

Subsidie epilepsie-onderzoek

De Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO brengt onder de aandacht van belanghebbenden dat voor 1984 in beperkte mate geld beschikbaar zal zijn voor nieuwe onderzoekingen van hoge kwaliteit op het gebied van epilepsie.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Recidiverende struma bij een patiënt met normale schildklierwerking

Met belangstelling hebben wij de klinische les van Wiersinga en Drexhage gelezen¹ en, hoewel de gedachte dat de recidiverende strumagroei bij de beschreven patiënte het gevolg is van „thyroid growth immunoglobulins” (TGI) een intrigerende is, menen wij dat er ook andere pathogenetische mogelijkheden zijn. Onzes inziens is de klinische les weliswaar leerzaam, echter eenzijdig.

De auteurs stellen dat de sporadische niet-toxische struma niet of nauwelijks samenhangt met het jodiumgebruik. Het zou wellicht beter zijn te stellen dat een verband met het huidige jodiumgebruik moeilijk aan te tonen is, doch dat jodiumdeficiëntie in het verleden wel degelijk tot de mogelijkheden behoort. Bovendien is er literatuur voorhanden waaruit blijkt dat jodiumdeficiëntie ook bij sporadische niet-toxische struma van pathogenetische betekenis kan zijn.²⁻⁶

Een congenitale stoornis in de schildklierhormoon synthese wordt door de auteurs onwaarschijnlijk geacht, gezien de normale hormoonspiegels en TRH-test. Enig onderzoek naar een mogelijk partieel defect is echter niet verricht, terwijl uit de literatuur bekend is dat partiële congenitale stoornissen wel degelijk worden gevonden bij patiënten met euthyreotische struma.⁷ Ook zijn strumatogene stoffen beschreven als oorzaak – al of niet te zamen met jodiumdeficiëntie – van niet-toxische struma.⁷

Een geheel andere benaderingswijze van het probleem is die van Studer et al., die structurele en functionele heterogeniteit als belangrijke pathogenetische factor opvoeren. Het niet geheel op elkaar afgestemd zijn van processen zoals celgroei, jodidetransport, biosynthese en endocytose van thyreoglobuline zou aanleiding kunnen geven tot strumagroei.^{8,9} In dit proces zouden de door Drexhage et al. beschreven TGI overigens wel een stimulerende factor kunnen vormen.¹⁰

Hoewel het aantrekkelijk lijkt de groei van een willekeurige struma te verklaren uit groeistimulerende immunoglobulinen, gaat het ons te ver de pathogenese van twee zo totaal verschillende ziektebeelden als de ziekte van Graves en het multinodulaire struma (eu- of hyperthyreotisch) in hun algemeenheid aan elkaar vrijwel gelijk te schakelen. Te meer omdat bij het merendeel der patiënten met multinodulaire struma andere uitingen van auto-immuniteit, zoals de aanwezigheid van antimicrosomale en antithyreoglobuline-antistoffen en thyreotropinebinding inhiberende immunoglobulinen (TBII), afwezig zijn.^{11,12}

Naar onze mening heeft de klinische les van Wiersinga en Drexhage zeker waarde, waar het er om gaat een nieuwe richting van klinisch denken aan te geven. Wij geloven echter niet dat hiermee de pathogenese van het nog

Indien u hiervoor in aanmerking denkt te komen, kunt u een subsidie-aanvraagformulier aanvragen bij de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO. Postbus 188, 2300 AD Leiden (tel. 071-172041). De uiterlijke inzenddatum van de subsidie-aanvragen is 1 april 1983.

onvoldoende begrepen ziektebeeld van de sporadische niet-toxische struma volledig is ontraadseld.

LITERATUUR

- 1 Wiersinga WM, Drexhage HA. Recidiverende struma bij een patiënt met normale schildklierwerking. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2177-9.
- 2 Crombrugge B de, Beckers C, Visscher M de. General aspects of iodine metabolism in sporadic goitre. Acta Endocrinol 1963; 42: 300-8.
- 3 Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD. Clinical aspects of iodine metabolism. Oxford: Blackwell, 1964.
- 4 Agerbaek H, Jensen SE. Quantitative studies of iodine metabolism in sporadic, non-toxic goitre. An evaluation of pathogenesis. Acta Endocrinol 1974; 76: 67-73.
- 5 Agerbaek H. Non-toxic goitre. The role of iodine deficiency in goitre formation in a non-endemic area. Acta Endocrinol 1974; 76: 74-82.
- 6 Parker JLW, Ratcliffe JG, Alexander WD. Sporadic nontoxic goitre. A long-term follow-up of 36 patients. Acta Endocrinol 1977; 85: 497-507.
- 7 Elte JWF. Causes of non-toxic goitre other than mere iodine deficiency. Neth J Med 1981; 24: 79-89.
- 8 Studer H, Riek MH, Greer MA. Multinodular goiter. In: De Groot LJ, Cahill Jr GF, Odell WD, et al, eds. Endocrinology, vol 1. New York: Grune and Stratton, 1979: 489-99.
- 9 Studer H, Ramelli F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. Endocr Rev 1982; 3: 40-61.
- 10 Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D, Bitensky L, Chayen J. Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. Lancet 1980; ii: 287-92.
- 11 Bolk JH, Elte JWF, Bussemaker JK, Haak A, Heide D van der. Thyroid-stimulating immunoglobulins do not cause non-autonomous, autonomous, or toxic multinodular goiters. Lancet 1979; ii: 61-3.
- 12 Elte JWF, Haak A, Wiarda KS, Frölich M, Velde EA van der, Heide D van der, Querido A. Propranolol improves the impaired TSH response to TRH in patients with autonomously functioning euthyroid multinodular goitre. Clin Endocrinol 1982; 16: 553-63.

Leiden, december 1982

J.W.F. ELTE
D. VAN DER HEIDE

Met interesse hebben wij de reactie gelezen van Elte en Van der Heide op onze klinische les. Uiteraard kan jodiumdeficiëntie bij sommige gevallen van sporadische non-toxische struma van pathogenetische betekenis zijn, en deze verklaring wordt ook in alle handboeken trouw genoemd. Onzes inziens wordt echter aan dit mechanisme evenals aan de vaak veronderstelde maar zelden aangevoerde aangeboren of verworven stoornissen in de schildklierhormoon synthese te veel aandacht besteed, waarschijnlijk bij gebrek aan een betere verklaring voor het ontstaan van sporadische non-toxische struma. Voor ons standpunt aangaande een immunologische genese van een groot aantal der gevallen van sporadische non-toxische struma hebben wij de volgende argumenten, die om didactische redenen niet allemaal in onze klinische les zijn betrokken:

– Van de door ons tot nu toe onderzochte 32 patiënten met sporadische non-toxische struma zijn er 30 positief voor TGI (tabel); in deze groep bestaat een verband tussen TGI en ziekte-activiteit (recente groei, postoperatief recidief). Het duidelijkst werd TGI aangetroffen bij jonge patiënten met

	<i>Diffuse struma</i>	<i>Multinodulaire struma</i>
Aantal pat.	8	24
Gem. leeftijd	27,6 jr.	51,8 jr.
Leeftijd waarop struma begon (mediaan)	21 jr.	20 jr.
Duur < 4 jr.	5/8(62%)	0/24
4-10 jr.	2/8	2/24
>10 jr.	1/8	22/24 (92%)
Verminderde TSH-respons op TRH	0/6	10/17
Positieve familie-anamnese	6/6	9/15
TGI positief	8/8	22/24

een diffuse struma, terwijl oudere patiënten met een meestal multinodulaire struma „lagere titers” aan TGI hadden. Juist deze bevinding past bijzonder goed bij de ideeën van Studer dat „heavy stimulation with a goitrogen leads to diffuse hypertrophy” en „that typical heterogeneous goiters only develop if a mild goitrogen is present over a long period of time and possibly, if it acts intermittently”.¹

Elte en Van der Heide merken voorts op dat auto-antistoffen gericht tegen schildklierweefsel en celcomponenten daarvan niet of nauwelijks voorkomen bij sporadische non-toxische struma. Echter, schildkliermicrosomale hemagglutinerende antistoffen worden door ons in ca. 30% der gevallen van sporadische non-toxische struma in lage titers aangetroffen, en TSI eveneens in lage titers (bepaald met een zeer gevoelige cytochemische bioassay) zelfs in 70% der gevallen (dit laatste is onlangs door anderen bevestigd²). Wanneer men modificaties aanbrengt in de TBII-assay waardoor de gevoeligheid toeneemt, zijn ook met deze assay positieve resultaten te verkrijgen. Gesteld kan dus worden dat schildklierauto-antistoffen bij sporadische non-toxische struma vrij vaak voorkomen. Bovendien zijn nog andere argumenten te noemen voor een immunogenese van deze vorm van schildkliervergrotingen.

– Voorlopige resultaten van een onderzoek met De Vries en Van Rood tonen dat de frequentie van HLA-Dr3 verhoogd is bij deze patiënten, en wel met ongeveer hetzelfde relatieve risico (ca. 3) als bij de ziekte van Graves.³

– Voorlopige resultaten van onderzoek van T-lymfocyten-subpopulaties bij onze patiënten met sporadische non-toxische struma tonen dat het quotiënt T helper/T suppressor-cytotoxische cellen bij hen verhoogd is, op precies dezelfde wijze als bij de ziekte van Graves.⁴ Ook de in onze klinische les beschreven patiënte had een verhoogde ratio.

– Naar onze ervaring komen de ziekte van Graves en van Hashimoto en overige auto-immuunziekten veelvuldig voor bij familieleden van patiënten met sporadische non-toxische struma (zie de tabel).

Al deze argumenten hebben ons ertoe gebracht een klinische les te schrijven waarin de nadruk wordt gelegd op de waarschijnlijke immunogenese van veel gevallen van sporadische non-toxische struma. Of – om met een van de laatste zinnen van onze les te eindigen – het is de bedoeling geweest om „te laten zien hoe door toepassing van fundamenteel klinisch wetenschappelijk onderzoek de pathogenese van nog onbegrepen schildklierziekten ontraad-

seld wordt” (met reden hebben wij de tegenwoordige tijd gebruikt).

LITERATUUR

- ¹ Studer H. A fresh look at an old thyroid disease: euthyroid and hyperthyroid nodular goitre. *J Endocrinol Invest* 1982; 57-68.
- ² Smyth PPA, Neylan D, O'Donovan DK. The prevalence of thyroid stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical section bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 357-61.
- ³ Farid NR, Boer JC. The major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocr Rev* 1981; 2: 50-86.
- ⁴ Sridama V, Pacini F, Groot LJ de. Decreased suppressor T-lymfocytes in autoimmune thyroid disease detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 316-9.

Amsterdam, januari 1983

W.M. WIERSINGA
H.A. DREXHAGE

Verdiert toediening van 8-methoxy-psoralen in de vorm van meladininetabletten de voorkeur bij PUVA-therapie?

Op grond van dierproeven kunnen we de mening van Stolk en Cormane, dat nog andere specialités en galenische vormen dezelfde en zelfs gunstiger biofarmaceutische en farmacokinetische eigenschappen bezitten dan Meladinine,¹ geheel onderschrijven. Om de PUVA-therapie zo efficiënt mogelijk te laten verlopen, komt het er niet enkel op aan zo hoog mogelijke 8-MOP-bloedspiegels te verkrijgen „waarvoor minder stralingsenergie nodig is”. Er spelen nog andere belangrijke factoren mee. Doordat er interindividuele variaties zijn in de 8-MOP-bloedspiegels, maar ook aanzienlijke dag tot dag variaties bij een zelfde persoon, kunnen de 8-MOP-bloedspiegels verschillen van de ene dag tot de andere, zowel wat hun maximumwaarde betreft als het tijdstip waarop die wordt bereikt. De voeding kan hierbij een rol spelen. Wij toonden aan dat de maximale bloedspiegel bij een patiënt die toevallig zijn 8-MOP inneemt met een vetrijke maaltijd één tot twee uur later wordt bereikt dan wanneer dezelfde patiënt zijn 8-MOP nuchter inneemt of met een vetarme maaltijd.² Een optimale UV-A-bestraling zou steeds moeten samenvallen met de maximale bloedspiegel van 8-MOP. Daartoe zou deze bloedspiegel zodanig gestandaardiseerd moeten zijn, zowel naar hoogte als naar tijdstip, dat er zo weinig mogelijk variaties zijn van dag tot dag bij een zelfde persoon.³ Een uniforme resorptie van 8-MOP is hiervoor noodzakelijk. Voor de toedieningsvormen in vaste toestand heeft de kristal grootte van 8-MOP invloed op de resorptie. Toen einde 1980, begin 1981 de kristal grootte van een in België verhandeld produkt zonder verwittiging werd veranderd, ontstonden door de onverwacht hoge bloedspiegels talrijke problemen zoals nausea, maaglast en erytheem.

De resorptie wordt ook beïnvloed door de galenische vorm waarin 8-MOP wordt toegediend. Een vloeibare vorm zal over het algemeen de resorptie verbeteren, waardoor hogere bloedspiegels ontstaan en grotere biologische beschikbaarheid.^{4,6} Ook de hulpstoffen kunnen van invloed zijn. Tot nog toe werd door de industrie met al deze factoren te weinig rekening gehouden, zodat de maximale bloedswaarden en het tijdstip waarop deze worden bereikt, vaak weinig voorspelbaar zijn.

Wij hebben de farmacokinetiek nagegaan van verschillende magistraal bereide en commercieel verkrijgbare 8-MOP-preparaten, o.a. Meladininetabletten (Basotherm, Duitsland), Geroxalencapsules (Gerot Pharmazeutika,