

- ⁸ Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17:636-40.
- ⁹ Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;236:759-66.
- ¹⁰ Schwenk W, Bohm B, Muller JM. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 1998;12:1131-6.
- ¹¹ Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187:46-54.
- ¹² Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, et al. Laparoscopic resection of colon cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2004;18:1163-85.
- ¹³ Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, Cadeddu M, Gregoire R, Poulin EC. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 2001;44:217-22.
- ¹⁴ Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1111-24.
- ¹⁵ Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003;17:972-8.
- ¹⁶ Allendorf JD, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird DA, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 1999;13:233-5.
- ¹⁷ Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001;88:1296-306.
- ¹⁸ Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in post-operative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
- ¹⁹ Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH. 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533-8.
- ²⁰ Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:321-8.
- ²¹ Janson M, Bjorholt I, Carlsson P, Haglund E, Henriksson M, Lindholm E, et al. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2004;91:409-17.
- ²² Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg* 2001;234:590-606.
- ²³ Nieveen van Dijkum EJ, Wit LT de, Obertop H, Gouma DJ. Entmetastasen na laparoscopische chirurgie voor gastro-intestinale maligniteiten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1996;140:1391-4.

Aanvaard op 23 september 2004

Capita selecta

De rol van het complementsysteem in de afweer tegen infecties en nieuwe bepalmogelijkheden van de activatieroutes

M.A.SEELEN, L.A.TROUW, M.R.DAHA EN A.ROOS

Voor een effectieve afweer tegen micro-organismen is het menselijk lichaam afhankelijk van de aangeboren en de verworven afweer, waarbij het aangeboren immuunsysteem van essentieel belang is voor het genereren van een adequate immuunrespons. Het aangeboren immuunsysteem maakt gebruik van receptoren die patronen kunnen herkennen op binnendringende micro-organismen: 'pattern recognition receptors' (PRR's).¹ Deze receptoren kunnen op de celmembraan voorkomen of uitgescheiden worden in de bloedbaan. PRR's zijn aanwezig op antigeenpresenterende cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen, en op mucosale oppervlakten in de vorm van defensinen en surfactant-eiwitten. Deze PRR's vormen een verbinding tussen het aangeboren en het adaptieve immuunsysteem.²⁻⁴

Een van de functies van PRR's is het activeren van het complementsysteem, een belangrijke component van de aangeboren afweer.⁵⁻⁶ Het complementsysteem kan via

SAMENVATTING

- Het complementsysteem speelt een centrale rol in de afweer tegen infecties.
- Deficiënties van complementcomponenten in een van de drie routes van complementactivatie kunnen leiden tot ernstige recidiverende infecties; deze routes zijn de klassieke route, de alternatieve route en de lectineroute.
- Door een nieuw ontwikkelde, eenvoudige ELISA-methode is het mogelijk geworden om de functionele biologische activiteit van de gehele lectineroute te meten; met de nieuwe methode kan op gelijke wijze de functionele activiteit van de klassieke en de alternatieve route worden aangetoond.

3 routes geactiveerd worden, waardoor er biologisch actieve componenten ontstaan die een rol spelen in de eerstelijnsafweer tegen binnendringende micro-organismen. Daarnaast speelt het complementsysteem een rol in de interactie van het aangeboren afweersysteem met het adaptieve immuunsysteem.⁷ Deficiënties in het complementsysteem kunnen tot recidiverende infecties leiden.

Naast de klassieke route en de alternatieve route van complementactivatie is als laatste de lectineroute be-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Nierziekten, C3P-29, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.
 Hr.M.A.Seelen, internist-nefroloog; hr.dr.L.A.Trouw, medisch bioloog;
 hr.prof.dr.M.R.Daha en mw.dr.A.Roos, immunologen.
 Correspondentieadres: hr.M.A.Seelen (majseelen@lumc.nl).

schreven.⁸ Ook een goed functionerende lectineroute is van belang bij de afweer tegen pathogene micro-organismen.⁹ Recent is er op Europees niveau een nieuwe methode ontwikkeld om de functionele biologische activiteit van de 3 routes van complementactivatie op een eenvoudige wijze bij patiënten te bepalen. Het vaststellen van een verminderde functionele activiteit in een van de activatieroutes is reden voor verder onderzoek naar een primaire of verworven complementdeficiëntie.

HET COMPLEMENTSYSTEEM: 3 ACTIVATIEROUTES

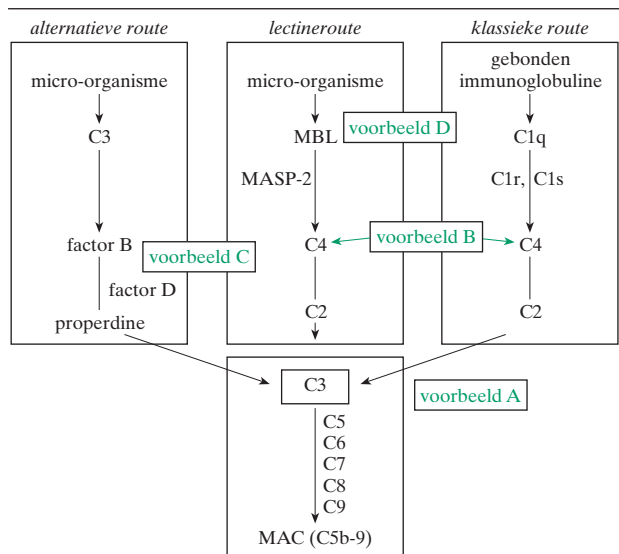
Het complementsysteem is ontdekt als een hittelabele factor in het bloed met een 'complementaire' activiteit in het elimineren van bacteriën, dat wil zeggen complementair aan de functie van de aanwezige antilichamen gericht tegen bacteriën.

Klassieke route. De eerst beschreven route, de klassieke route, wordt in de eerste plaats geactiveerd door binding van C1 aan complexen van antigeen en immunoglobulinen, maar daarnaast ook door sommige virussen en gramnegatieve bacteriën, door C-reactieve proteïne gebonden aan het ligand en door apoptotische cellen.⁵ De componenten betrokken bij de klassieke route zijn genummerd van C1 tot en met C9 (figuur). Het laatste deel van de cascade, C5 tot en met C9, is het gemeenschappelijke terminale deel van de 3 activatieroutes.

Alternatieve route. De componenten van de alternatieve route worden aangeduid met een 'factor' die gevolgd wordt door een letter. De alternatieve route wordt geactiveerd door oppervlakten van bacteriën, schimmels en virussen, maar ook door IgA-bevattende immuuncomplexen en tumorcellen, waardoor spontaan gehydrolyseerd C3 als complex met factor B wordt gestabiliseerd, hetgeen leidt tot de vorming van C3-convertase onder invloed van factor D en P (properdine) (zie de figuur).

Lectineroute. De lectineroute wordt geactiveerd door terminale suikergroepen op het oppervlak van micro-organismen zoals bacteriën, virussen, schimmels en parasieten.¹⁰⁻¹¹ Hieraan bindt het endogene eiwit mannosebindend lectine (MBL), de eerste component van de lectineroute, dat daardoor deel uitmaakt van de patroonherkende moleculen van het aangeboren immuunsysteem.¹² Niet alleen MBL is in staat om de lectineroute te activeren, ook van 2 van de leden van de zogenaamde ficolinefamilie is deze eigenschap aangetoond.¹³⁻¹⁴ In de circulatie komt MBL voor als complex met MBL-'associated' serineprotease (MASP)-1, -2 en -3. Activatie van de complementcascade vindt plaats via het aan MBL gekoppelde MASP-2. C4 wordt door MASP-2 geactiveerd en vervolgens C2, waarna weer een C3-convertase, C4b2a, gevormd wordt (zie de figuur).¹⁵

De activatie van zowel de klassieke route, de alternatieve route als de lectineroute leidt tot vorming van een C3-splitsend enzym, het C3-convertase. Het C3-convertase voor de klassieke route en de lectineroute is C4b2a en het C3-convertase voor de alternatieve route is C3bBb. Behalve voor het activeren van de terminale route kan geactiveerd C3 (C3b) ook als opsonine die-



De 3 routes van de complementactivatie. Ze verschillen in de eerste fasen, maar hebben de activatie van de factoren C5 tot en met C9 gemeenschappelijk, die resulteert in de vorming van het 'membrane attack complex' (MAC), dat de membraan van het micro-organisme verstoort. In de figuur is de plaats van 4 voorbeelden van verstoring van de complementactivering aangegeven: (A) deficiëntie van C3; (B) deficiëntie van C4; (C) deficiëntie van factor D; (D) deficiëntie van mannosebindend lectine (MBL); MASP = MBL-'associated' serineprotease.

nen, evenals trouwens de afbraakproducten van C3b, namelijk iC3b en C3dg.

ROL VAN COMPLEMENT BIJ AFWEER TEGEN INFECTIES

Het complementsysteem is een belangrijk onderdeel van de aangeboren afweer tegen micro-organismen. Met name in de eerste dagen na het binnendringen van een micro-organisme is het immuunsysteem afhankelijk van de aangeboren afweer. Het complementsysteem speelt hierin op 3 verschillende manieren een rol.

Opsonisatie. Een van de belangrijkste functies van het complementsysteem is het opsoniseren van micro-organismen.¹⁶ Door opsonisatie van het micro-organisme met complementcomponenten wordt het gemakkelijker voor fagocyten deze micro-organismen te fagocyteren. Bij de opsonisatie spelen met name de afsplitsfragmenten van complementcomponent C3, namelijk C3b, iC3b en C3d, een belangrijke rol. De fagocyterende cellen hebben voor deze componenten receptoren op hun membraan, respectievelijk CR1, CR2, CR3 en CR4. Patiënten met een deficiëntie in complementcomponenten die nodig zijn voor opsonisatie van bacteriën hebben recidiverende pyogene infecties van onder andere *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*.¹⁷⁻¹⁸

MBL kan zowel een opsoniserende functie hebben via receptoren voor MBL op het oppervlak van macrofagen en granulocyten, als een rol spelen in de opsonisatie en lysis van micro-organismen via C3 en de terminale route. Deficiënties voor MBL zijn gevonden in samenhang

met bijvoorbeeld recidiverende infecties in het kno-gebied, pneumonie, chronische diarree, meningitis, osteomyelitis en sepsis.¹⁹⁻²³ Illustratief voor de rol van MBL is ook het verband tussen een MBL-deficiëntie en ernstige infecties bij patiënten na beenmergtransplantatie.²⁴ Echter, niet alle patiënten met een MBL-deficiëntie maken recidiverende infecties door: het merendeel is gezond.

Lysis van micro-organismen. Componenten van de terminale complementroute kunnen tot lysis van bacteriën leiden door middel van het terminale complex, het zogenaamde 'membrane attack complex' (C5b-9). Hierbij vormen de sequentieel geactiveerde componenten C5 tot en met C9 een kanaal in de celmembraan waardoor de cel lyseert. Bij een complementdeficiëntie in een van de componenten van de terminale route worden met name recidiverende infecties met *Neisseria meningitidis* gevonden.²⁵ Deficiëntie van factor D of properdine in de alternatieve route predisponert eveneens voor infecties met *N. meningitidis*.²⁶

Chemotaxis. Naast opsonisatie van bacteriën en lysis door het terminale complex komen er bij activatie van het complementsysteem ook chemotactische fragmenten van complementcomponenten vrij, waardoor leukocyten naar de plaats van de infectie gelokt worden en vervolgens door complementcomponenten geactiveerd worden. Voor dit proces zijn vooral de afsplitsingsproducten C3a, C4a en C5a belangrijk.²⁷

ROL VAN COMPLEMENT BIJ HET OPRUIMEN VAN IMMUNOGENE PRODUCTEN

Er bestaat een zeer sterk verband tussen genetische deficiënties van complementcomponenten en de kans op het krijgen van de ziekte lupus erythematoses disseminatus (SLE).²⁸⁻²⁹ Ook voor MBL is er een samenhang tussen genpolymorfismen van MBL en de kans op het krijgen van SLE.³⁰⁻³³ Een hypothese waardoor complementdeficiënties zouden kunnen leiden tot SLE is de aberrante of verminderde klaring van apoptotisch materiaal.³⁴⁻³⁷ Naast de klaring van apoptotisch materiaal speelt het complementsysteem een rol in de klaring van circulerende immuuncomplexen.³⁸

WANNEER EN WELKE COMPLEMENTBEPALINGEN IN DE PRAKTIJK?

In het laboratorium kan zowel de functionaliteit van de verschillende routes gemeten worden alsook de concentratie van afzonderlijke complementfactoren. In de meeste laboratoria worden voor de functionele bepaling van de klassieke en de alternatieve route respectievelijk de zogenaamde CH₅₀- en AP₅₀-bepaling verricht. Deze functionele bepalingen zijn gebaseerd op lysis van erythrocyten door het terminale complex. Het nadeel van deze arbeidsintensieve meetmethoden is onder andere de grote variabiliteit van de uitslagen.

ELISA-bepaling van complement. Recent is er een nieuwe methode ontwikkeld om de functionele activiteit van de 3 verschillende routes te testen.³⁹ Met deze methode, die binnenkort beschikbaar zal zijn, wordt niet de mate van erythrocytenlysis bepaald, maar de uiteindelijke vorming van het terminale complex (C5b-C9),

aangetoond in een ELISA met behulp van een specifiek antilichaam. Met behulp van specifieke activatoren, buffers en activatiecondities zijn 3 methoden ontwikkeld die specifiek de activiteit van de 3 complementroutes meten. Voor de klassieke route wordt een ELISA-plaat verzadigd met IgM. Dit IgM in geaggregeerde vorm is in staat specifiek de klassieke route te activeren door binding van C1q. Achtereenvolgens worden het serum van de patiënt en detecterende antistoffen toegevoegd om de hoeveelheid van het gevormde terminale complex te meten en te vergelijken met een standaardserum.

Voor de alternatieve route wordt er lipopolysacharide op de plaat gebonden, dat na toevoeging van het serum de alternatieve route activeert. Wederom wordt de mate van terminale-complexvorming gekwantificeerd.

Voor de lectineroute wordt de ELISA-plaat verzadigd met mannan, een natuurlijk ligand voor MBL, rijk aan mannose. MBL bindt aan mannan, waarna de verdere cascade van de lectineroute wordt geactiveerd en uiteindelijk het terminale complex wordt gevormd. Om te voorkomen dat antilichamen in het serum gericht tegen mannan de klassieke route activeren, wordt een specifiek blokkerend antilichaam gericht tegen C1q in deze bepaling toegevoegd. Als er in een bloedmonster een verminderde vorming van het terminale complex plaatsvindt in één of meer van de 3 routes, kan een vervolgonderzoek plaatsvinden om te bepalen van welke complementfactoren de hoeveelheid daadwerkelijk verlaagd is. Bij een verlaagde waarde kan zowel aan een genetische deficiëntie van een van de complementfactoren gedacht worden als aan een (tijdelijk) verminderde concentratie van een van de factoren door verbruik van deze factor.

Vier voorbeelden van complementdeficiëntie. Om een voorbeeld te geven staan er 4 verschillende complementdeficiënties beschreven in de figuur, aangegeven met (A)-(D):

– (A) Bij een C₃-deficiëntie zal, gezien de centrale positie van C₃ voor de 3 routes, via geen van de routes het terminale complex gevormd kunnen worden en dus zal de bepaling van de 3 routes een sterk verminderde of afwezige activiteit laten zien. Het zal duidelijk zijn dat bij alle deficiënties van componenten die volgen in de cascade na C₃ een afwijkende uitslag in alledrie de routes gevonden zal worden.

– (B) Een deficiëntie van C₄ zal zowel in de klassieke route als in de lectineroute een gestoorde uitslag geven, omdat in beide routes C₄ noodzakelijk is om vervolgens C₃ te activeren.

– (C) Een deficiëntie van factor D zal vooral in de alternatieve route tot een verminderde functionele activiteit leiden.

– (D) Een MBL-deficiëntie zal een normale klassieke- en alternatieve-routefunctionaliteit laten zien, maar een afwezige activatie van de lectineroute.

In de praktijk zal met de testuitslag de deficiënte component achterhaald moeten worden. De mogelijke testuitslagen en de eventueel daarbijbehorende deficiëntie van een van de complementcomponenten staan beschreven in tabel 1.

TABEL 1. Uitslagen van de complement-ELISA en deficiënties van het complementsysteem

complement-deficiëntie	uitslag van de ELISA-test			gevolgen van de deficiëntie	klinische manifestatie
	klassieke route	alternatieve route	lectine-route		
C1q, C1r, C1s	↓	=	=	geen klassieke-routeactivatie	SLE
C4, C2	↓	=	↓	geen lectine- noch klassieke-routeactivatie	recidiverende infecties
C3	↓	↓	↓	verlies van opsoniserende functie en geen activatie van de terminale route	SLE, pyogene infecties, glomerulonefritis
factor B, P, D	=	↓	=	geen alternatieve-routeactivatie	<i>Neisseria</i> -infecties
MBL, MASP-2	=	=	↓	ineffectieve activatie van de lectineroute	recidiverende infecties
C5, C6, C7, C8, C9	↓	↓	↓	geen vorming van het terminaal complex	<i>Neisseria</i> -infecties
C1-remmer	↓	↓	↓	disregulatie van de C1-activatie en geen activatie van kallikreïne	angio-oedeem
factor H en I	↓	↓	↓	disregulatie van de C3-activatie en toename van het verbruik van C3	SLE, infecties, glomerulonefritis, HUS

↓ = afname van de activatie van de betreffende complementroute; = = de activatie van de betreffende complementroute is onveranderd; SLE = lupus erythematoses disseminatus; MBL = mannosebindend lectine; MASP = MBL-'associated' serineprotease; HUS = hemolytisch-uremisch syndroom.

Wanneer is vastgesteld welke componenten wellicht deficiënt zouden kunnen zijn, kan vervolgens contact opgenomen worden met een gespecialiseerd laboratorium om de uiteindelijke deficiëntie vast te stellen.

In tabel 1 zijn ook klinische manifestaties beschreven zoals die gevonden kunnen worden bij patiënten met de verschillende deficiënties van complementfactoren. Behalve voor het vaststellen van deficiënties worden complementbepalingen gebruikt als graadmeter voor de activiteit van ziekten waarbij complementactivatie plaatsvindt. De uitslag van de bepaling kan dan gevolgen hebben voor het te voeren medisch beleid. Ziekten waarbij complementverbruik plaatsvindt, worden beschreven in tabel 2. Bij patiënten met een verworven complementdeficiëntie op basis van een acute poststreptokokkenglomerulonefritis of een angio-oedeem, door een deficiëntie van de remmer ('inhibitor') van C1 of van een complementactivatie regulerend eiwit zoals factor H of factor I, wordt, wanneer sera van deze patiënten volgens de nieuwe methode getest worden, vermindering van activatie van alledrie de routes gevonden door verbruik van C3.

THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN BIJ COMPLEMENTDEFICIËNTIES

Verworven complementdeficiënties, bij ziekten zoals beschreven in tabel 2, zijn het gevolg van complementactivatie en vervolgens consumptie van complementfactoren door de onderliggende ziekte. Ook antilichamen gericht tegen complementcomponenten kunnen een oorzaak zijn van een verworven complementdeficiëntie.⁴⁰ Behandeling van de onderliggende ziekte zal het complementverbruik verminderen en de serumspiegels van de deficiënte factoren doen herstellen. Het vaststellen van complementverbruik kan consequenties hebben voor de therapeutische behandeling van de onderliggende ziekte.

Daarentegen, bij aangeboren complementdeficiënties bestaat voor sommige complementfactoren de mogelijkheid de deficiënte factor te substitueren. Zo kan een C1-inhibitordeficiëntie, met een klinische presentatie van hereditair angio-oedeem, behandeld worden door patiënten gezuiverd C1-inhibitor toe te dienen.⁴¹ Ook een aantal patiënten met een MBL-deficiëntie, met een klinisch recidiverende ernstige infectie, is behandeld met infusie van MBL, gezuiverd uit humaan plasma.⁴² Over de effectiviteit van deze vorm van therapie zijn echter nog geen gegevens bekend uit placebogecontroleerde trials. Over het algemeen wordt voor deficiënties in de complementcomponenten, wanneer een dergelijke deficiëntie leidt tot recidiverende infecties, vaak gekozen voor een conservatievere behandeling met antibiotica en vaccinaties. Bij substitutie van complementcom-

TABEL 2. Ziekten en syndromen met een mogelijk verworven complementdeficiëntie, bijvoorbeeld door toegenomen verbruik van complement

serumziekte
hemolytisch-uremisch syndroom
cholesterolembolie
ernstige ondervoeding
leverfalen
lupus erythematoses disseminatus
hypocomplementemische urticariële vasculitis
reumatoïde artritis
cryoglobulinemie
Goodpasture-syndroom
membranoproliferatieve glomerulonefritis
acute poststreptokokkenglomerulonefritis
subacute bacteriële endocarditis
chronische infectie
sepsis
acuut myocardinfarct
acute pancreatitis

ponenten dient men rekening te houden met de korte halfwaardetijd van deze factoren in de circulatie. Wanneer er een volledige deficiëntie is van een van de complementcomponenten kan substitutie van deze factor leiden tot een antilichaamrespons tegen dit eiwit.

CONCLUSIE

Bij patiënten bij wie de klinische manifestatie een immuundeficiëntie doet vermoeden, in het bijzonder wanneer aan een humorale immuundeficiëntie gedacht wordt, is het vaststellen of uitsluiten van een complementdeficiëntie een belangrijk onderdeel van de analyse. Tevens, voor het krijgen van een goede indruk van de rol van het complementsysteem bij auto-immuunziekten, is een gestandaardiseerde meetmethode noodzakelijk. Met de ontwikkeling van de beschreven, nieuwe ELISA-meetmethode is het mogelijk geworden om gestandaardiseerd in één analyse een deficiëntie in één of meer van de 3 routes van complementactivatie aan te tonen. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de uiteindelijke diagnose.

Het onderzoek dat tot dit artikel heeft geleid vond plaats in samenwerking met de studiegroep die onderzoek doet naar complement in ziekte, bestaande uit M.R.Daha, R.B.Sim, A.Sjoholm, E.Alexopoulos, P.Garred, M.Loos, T.E.Mollnes, F.Tedesco, M.Turner, R.Wuerzner en J.Wieslander.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek dat tot dit artikel heeft geleid werd gedeeltelijk gesubsidieerd door de Europese Gemeenschap: EU MBL (project QLG1-CT-2001-01039).

ABSTRACT

The role of the complement system in the defence against infections and new ways of assessing the activation of pathways – The complement system is of major importance in the defence against infections. – Deficiencies in one of the three pathways of activation of the complement system can cause serious infections; the classical pathway, the alternative pathway and the lectin pathway. – A new ELISA assay has been developed to enable the assessment of the functional activity of the whole lectin pathway and to determine the classical and the alternative pathway functional activity in a simple uniform design.

LITERATUUR

- 1 Medzhitov R, Janeway jr C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000;173:89-97.
- 2 Palucka K, Banchereau J. Dendritic cells: a link between innate and adaptive immunity. *J Clin Immunol* 1999;19:12-25.
- 3 Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, Paterson Y, Bevins CL. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003;422:522-6.
- 4 Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. *Respir Res* 2000;1:93-108.
- 5 Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
- 6 Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140-4.
- 7 Fearon DT. The complement system and adaptive immunity. *Semin Immunol* 1998;10:355-61.

- 8 Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Mol Immunol* 2001;38:133-49.
- 9 Jack DL, Turner MW. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):753-7.
- 10 Kawakami M, Ihara I, Suzuki A, Harada Y. Properties of a new complement-dependent bactericidal factor specific for Ra chemotype salmonella in sera of conventional and germ-free mice. *J Immunol* 1982;129:2198-201.
- 11 Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996;17:532-40.
- 12 Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003;21:547-78.
- 13 Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Cutting edge: complement-activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol* 2000;164:2281-4.
- 14 Matsushita M, Kuraya M, Hamasaki N, Tsujimura M, Shiraki H, Fujita T. Activation of the lectin complement pathway by H-ficolin (Hakata antigen). *J Immunol* 2002;168:3502-6.
- 15 Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 1992;176:1497-502.
- 16 Frank MM, Fries LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 1991;12:322-6.
- 17 Schlesinger M, Mashal U, Levy J, Fishelson Z. Hereditary properdin deficiency in three families of Tunisian Jews. *Acta Paediatr* 1993;82:744-7.
- 18 Mold C, Rodic-Polic B, du Clos TW. Protection from Streptococcus pneumoniae infection by C-reactive protein and natural antibody requires complement but not Fc gamma receptors. *J Immunol* 2002;168:6375-81.
- 19 Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001;358:637-8.
- 20 Koch A, Melbye M, Sorensen P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-21.
- 21 Deuren M van. Immunologie in de medische praktijk. XXVII. Mannosebindend lectine, een belangrijke schakel in de aspecificke of aangeboren afweer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1214-9.
- 22 Kelly P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RC, Klein NJ, et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology* 2000;119:1236-42.
- 23 Bax WA, Cluysenaer OJ, Bartelink AK, Aerts PC, Ezekowitz RA, Dijk H van. Association of familial deficiency of mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999;354:1094-5.
- 24 Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:3524-9.
- 25 Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993;12:295-311.
- 26 Biesma DH, Hannema AJ, Velzen-Blad H van, Mulder L, Zwieter R van, Kluij I, et al. A family with complement factor D deficiency. *J Clin Invest* 2001;108:233-40.
- 27 Hugli TE. The structural basis for anaphylatoxin and chemotactic functions of C3a, C4a, and C5a. *Crit Rev Immunol* 1981;1:321-66.
- 28 Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S279-93.
- 29 Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227-324.
- 30 Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun* 2001;2:442-50.
- 31 Ip WK, Chan SY, Lau CS, LauYL. Association of systemic lupus erythematosus with promoter polymorphisms of the mannose-binding lectin gene. *Arthritis Rheum* 1998;41:1663-8.
- 32 Davies EJ, Teh LS, Ordi-Ros J, Snowden N, Hillarby MC, Hajeer A, et al. A dysfunctional allele of the mannose binding protein gene associates with systemic lupus erythematosus in a Spanish population. *J Rheumatol* 1997;24:485-8.

- ³³ Davies EJ, Snowden N, Hillarby MC, Carthy D, Grennan DM, Thomson W, et al. Mannose-binding protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995;38:110-4.
- ³⁴ Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994;152:3685-92.
- ³⁵ Rovere P, Sabbadini MG, Vallinoto C, Fascio U, Zimmermann VS, Bondanza A, et al. Delayed clearance of apoptotic lymphoma cells allows cross-presentation of intracellular antigens by mature dendritic cells. *J Leukoc Biol* 1999;66:345-9.
- ³⁶ Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC, et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol* 2003;33:2853-63.
- ³⁷ Nauta AJ, Daha MR, Kooten C van, Roos A. Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. *Trends Immunol* 2003;24:148-54.
- ³⁸ Davies KA, Robson MG, Peters AM, Norsworthy P, Nash JT, Walport MJ. Defective Fc-dependent processing of immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1028-38.
- ³⁹ Roos A, Bouwman LH, Munoz J, Zuiverloon T, Faber-Krol MC, Fallaux-van den Houten FC, et al. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum. *Mol Immunol* 2003;39:655-68.
- ⁴⁰ Trouw LA, Roos A, Daha MR. Autoantibodies to complement components. *Mol Immunol* 2001;38:199-206.
- ⁴¹ Bergamaschini L, Cicardi M. Recent advances in the use of C1 inhibitor as a therapeutic agent. *Mol Immunol* 2003;40:155-8.
- ⁴² Summerfield JA. Clinical potential of mannose-binding lectin-replacement therapy. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):770-3.

Aanvaard op 4 juni 2004

100 jaar geleden

Logies aan boord

Gaan wij over tot ons derde punt van onderzoek, dan kunnen wij zeggen, dat op dit punt een zeldzame éénstemmigheid zich vertoont bij de verkregen antwoorden en informaties. De meest optimistische onder de berichtgevers noemt het voldoende, doch dit is slechts een enkele. Dan volgt een andere, die het als matig voldoende qualificeert. Daarop volgt de rest, die het beoordelen als beslist onvoldoende, beroerd, smerig en wat dies meer zij.

Op de stoomschepen vinden wij algemeen het verblijf der schepelingen vóór onder den bak verdeeld in twee afdelingen, één voor het machinepersoneel (stokers en tremmers), één voor de matrozen. Bootsman en timmerman hebben veelal een hut samen naast het volkslogies. Het volkslogies is door een deur verbonden met de voorkuil. Erin bevinden zich eenige patrijspoorten, doch door de ligging van het logies moeten deze bij het minste ruwe weer reeds gesloten worden, zoodat zij dan ook voor het gemak gewoonlijk maar altijd gesloten blijven. [...]

Hierin bevinden zich een aantal kooien afhankelijk van het aantal te bergen schepelingen, zij zijn gelegen in 2 rijen boven elkaar, soms in 3 rijen. De lengte der kooien bedraagt gewoonlijk ongeveer 2 M. Dat de ruimte, die boven elke kooi is, vaak niet groot genoeg is, om rechtop erin te zitten is duidelijk.

In deze appartementen moeten alle schepelingen nog hun kisten en kleeren bergen, een deel der kisten staat dan ook veelal in de kooien, de anderen staan op den grond en dienen als zitplaats, terwijl vaak ook een der kisten als tafel fungeert. Anders is aan den wand een neerslaande plank als tafel aangebracht. Dat trouwens de ruimte voor het plaatsnemen van een op een tafel gelijkend meubel ten eene male ontbreekt, behoeft geen betoog.

Op enkele der nieuwere booten vindt men in het logies een paar lange tafels met banken, waaraan geschaft wordt.

In deze ruimte moeten de schepelingen, zooals een der scheepsartsen het uitdrukt, alles doen, behalve urineeren en defaeceeren. Hier wordt geslapen, gegeten, geschreven, gelezen, kortom hierin moet de schepeling leven.

Dat dit alles een geregeld reiniging van het logies bemoeilijkt, is duidelijk; het resultaat is dan ook, dat gewoonlijk de zindelijkheid alles te wenschen overlaat. Wat wil het helpen, als, zooals het voorschrift hier en daar luidt, dit logies eens per week door een licht matroos wordt schoongemaakt. Een geregeld nauwkeurig toezicht van officieren zal noodig zijn om ten minste het verblijf geregeld te laten schoon houden.

De ventilatie laat gewoonlijk ook alles te wenschen over, daar, zooals wij zagen, de patrijspoorten vaak gesloten moeten blijven.

Op de kleinere vracht- en kolenbooten vindt men ook vaak in het logies nog een verfkast, bergplaats voor de lampen, petroleum en olie.

Onder het logies, waar vaak bergplaats voor touwwerk, zeilen enz. wordt ook lading geborgen, wat dikwijls als deze bijv. uit copra bestaat, een allernaamgenamen stank verspreidt.

Voorts vindt men naast het logies gewoonlijk de privaten en varkenshokken.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1904;48I:1382-3.)

Had het mij maar gezegd!

Er is veel te weinig gebruik gemaakt van het Informatie-Bureau. Ik herinner mij drie aanvragen om plaatsvervangers in één nummer van ons *Tijdschrift* te hebben gelezen, aan welke aanvragen ik *gratis* had kunnen voldoen, als men mij slechts een briefkaart met betaald antwoord (dus zes centen onkosten) had gezonden. Ik herinner mij op zekeren dag de mededeeling te hebben ontvangen, dat in het Binnen-Gasthuis alhier, 'ad valvas' zoo spoedig mogelijk een plaatsvervanger gevraagd en met vrij veel moeite verkregen was, terwijl ik op dat zelfde oogenblik drie plaatsvervangers beschikbaar had, die zeer gaarne onmiddellijk in functie zouden zijn getreden.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1904;48I:1235.)

Bacillenangst

New-York. – In *Blätter für klin. Hydrotherapie* leest men, dat volgens Dr. ADAMS de phthisici reeds worden verstooten uit een der tot nu toe zeer gezochte gezondheidsoorden, en dat vele hotelhouders hen afwijzen. In eenige staten wordt overwogen, of aan tuberculeuse vreemdelingen het verblijf in den staat niet behoort te worden ontzegd, en sommige spoorwegmaatschappijen willen bijzondere wagens voor hoestende reizigers invoeren. Men kan niet zeggen, dat de 'uitspraken der wetenschap' geen gezag hebben. Mocht de 'wetenschap' nu ook maar wat voorzichtig zijn geweest met 'uitspreken'. PYTHAGORAS met zijn zwijg-dressuur was nog zoo dom niet.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1904;48I:197.)