten. Gestimuleerd door de T-cellen ontwikkelen de B-lymfocyten zich tot antilichaamproducerende cellen (plasmacellen). De geproduceerde antilichamen komen in het bloed en op de membraan van de B-lymfocyt (▣fig. 14.8).

Immunoglobulinen

Immunoglobulinen (Ig) zijn eiwitten die specifiek zijn voor een bepaald antigeen op cellen of micro-organismen, waar ze zich mee binden. Daardoor worden de cellen of micro-organismen gemakkelijk herkenbaar voor cellen van de algemene afweer. Ze worden vervolgens gedood. B-lymfocyten vernietigen zelf geen micro-organismen, maar zorgen ervoor dat macrofagen en T-lymfocyten ze kunnen aanpakken.

Een immunoglobulinemolecuul heeft een Y-vorm en bestaat uit twee identieke lichte ketens en twee identieke zware ketens (▣fig. 14.9) verbonden door dubbele zwavelbruggen (-S-S-). De twee armen van het molecuul hebben elk een antigeenbindingsplaats. Dit deel wordt Fab genoemd (*fragment antigen binding*). De aminozuursamenstelling hiervan is variabel.

De stam van het molecuul wordt Fc genoemd (*fragment crystallizable*; kristalliseerbaar) en is vrijwel constant van samenstelling. ▣Tabel 14.1 gaat in op de soorten (klassen) immunoglobulinen. In ▸kader 14.2 komen veelvoorkomende allergische reacties aan bod.

Soorten immunoglobulinen

Er zijn vijf klassen immunoglobulinen: IgA, IgD, IgE, IgG en IgM. Het belangrijkste antilichaam is immunoglobuline G (IgG), dat 70–75 % van het totaal uitmaakt (▣tab. 14.1).

Kader 14.2 Allergische reacties

Bij sommige personen reageert het immuunsysteem op stoffen die normaal niet tot een reactie aanleiding geven. Dan is er sprake van allergie. De stof waar het immuunsysteem overgevoelig op reageert, heet een allergeen.

Er zijn verschillende soorten allergie. Het allergisch mechanisme verschilt. We bespreken hier twee soorten allergie:

- atopie, zoals bij hooikoorts, astma en constitutioneel eczeem;
- vertraagd type overgevoeligheid, zoals bij contacteczeem.

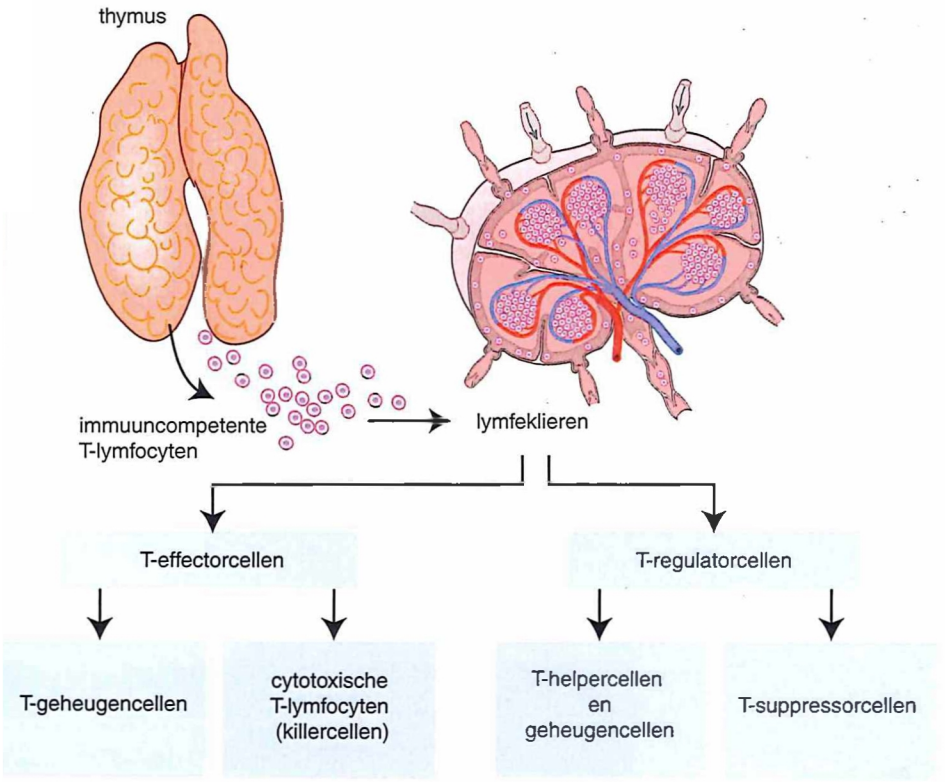
Atopie

Bij hooikoorts treden slijmvlieszwelling en tranende ogen op als reactie op stuifmeelkorrels. Bij een overgevoeligheid voor dierenharen, schimmelsporen en huisstofmijt kan acute luchtwegvernauwing optreden (astma). Bij constitutioneel eczeem treden roodheid, jeuk, bultjes, blaasjes en korstjes op.

Al deze verschijnselen zijn het gevolg van een te sterke productie van immunoglobuline (IgE) in de slijmvliezen en huid, doordat de T-suppressorcellen de B-lymfocyten te weinig afremmen. IgE koppelt zich aan de membranen van mestcellen, die vervolgens ontstekingsmediatoren afgeven (▣fig. 14.10). Dit leidt tot de genoemde allergieverschijnselen.

Vertraagd type overgevoeligheid

Allergie voor bepaalde stoffen bestaat nog niet bij de geboorte. Pas door herhaald contact met allergenen wordt het immuunsysteem steeds gevoeliger: er treedt sensibilisatie op. De meest logische manier om de allergische reactie te voorkomen, is om contact met de allergenen te vermijden. Omdat dit niet altijd mogelijk is, is bij ernstige allergische reacties soms medicatie nodig om ernstige benauwdheidsklachten of jeuk te verminderen.



Figuur 14.7 Soorten T-lymfocyten

Immuun worden

Kinderziekten

Kinderziekten laten goed zien hoe immuniteit opgebouwd wordt. De micro-organismen die kinderziekten veroorzaken, zoals mazelen, bof en rodehond, waren wijd verbreid. Daardoor kwamen alle kinderen er op jonge leeftijd mee in contact. Bij dit eerste contact gaan vooral de macrofagen en granulocyten van de algemene afweer de strijd aan. De specifieke afweer is immers nog niet geactiveerd. Het lukt de algemene afweer meestal niet helemaal om de infectie snel de baas te worden. De ziekteverwekker krijgt zo de kans zich te vermenigvuldigen en zich door het lichaam te verspreiden. In deze verspreidingsfase zijn er nog geen ziekteverschijnselen. Deze periode heet de incubatietijd. Daarna treden er ziekteverschijnselen op. Intussen presenteren de macrofagen de antigenen van de ziekteverwekkers aan de T-helpercellen. Deze activeren via interleukinen ook de B-lymfocyten. Die gaan zich vermenigvuldigen. Er worden vooral geheugencellen aangemaakt. In beperkte mate maken geactiveerde B-lymfocyten (plasmacellen) antistoffen (eerste immuunrespons). Toch helpt dat om samen met de algemene afweer de ziekteverwekker alsnog effectief te bestrijden.

Bij een volgende infectie met dezelfde verwekker is de specifieke afweer sneller en feller. De ziekteverwekker wordt snel vernietigd. Daardoor wordt het kind niet meer ziek. Het is immuun geworden.

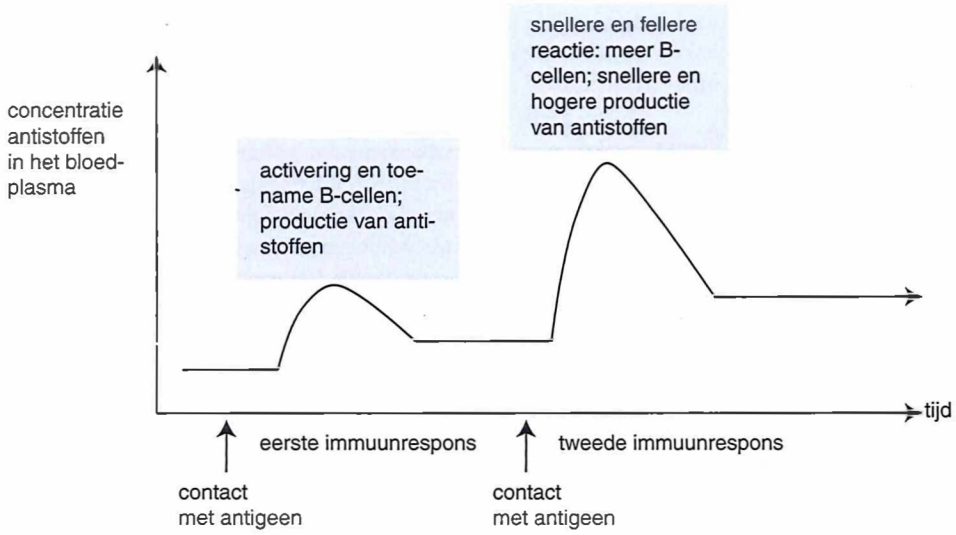
Manieren om immuun te worden

Er zijn verschillende manieren waarop je immuun kunt worden (tab. 14.2). Op een natuurlijke manier door de ziekte door te maken (zie kinderziekten) of door als baby van je moeder de antistoffen te krijgen. Op een kunstmatige manier door vaccinatie (inbrengen van antigeen) of immunisatie (inbrengen van antistoffen). In ▶kader 14.3 wordt uitgelegd waardoor bij hiv-infectie geen immuniteit optreedt.

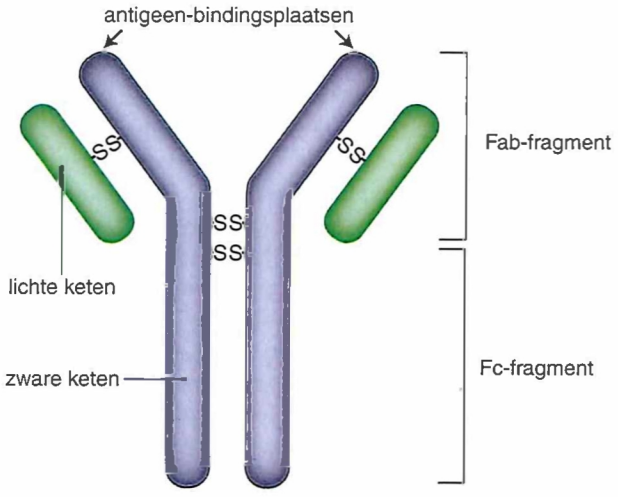
Vaccinatie

Veel infectieziekten kunnen worden voorkomen door het immuunsysteem te activeren voordat je spontaan in aanraking komt met het micro-organisme. Dat kan door verzwakte of dode micro-organismen toe te dienen: vaccineren. Dat roept een eerste immuunreactie op, waarbij er geheugencellen tegen het antigeen van het micro-organisme ontstaan. Wanneer je later echt met het micro-organisme in contact komt, treedt een snellere en fellere tweede immuunrespons op, voordat je echt ziek wordt van het micro-organisme. Bij veel ziekten is overigens eenmaal vaccineren niet voldoende om een goede en snelle immuunrespons te realiseren.

Via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) worden de meeste kinderen in Nederland gevaccineerd tegen de belangrijkste kinderziekten (▶www.rivm.nl/Onderwerpen/R/Rijksvaccinatieprogramma/Professionals).



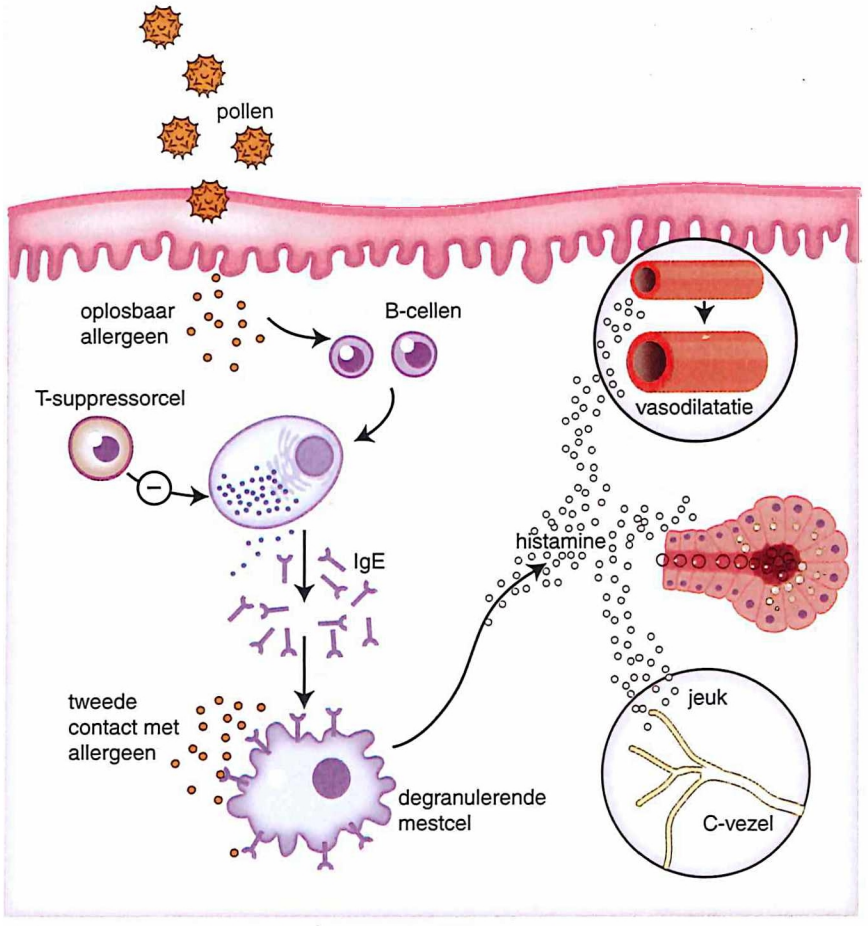
Figuur 14.8 Eerste en tweede immuunrespons



Figuur 14.9 Immunoglobulinemolecuul

Tabel 14.1 Immunoglobulinen

soort	voorkomen en eigenschappen
IgG	– meest voorkomend (70–75 %) – actief bij de secundaire immuunrespons – kan de placenta passeren
IgM	– ongeveer 10 % – het eerste immunoglobuline dat gevormd wordt bij een primaire immuunrespons; aanwezigheid van IgM in het bloed is een teken van recente eerste infectie – vooral betrokken bij het activeren van complement en bij fagocytose
IgA	– 15–20 % – vooral in de slijmvliezen die in contact staan met de buitenwereld, zoals mond, keel, luchtwegen, darm en geslachtsorganen – ook uitgescheiden in speeksel, tranen, darmsap en melk – beschermt tegen indringers van buitenaf
IgE	– < 0,1% – bindt zich aan mestcellen en veroorzaakt de afgifte van histamine en andere vasoactieve stoffen – speelt een rol bij allergie
IgD	– ongeveer 1 % – betrokken bij het bestrijden van luchtweginfecties – regelen activiteit van de B-cel en versterkt ontstekingsreacties



Figuur 14.10 Allergie: atopie

Kader 14.3 Hiv en aids

Het humane immunodeficiëntievirus (hiv) is enige decennia geleden opgedoken. Besmetting wordt veroorzaakt door onveilig seksueel contact met geïnfecteerde personen en door bloed-bloedcontact met geïnfecteerd bloed.
Het hiv is een RNA-virus. Het hiv bindt zich vooral aan de CD4-receptor van T-helpercellen en dringt vervolgens deze cellen binnen. Daar wordt het RNA van het virus met behulp van het enzym *reverse transcriptase* vertaald in DNA. Dit virus-DNA wordt vervolgens in het DNA van de T-helpercel ingebouwd. Het ingebouwde virus-DNA schakelt de herkenningsfunctie van de T-helpercel uit. De T-helpercel kan daardoor geen andere immuuncellen activeren. Het hiv heeft daardoor vrij spel: het kan zich vermenigvuldigen, zonder dat effectieve afweer op gang komt. Daardoor treden er ook lange tijd geen ziekteverschijnselen op. Intussen gaat de afweer wel achteruit: het aantal T-helpercellen daalt en het aantal hiv-deeltjes (*viral load*) neemt toe.
Het duurt meestal jaren voordat de afweer zo slecht is geworden dat er (andere) infecties optreden. Dan is er sprake van aids (*acquired immunodeficiency syndrome*).
Na de primaire infectie worden hiv-antistoffen gemaakt. Na ongeveer drie maanden zijn deze antistoffen bij de meeste met hiv-geïnfecteerde personen in het bloed aantoonbaar, soms al eerder. Er is dan sprake van seropositiviteit. De virusdeeltjes zijn in de T-helpercellen aanwezig, waardoor ze niet kunnen worden bestreden. Als hiv-deeltjes uitzwermen, worden andere T-helpercellen besmet. De slordige RNA-transcriptie door het *reverse transcriptase* levert veel hiv-mutanten op, waardoor het immuunsysteem er niet zo effectief op kan reageren. Als veel T-helpercellen zijn vernietigd, werken ook de B-cellen onvoldoende.
Het immuunsysteem is dan niet meer in staat schimmels, bacteriën of virussen in en op het lichaam te bestrijden. Dit falen van het immuunsysteem heet immunodeficiëntie. Er ontstaan dan opportunistische infecties: infecties door micro-organismen die bij een gezonde afweer geen kans krijgen om een infectie te veroorzaken. Zo ontstaat aids, een combinatie van ziekteverschijnselen met schimmelinfecties in mond, keel, bronchiën en darm, bacteriële longontsteking, hersenvliesontsteking en langdurige diarree. Een ander gevolg van de immunodeficiëntie is dat tumorcellen niet meer worden vernietigd.
Bij mensen die hiv-positief zijn kan met antivirale medicatie het optreden van aidsverschijnselen worden voorkomen. In Nederland is hiv-infectie daardoor een chronische ziekte geworden.

Tabel 14.2 Manieren om immuun te worden

	immuniteit verwerven	
natuurlijk/kustmatig	**actief**	**passief**
natuurlijk	ziekte doormaken zelf antistoffen en geheugencellen ontwikkelen	antistoffen krijgen via placenta-navelstreng (IgG) via moedermelk (IgA)
duur van bescherming	verschilt per ziekteverwekker bij veel ziekteverwekkers: langdurig (maanden-jaren-levenslang)	verschilt per ziekteverwekker kortdurend: weken-maanden
voorbeeld	mazelen, polio, waterpokken, ziekte van Pfeiffer, hepatitis A en B, influenza (griep)	mazelen (een jonge baby is via de moederlijke antistoffen beschermd tegen mazelen)
kunstmatig	vaccinatie (inbrengen van dode of verzwakte micro-organismen) zelf antistoffen en geheugencellen ontwikkelen	antistoffen inbrengen (wanneer snelle bescherming nodig is)
duur van bescherming	verschilt per ziekteverwekker bij veel ziekteverwekkers, na herhaalde vaccinatie: langdurig (maanden-jaren)	verschilt per ziekteverwekker meestal: enkele weken
voorbeeld	mazelen, polio, gele koorts, difterie, tetanus, hepatitis A en B, influenza	immunoglobulinen tegen tetanus, hepatitis A en B, rabiës (hondsdolheid)

Auto-immuunziekten

T-suppressorcellen zorgen ervoor dat B-lymfocyten niet op lichaamseigen moleculen reageren. Zo wordt voorkomen dat lichaamseigen weefsel door immunoglobulinen wordt aangetast. Door ontregeling van T-suppressorcellen kunnen auto-immuunziekten ontstaan: ziekten waarbij weefsel door de eigen immuuncellen wordt vernietigd. Voorbeelden van auto-immuunziekten zijn reumatoïde artritis en diabetes type 1.