

## CORONA ONDER DE LOEP (16)

### De samenstelling van ons bloed

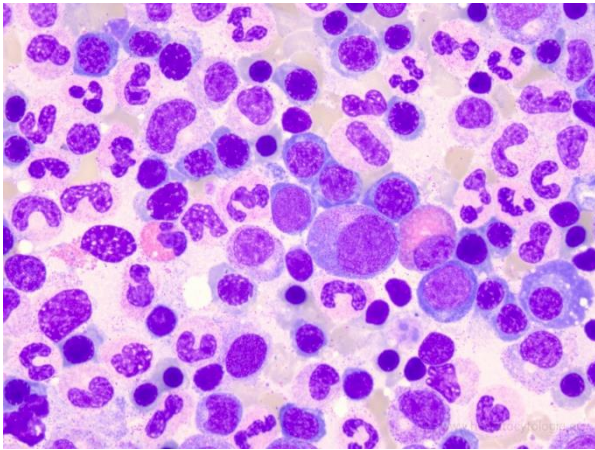
Om iets van het vak 'immunologie' te begrijpen, moeten we onze aandacht op ons bloed richten, en wel in het bijzonder op de *cellen* die erin voorkomen. We gaan ze min of meer groep voor groep bekijken, benoemen en in grote trekken hun biologische betekenis bespreken. Dit alles in het kader van de werkwijze van het inwendige afweersysteem.

Bloed bestaat voor ongeveer 45% uit **bloedcellen** en voor de rest uit **plasma**. Als we in een reageerbuis de bloedcellen uit het bloed verwijderen<sup>1</sup>, houden we plasma over.

Plasma bestaat voornamelijk uit water en voor 7% uit opgeloste stoffen, zoals eiwitten, suikers, vetten, zouten, hormonen en vitaminen. Maar die bloedcellen waar komen die vandaan?

### Beenmerg

Beenmerg is de plaats waar de bloedcelaanmaak zich afspeelt. Het bevindt zich in de botten. Bij kinderen zit beenmerg nog in *alle* botten, maar bij volwassenen concentreert het zich voornamelijk in de botten van de romp, de ribben en de schedel.



Beenmerg is samengesteld uit een grote hoeveelheid onrijpe en uitgerijpte cellen die naar behoefte worden afgegeven aan de bloedbaan. De verschillende typen bloedcellen ontstaan in principe alle uit zogenaamde stamcellen. De opname (links) toont het microscopische beeld van normaal menselijk beenmerg. We zien een bonte verzameling van cellen in alle uitrijpingsstadia, zowel van rode als van witte bloedcellen. De paarse kleur is niet authentiek, maar is, om ze zichtbaar te maken, m.b.v. een bepaalde techniek aangebracht.<sup>2</sup>

De belangrijkste functie van *rode bloedcellen* (erythrocyten) is het transporteren van zuurstof vanaf het longoppervlak naar de weefsels. Zij vervoeren zuurstof naar de lichaamscellen en helpen bij de afvoer van koolstofdioxide (afl. 3). In één liter bloed bevinden zich ongeveer vier miljard erythrocyten. Verder zijn er nog de *bloedplaatjes* of *trombocyten*. Hiervan zijn er ca. 250 miljoen per liter bloed. Bloedplaatjes spelen een rol bij de bloedstolling.<sup>3</sup>

### Leukocyten

*Witte bloedcellen* of *leukocyten* vormen een groep cellen die zich in het bloed en het lymfeweefsel bevinden en het lichaam moeten beschermen tegen lichaamsvreemde stoffen en deeltjes, zoals bacteriën, virussen en schimmels. Zodra witte bloedcellen ontstaan worden ze opgeslagen. Ze worden uit hun depots aan het bloed afgegeven onder omstandigheden waarin het lichaam er (een grotere) behoefte aan heeft.

Ons bloed bevat ongeveer vier miljoen witte bloedcellen per liter. Als gevolg van bepaalde aandoeningen kan het totale aantal witte bloedcellen kleiner of groter worden. Bij *leukopenie* is er een tekort, bij *leukocytose* is de hoeveelheid leukocyten boven de normaalwaarde gestegen.

<sup>1</sup> We hebben er eerst voor gezorgd dat het bloed in de glazen buis niet meer kan stollen en daarna gecentrifugeerd, waardoor de cellen als een afgescheiden laagje op de bodem van de buis zijn geslingerd; daarboven bevindt zich het geelachtige plasma.

<sup>2</sup> De donkerpaarse vormen zijn de celkernen; aan de vorm van de celkern zijn ze eenvoudig te herkennen.

<sup>3</sup> Aan deze cellen wordt verderop een paragraaf gewijd; ze worden in verband gebracht met de werking van het 'aspirientje'.

Per minuut (!) worden ongeveer 350 miljoen bloedplaatjes + witte bloedcellen + rode bloedcellen aangemaakt. Dat realiseer je je niet als je in je luie stoel naar “Heel Holland bakt” kijkt. Toch?

De drie belangrijkste soorten witte bloedcellen (leukocyten) zijn:<sup>4</sup>

1. **Granulocyten**, die worden onderverdeeld in

- Neutrofiële granulocyten (neutro's). Ze maken 40% tot 75% van de witte bloedcellen uit.
- Eosinofiele granulocyten (eo's). Ze nemen slechts 1% tot 6% voor hun rekening.
- Basofiele granulocyten (baso's). Ze vormen minder dan 1% van alle witte bloedcellen.

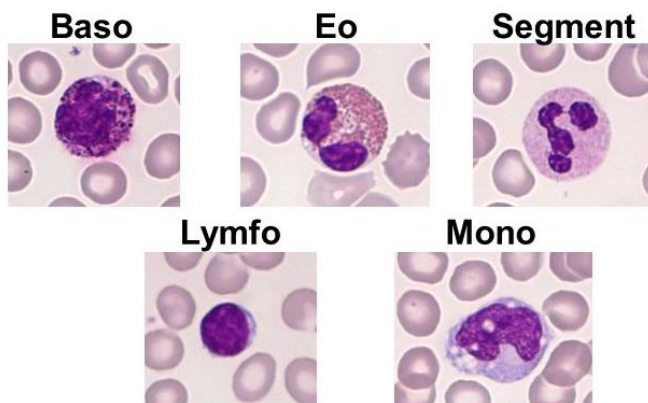
2. **Lymfocyten** (lymfo's).

Ze maken 20% tot 40% van de witte bloedcellen in het bloed uit. Lymfklieren zijn de gebieden waar de lymfocyten hun ontwikkeling doormaken en hun werk doen. Lymfklieren worden gerekend tot de lymfoïde organen. Andere lymfoïde organen zijn de milt en de thymus (zwezerik).

3. **Monocyten** (mono's).

Het zijn de grootste witte bloedcellen. Ze komen tussen 2 en 10% in het bloed voor.

Al deze cellen hebben zo hun eigen rol in het verdedigingssysteem tegen (schadelijke) indringers.



We zien op deze foto's de verschillende typen witte bloedcellen, nadat deze met een bepaalde kleurstof zijn behandeld.<sup>5</sup> Het is van belang dat deze vijf celtypen in hoeveelheden in het bloed voorkomen die niet (veel) verschillen van de 'normale waarden'. Afwijkingen in het *bloedbeeld* kunnen duiden op ziekte.

Daarom hebben artsen nogal eens reden om van een patiënt vast te stellen of het bloedbeeld overeenkomt met de norm.

Hij laat dan in het klinisch laboratorium een zogenaamde *differentiële telling* uitvoeren (een 'dijfe' maken). Zo'n meting laat zien hoeveel bloedcellen van welk type aanwezig zijn per volume-eenheid. Verder zijn er twee celtypen die zijn afgeleid van de monocyt: de macrofaag en de dendritische cel.



macrofaag



dendritische cel

De term *macrofaag* zou je kunnen vertalen met veelvraat.<sup>6</sup> We zullen zien dat zij inderdaad in staat zijn te verzwelgen. De *dendritische cellen* bezitten vertakte uitlopers (dendrieten). De bijdrage van macrofagen en dendritische cellen hebben grote betekenis voor de inwendige afweer.

Ook zijn er nog de mestcellen, die ik in de volgende aflevering in verband zal brengen met allergieën. Zij spelen óók een prominente rol bij ontstekingen na trauma.

### Houd vol, haak nu niet af!

<sup>4</sup> Natuurlijk hoeft je deze termen niet uit het hoofd te kennen, maar bij de bespreking van wat er zoal gebeurt als SARS-Covid-2 ons belaagt, komen ze in de tekst voor.

<sup>5</sup> Hier is de 'neutro' aangeduid met het gebruikelijke synoniem 'segment'.

<sup>6</sup> Grieks: *makros* = groot; *phagein* = eten)

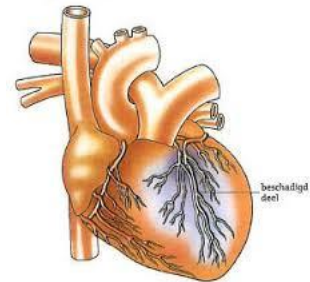
Hoewel *bloedplaatjes* geen directe betekenis hebben voor de immuunrespons, leidt een bespreking van hun biologische rol tot de onthulling van een mechanisme dat daar wel degelijk mee te maken heeft. Dit is dan ook de reden om er aandacht voor te vragen. Bovendien leren we *en passant* het (wellicht) verrassende werkingsmechanisme van enkele alledaagse medicijnen. Hier komt het.

### Bloedstolling en bloedplaatjes

Levende weefsels dienen continu te worden voorzien van zuurstof en voedingsstoffen. Hiervoor zorgt het bloed dat met een aanzienlijke snelheid door het vaatsysteem stroomt. De bloedsomloop moet op orde zijn, zo niet, dan kunnen zich levensbedreigende situaties voordoen. Dit is bijvoorbeeld het geval als de bloedstroom plotseling stagneert, doordat zich een stolsel in een belangrijk bloedvat heeft gevormd. Het gevolg hiervan is dat het weefsel dat *achter* de bloedprop ligt geen of veel minder bloed ontvangt en afsterft. Er treedt dan functieverlies van het betrokken orgaan op. Men spreekt van een **infarct**.

Bekende voorbeelden van zeer serieuze bloedvatverstoppingen zijn het *hartinfarct* en het *herseninfarct*.

Hiernaast is het hart afgebeeld. Op de tekening is het hartinfarct in beeld gebracht: door de afsluiting van een van de kransslagaders is een aanzienlijk deel van de kamer verstoken van bloed (het grijze gebied) met als gevolg bloedeloosheid (= ischemie). Acuut overlijden of chronisch hartlijden (ritmestoornissen, hartfalen) kan het gevolg zijn. De mate van schade hangt af van de grootte van het gebied dat getroffen is.



Infarcten kunnen zich vrijwel overal in doorbloede organen voordoen, bijvoorbeeld in de nier, darm, lever, longen, het oog, etc.

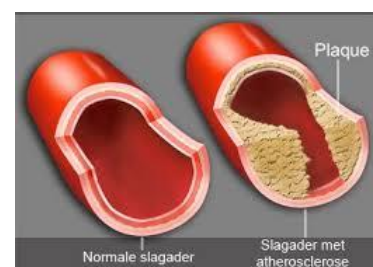
Er zijn omstandigheden waarin het juist gunstig is als bloed stolt, bijvoorbeeld na bloedige verwondingen. Na een jaap in de vinger zal bij gezonde mensen de bloeding (gelukkig) na korte tijd stoppen doordat zich een korstje over de wond vormt. Maar hoe gaat het stollingsproces eigenlijk?

In stromend bloed bevinden zich stoffen die een essentiële functie hebben bij de bloedstolling. Ze worden *stollingsfactoren* genoemd. Ze behoren tot de eiwitten. Bij de beschadiging van een bloedvat komen stoffen vrij die deze stollingsfactoren activeren. Hierdoor komt een keten van reacties op gang die eindigt met de omzetting van de stollingsfactor *fibrinogeen* in **fibrinedraden**. Ze vormen het skelet van een bloedstolsel. De vorming van een bloedkorst (roof) op de beschadigde huid is dus het eindresultaat van het stollingsproces. Er zijn 'bloedverdunners' in de handel die dit stollingsproces kunnen vertragen. Hiertoe behoort onder meer het alom toegepaste acenocumaron (Sintrom®). Mensen die één of meer van deze stollingsfactoren geheel of in zekere mate missen, lijden aan bloederziekte of *hemofilie*. Zij krijgen de ontbrekende factor levenslang toegediend, althans in landen waar deze therapie voor hen beschikbaar is....

Naast deze stollingsfactoren spelen **bloedplaatjes** of **trombocyten** bij de vorming van bloedstolsels een belangrijke rol. Ze hebben betekenis bij het ontstaan van stolsels in het *zuurstofrijke* bloed, het bloed dat door onze *slagaderen* (arteriën) stroomt.

Mocht op een bepaalde plek in een arterie de binnenwand beschadigd zijn, zoals bij slagaderverkalking (atherosclerose), dan neigt het bloed op die plaats vanwege de oneffenheid ('plaque'), eerder te stollen dan als de vaatwand ongeschonden is. Een hoog gehalte aan cholesterol in het bloed verhoogt de kans op plaques.

Het plaatje toont op doorsnede een gezonde arterie (links) en een slagader aangetast door verkalking. Vaten die vaak worden getroffen zijn met name de kransslagaderen (coronaire arteriën)



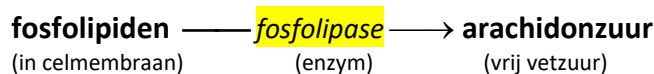
die de hartspier doorbloeden, de halsslagaderen (carotiden) die bloed naar de hersenen geleiden (je kunt ze in de hals voelen kloppen) en de hersenvaten.

Zo'n plaque kan er op een kwaad moment de oorzaak van zijn dat de trombocyten ter plekke geactiveerd worden, waardoor ze samenklonteren (= *aggregeren*) en een propje vormen. Deze samenklontering (termen: bloedplaatjesaggregatie, plaatjesaggregatie of trombocytenaggregatie) is de trigger voor de activering van het eerder besproken stollingsmechanisme: de stollingsfactoren worden actief, waarna fibrinedraden worden gevormd en het definitieve bloedstolsel ter plekke compleet is! Hiermee is het bloedvat afgesloten en is er sprake van een infarct.

We concentreren ons nu op een proces dat invloed heeft op het gedrag van de trombocyten. Dit heeft alles te maken met de beschadiging aan de binnenwand van onze slagaderen, speciaal ingeval er sprake is van een 'onrustige' plaque, een oneffenheid die door zijn vorm op het punt staat een bloedprop (trombus) te genereren.

### Prostaglandines en thromboxaan

De wand van humane celen is opgebouwd uit een dubbele laag fosfolipiden, dat zijn, zoals we misschien nog weten, vetachtige stoffen.<sup>7</sup> Een belangrijk bestanddeel van fosfolipidenmoleculen zijn vetzuren. Eén zo'n vetzuur draagt de naam **arachidonzuur** dat dus in fosfolipiden is opgesloten. Arachidonzuur kan in de weefsels uit fosfolipiden worden vrijgemaakt met medewerking van een enzym met de naam *fosfolipase*. Dat gebeurt als dit systeem geactiveerd wordt door trauma (beschadiging van celwanden) en ook ingeval van een beschadigde vaatwand (aderverkalking). Het gaat dus om deze enzymatische reactie:

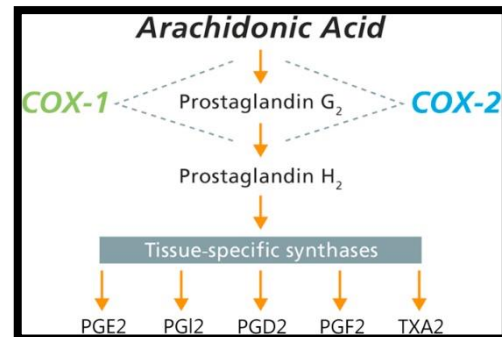


Als arachidonzuur eenmaal ontkoppeld en als een vrij molecuul aanwezig is, wordt het onmiddellijk aangepakt door een ander enzym: *cyclo-oxygenase* (COX), zoals op de tekening is aangegeven.<sup>8</sup> Dit enzym katalyseert de reactie waarbij uit arachidonzuur **prostaglandines** (PG's) worden gemaakt, eerst prostaglandine G<sub>2</sub> en vervolgens prostaglandine H<sub>2</sub>.

Onder invloed van allerlei weefselenzymen (*synthetasen*) worden uit prostaglandine H<sub>2</sub> verschillende andere prostaglandines gesynthetiseerd: PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> en PGF<sub>2</sub>.

Al deze stofjes zijn betrokken bij ontstekingsreacties. Ze veroorzaken pijn, *ontstekingspijn*! Als je dus keihard je knie of kop stoot, je enkel verzwikt of je ribben kneust of breekt, dan ontstaan onder meer deze cocktail van prostaglandines, dan vormen zich deze pijnstoffen. Ze veroorzaken, afhankelijk van de ernst van het trauma, ter plaatse ook roodheid en vochtophoping (oedeem, een bult).

Maar we zien dat er nog een stofje is ontstaan: thromboxaan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) of, kortweg, thromboxaan. Deze stof nu speelt een belangrijke rol bij de bloedplaatjesaggregatie en dus bij het stollingsproces. Thromboxaan is namelijk een krachtige stimulus voor de samenklontering van de bloedplaatjes. Het omgekeerde is óók waar: zonder thromboxaan geen trombocytenaggregatie. Bij *afwezigheid* van



<sup>7</sup> Deze stoffen kwamen in eerdere afleveringen al ter sprake; ze maken ook deel uit van de envelop van influenza- en coronavirussen (gejat van de humane cellen die zij infecteerden!)

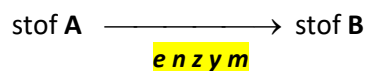
<sup>8</sup> Er zijn twee vormen: cyclo-oxygenase-1 (COX-1) en cyclo-oxygenase-2 (COX-2), maar op de verschillen gaan we hier niet in; ze doen voor het begrip van het mechanisme niet wezenlijk ter zake.

thromboxaan wordt er dus geen propje gevormd van samengeklonterde bloedplaatjes en daardoor zullen de stollingsfactoren ook minder snel in actie komen. Bij niet goed functionerende bloedplaatjes zal er minder thromboxaan worden aangemaakt. Onder die omstandigheid zal iemand die (ernstig) gewond raakt langer blijven bloeden.

De vraag die nu zou kunnen opkomen is deze: is er een truc te bedenken die ertoe leidt dat de bloedplaatjes niet langer adequaat functioneren waardoor dit hele mechanisme (vorming van PG's en thromboxaan) veel minder goed werkt? Het antwoord is 'ja'.

Want stel je voor dat wij mensen dit fysiologische proces door een eenvoudige ingreep zouden kunnen remmen! Als dit ons zou lukken zou in theorie de pijn moeten afnemen, daar de PG's niet langer worden gevormd.

Jij, die al aardig wat afweet van de functie van enzymen bij biochemische reacties, zou kunnen bedenken hoe wij dit zouden kunnen bereiken. Ons staat al duidelijk voor ogen dat in ons lichaam bijna altijd stof B uit stof A kan ontstaan als een of ander actief enzym aanwezig is:



Blokkade van dat enzym verhindert de synthese van stof B. Zo simpel is dat.

En inderdaad, willen we de vorming van PG's (de pijnstoffen) voorkomen, dan zouden we dus kunnen denken aan een stof die in staat is de werking van COX te dwarsbomen! Want als dat enzym niet langer actief is, zal de ontstekingsreactie worden onderdrukt.

En zie daar! Over zo'n middel hebben we al heel lang de beschikking, al 121 jaar!

### Aspirine

Dit medicament is door de firma Bayer in 1899 in de handel gebracht: Aspirine®, een product waarvan iedere tablet 500 mg *acetylsalicylzuur* bevat.<sup>9</sup> In ons land staan de tabletten onder de populaire naam 'aspirientjes' bekend. Het werd vóór de komst van nieuwere middelen alom als pijnstiller gebruikt. Gelukkig is dat niet meer aan de orde, want het gebruik gaf nogal eens kans op een ernstige bijwerking: interne bloedingen! Hoe zit dat?

Het slikken van Aspirine® mag dan weliswaar de (ontstekings)pijn stillen, maar door blokkade van COX vormt zich ook geen thromboxaan meer! Dat zou betekenen dat het bloed minder gemakkelijk stolt, met als gevolg een verhoogde kans op bloedingen. En inderdaad, het gebruik van Aspirine® tegen pijn (en koorts) is niet zonder risico. Maag- darmbloedingen komen relatief veel voor, ook al omdat de inhoudsstof (acetylsalicylzuur) een etsende werking op het slijmvlies heeft. Het heeft al een relatief hoog percentage gebruikers (vooral oudere mensen) in het ziekenhuis doen belanden. Het advies luidt dan ook: koop en gebruik nooit dit product van de firma Bayer op eigen houtje!



In de afgelopen decennia zijn alternatieve COX-remmers op de markt gebracht die hetzelfde nadeel hebben, zij het dat de kans op maag-darmschade geringer is. Omdat vooral ouderen hierdoor worden getroffen, wordt aangeraden mensen vanaf 65 jaar en ouder tevens een maagzuurremmer te geven, daar hierdoor de kans op bloedingen wat afneemt. Dit geldt ook voor patiënten met maag- of darmzweren in hun medische geschiedenis. Vertegenwoordigers zijn: diclofenac (Voltaren®), naproxen (Aleve®) en ibuprofen (Advil®).<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Acetylsalicylzuur is dus de werkzame stof in Aspirine®. Aspirine is een handelsnaam/merknaam.

<sup>10</sup> Let wel: eerste keuze bij de behandeling van lichte tot matige pijn is paracetamol! Dat is géén COX-remmer.

### Het gebruik van acetylsalicylzuur in een lage dosering

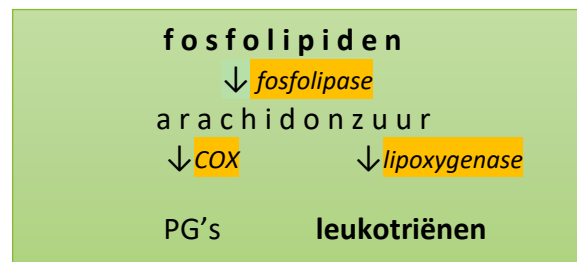
Alweer een tijd geleden werd uit klinisch onderzoek duidelijk dat de dagelijkse behandeling met een veel lagere dosis acetylsalicylzuur in zekere mate een infarct kan voorkomen bij mensen die tot de risicogroepen behoren. Sindsdien wordt een dergelijke therapie standaard toegepast na het doormaken van een (eerste) hersen- of hartinfarct. Die patiënten hebben namelijk een verhoogd risico op een volgend infarct (re-infarct). Ook wordt deze medicatie gegeven als er sprake is van een dreigend, eerste infarct. Hieronder vallen mensen die lijden aan aanvallen van pijn op de borst wegens verkalking van een of meer kransslagaderen (angina pectoris).

Dit hadden we al verwacht: de werking berust op de remming van de plaatjesaggregatie waardoor stolselvorming en afsluiting van het betreffende bloedvat wordt voorkomen. Veelal gebruikt men tegenwoordig carbasalaatcalcium (Ascal®)<sup>11</sup> Het wordt eenmaal daags toegediend. De kans op maagdarmschade is aanwezig maar is wegens de relatief lage dosering vele malen kleiner dan bij gebruik van 3 tabletten Bayer Aspirine® ter behandeling van pijn of koorts. Want hiermee glijdt dagelijks 1500 mg het maagdarmkanaal binnen.

### Nog meer ontstekingsstofjes

Er is nog een andere weg die vrij arachidonzuur kan bewandelen. Niet alleen ontstaan onder bepaalde omstandigheden met behulp van het enzym cyclo-oxygenase (COX) de prostaglandines (PG's), het vetzuur wordt voor een deel óók omgezet in een groep van stoffen met de naam leukotriënen.

In het schema zijn beide reacties weergegeven. Het enzym dat nodig is voor de vorming van leukotriënen heet *lipoxigenase*. Gemakkelijk is in te zien dat als we een COX-remmer slikken we weliswaar de synthese van PG's remmen, maar *niet* die van de leukotriënen! Daarom kunnen we met ibuprofen, naproxen of diclofenac niet de aanmaak van *al deze* ontstekingsstofjes



blokkeren. Een combinatie van een COX-remmer met een medicament dat het enzym lipoxigenase blokkeert zou de oplossing kunnen zijn. Maar het lijkt nog slimmer om de ontstekingsreactie bestrijden met een stof die de fosfolipase-activiteit onderdrukt, want dán wordt de vorming van zowel PG's als leukotriënen tegengegaan. Deze medicijnen hebben we óók al jaren in de kast. Het zijn de zogenaamde **corticosteroiden**, waartoe middelen als prednison, prednisolon en dexametason behoren. Ze worden bij ernstige ontstekingsreacties en ook bij auto-immuunziekten toegepast. Dit verhaal over de prostaglandines en leukotriënen is met het oog op het centrale thema (Covid-19) heel toepasselijk, want ze teisteren in wisselende mate ook patiënten met Covid-19.

Herinner je je dat in de maand april Nederlandse artsen vol enthousiasme naar buiten kwamen met de mededeling dat dexametason bij ziekenhuispatiënten met Covid-19 een gunstige invloed had op het beloop van de ziekte? Wij kunnen nu in ieder geval (ten dele; het doet meer) verklaren waarom die stof het leed kan verzachten! Immers, het ontstekingsproces dat tijdens de infectie de symptomen veroorzaakt, wordt er in enige mate door onderdrukt. In het huidige beleid wordt dan ook dexametason vrijwel standaard gegeven aan coronapatiënten die wegens de ernst van de verschijnselen in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Ik zal er zeker op terugkomen. Maar de volgende aflevering wordt gestart met de achtergrond van allergieën. Hierbij spelen de *mestcellen* een hoofdrol.

Arijan Porsius  
30 augustus 2020

<sup>11</sup> Carbasalaatcalcium (Ascal®) komt overeen met ca. 80 mg acetylsalicylzuur.