

Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

Martine F. Delfos

In samenwerking met Juliette van Gijssel



Auto-immuunreacties en het immuunsysteem

PICOWO-serie Deel 18

Martine F. Delfos

In samenwerking met Juliette van Gijssel

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 immunoregulatie 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 'pro-ana'-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 artsenvereniging beweerde dat er 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 Gijssel 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 helacellen 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 multiële 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 gefalsifieerd 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 kennisvergarig 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 professe 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

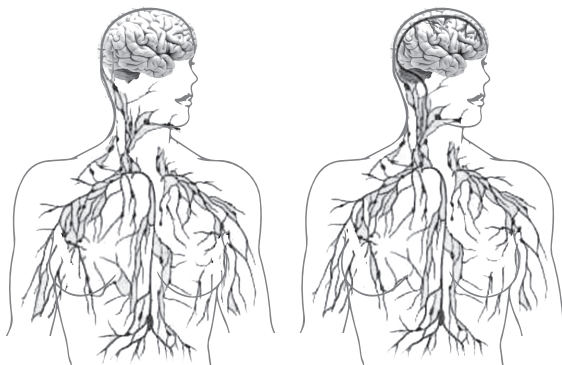
het proces van vervlechten van inductie en deductie nodig hebben om verschillende elementen met elkaar te verbinden. Dit kan nieuwe inzichten opleveren die een breder perspectief kunnen bevorderen.

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.