

HYPOTHYREOIDIE NA

SUBTOTALE STRUMECTOMIE

HYPOTHYREOIDIE NA SUBTOTALE STRUMECTOMIE

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde

aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam

op gezag van de Rector Magnificus

Prof.Dr.P.W.Klein

en volgens besluit van het college van dekanen.

De openbare verdediging zal plaats vinden op

woensdag 23 oktober 1974

des namiddags te 3.00 uur

door

MACHIEL VAN WELSUM

geboren te Dordrecht in 1935

Promotor : Dr. G. Hennemann

Co-referenten : Prof. Dr. H. Muller

Prof. Dr. M.J. de Vries

Dit onderzoek werd verricht op de Afdeling Inwendige Geneeskunde III
tevens afdeling voor Klinische Endocrinologie

Aan mijn ouders

I N H O U D S O P G A V E

		blz.
Hoofdstuk I	Inleiding en vraagstelling	
	a. inleiding	1
	b. vraagstelling	3
	Literatuurlijst	5
Hoofdstuk II	Beschrijving van de drie typen schildklierziekten waarvoor de patienten werden geopereerd. Overzicht van het patientenmateriaal dat werd gebruikt bij dit onderzoek.	
	I. Morbus Graves	8
	a. inleiding	8
	b. de histologie van de schildklier	9
	c. drie belangrijke klinische kenmerken van de ziekte	10
	d. de epidemiologie	12
	e. de erfelijkheid	12
	f. enkele hypothesen betreffende de pathogenese	12
	II-III. Euthyreotisch-en toxisch multinodulair struma	18
	Indicaties en contra-indicaties voor chirurgische therapie	22
	De selectie van de patienten	23
	Literatuurlijst	27
Hoofdstuk III	Methodieken	
	Inleiding	35
	1. De anamnese en het lichamelijk onderzoek van de patienten	35
	2. De laboratoriumbepalingen ter vaststelling van de schildklierfunctie	38
	3. Het histologisch onderzoek van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel op kenmerken van autoimmunitet	39

	blz.
4. Het onderzoek van het bloed op anti- lichamen tegen schildklierbestanddelen	45
5. De controle van de bijschildklierfunctie	47
Literatuurlijst	49
Hoofdstuk IV Resultaten eigen onderzoek	
I. Klinisch onderzoek	55
- Anamnese der patienten	55
- Beoordeling van de patienten en vergelijking daarvan met het biochemische criterium hypo- euthyreoidie	57
- Beoordeling naar klinische indruk	57
- Beoordeling na bestudering van de vragenlijst en "enkele bevindingen"	57
- Resultaten van het stembandonderzoek	60
- De Hertelwaarden	61
II. Laboratoriumonderzoek	61
1. Parameters van de schildklierfunctie	61
- De frequentie van het voorkomen van hypo- thyreoidie in de drie groepen patienten	61
- De TSH stimulatietest	62
- T_4 , T_3 , TSH en opname van ^{131}J bij geope- reerde M.Graves patienten	63
- T_4 , T_3 , TSH en opname van ^{131}J door de schildklier bij patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma	64
- Vergelijking van de groep M.Graves patien- ten met de patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma ten aanzien van T_3 , T_4 , TSH en ^{131}J opname door de schild- klier	65
- T_4 , T_3 , TSH en opname van ^{131}J door de schild- klier bij patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma	65

	blz.
2. Histologie	66
- De relatie tussen het histologisch beeld en het ontstaan van hypothyreoidie	66
A. Geopereerde M.Graves patienten	67
- De relatie tussen het ontstaan van hypothyreoidie en aanwezigheid van plasmacellen en kiemcentra in het histologisch preparaat	67
- Het vóórkomen van focale thyreoiditis	68
B. Patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma	69
- Het vóórkomen van plasmacellen en kiemcentra	
- Het vóórkomen van focale thyreoiditis	69
C. Histologische gegevens betreffende de patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma	69
Vergelijking van de histologie bij de verschillende groepen patienten	70
a. Toxisch- en euthyreotisch multinodulair struma	70
b. M. Graves en multinodulair struma	70
3. Schildklierantilichamen	70
- De relatie tussen het ontstaan van hypothyreoidie en de aanwezigheid van antilichamen tegen schildklierbestanddelen	70
a. geopereerde M. Graves patienten	71
b. patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma	73
c. patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma	74
- Onderlinge vergelijking van de drie verschillende patientengroepen ten aanzien van het vóórkomen van antilichamen	74

	blz.
4. Jodide excretie en de relatie met T_4 of TSH	74
5. Het serum calcium gehalte	75
Hoofdstuk V	
Bespreking van de resultaten	76
I. M. Graves patienten	77
II. Geopereerde patienten met een multinodulair struma	81
a. patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma	81
b. patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma	82
III. Vergelijking van de geopereerde patienten met de ziekte van Graves en de multinodulaire patienten	83
IV. Gevolgen van de chirurgische ingreep	84
a. onderzoek van de stembandfunctie	84
b. het serum calcium gehalte	84
Literatuurlijst	85
Samenvatting	86
Summary	90
Curriculum vitae	94

H o o f d s t u k I

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

a) INLEIDING

Het onderwerp hypothyreoïdie na strumectomie verschijnt in de medische literatuur voor het eerst in het jaar 1883. In dat jaar namelijk publiceerden T. Kocher en ook J.L. Reverdin en A. Reverdin een verslag over de gevolgen van strumectomie. Eveneens wordt in het rapport van de Clinical Society van Londen uit 1888 de aandacht gevestigd op het verband tussen strumectomie en hypothyreoïdie. Dit verband heeft in deze eeuw veel onderzoekers beziggehouden. Na het stadium van beschrijving van het voorkomen van hypothyreoïdie na operatie werd in de loop der jaren tevens de histologie van het operatiepreparaat in het onderzoek betrokken, en nog weer later eveneens, al of niet in relatie tot de histologie van de schildklier, het pre- en postoperatieve onderzoek van antilichamen tegen schildklierbestanddelen.

Overzien wij een aantal publicaties uit de afgelopen 30 jaar dan valt het op dat de opgegeven percentages van het vóórkomen van hypothyreoïdie na strumectomie uiteenlopen van 2,9 (Grace en Weeks, 1941) tot 42,8 (Behrs e.a., 1968). Voor een overzichtsartikel kan worden verwezen naar Hershman (1966). Een verklaring voor deze discrepantie kan voor een deel gevonden worden in verschillen in opzet en uitwerking van de onderzoeken. Bijvoorbeeld is de lengte van de periode verlopen tussen de operatie en het vaststellen van de postoperatieve schildklierfunctie in alle onderzoeken verschillend. Deze varieert namelijk van enkele maanden tot 34 jaar. Cassidy (1962), doch ook anderen (Bartels, 1952, Chapman en Maloof, 1956, Sheline en Miller, 1959, Bronsky e.a., 1968) toonden aan dat het percentage hypothyreoïdie patiënten uit een groep geopereerden stijgt naarmate de bovengenoemde periode langer is. Mede hierdoor

hebben in het algemeen de latere publicaties betrekking op patiënten die langer tevoren waren geopereerd dan de patiënten die in de oudere publicaties worden besproken.

Ook hebben de diagnostische mogelijkheden ter vaststelling van de schildklierfunctie zich in de loop der jaren uitgebreid en zijn de parameters gevoeliger geworden. Vooral deze twee factoren, tijdsperiode en diagnostiek, kunnen verklaren waarom juist in de laatste jaren onder de geopereerde patiënten zulke hoge percentages hypothyreoidie gevonden worden.

Daarnaast vindt men verschillen in de groepering der patiënten. Soms heeft een onderzoek uitsluitend betrekking op geopereerde M.Graves patiënten (Hedley e.a., 1970, Thodleifsson e.a., 1971), dan weer zijn de patiënten met M. Graves en met een toxisch multinodulair struma samengevoegd (Green en Wilson, 1964, Olson e.a., 1970) of worden tevens patiënten, die geopereerd zijn wegens een euthyreotisch multinodulair struma in het onderzoek betrokken (Goldman, 1948, Colcock en King, 1962).

Uit het werk van Thodleifsson e.a. (1971) blijkt, dat locale verschillen een rol kunnen spelen. Deze auteurs vonden bij een overigens lange na-onderzoekperiode toch een laag percentage hypothyreoidie, namelijk 7,5%. Deze lage frequentie wordt toegeschreven aan de hoge jodiumopname met het voedsel als gevolg van de grote hoeveelheid vis die in IJsland genuttigd wordt. De verschillen in chirurgische techniek als de mogelijke verklaring voor het verschil in percentage hypothyreoidie na strumectomie waren onderwerp van onderzoek voor Crile en McCullagh (1951), Painter (1960), Taylor en Painter (1962) en Michie e.a. (1972). Uit laatstgenoemde publicatie wordt duidelijk dat althans het ontstaan van hypothyreoidie in het eerste jaar, van 49% tot 30% kan worden teruggebracht indien van een zeer radicale strumectomie wordt overgegaan op een wat minder radicale operatie. In het algemeen geldt dat wanneer een groter stuk schildklier wordt achtergelaten het percentage recidief wel stijgt (Hurxthal e.a., 1945), echter het percentage hypothyreoidie op de lange duur niet daalt.

Voor wat betreft het zoeken naar de aetiologie van het ontstaan van de postoperatieve hypothyreoïdie komen naast het zoeken naar een verband met de grootte van de achtergelaten schildklierrest (Hunter, 1967) in de literatuur nog twee andere wegen naar voren. In de eerste plaats de histologische. Men vond namelijk herhaaldelijk een verband tussen het ontstaan van de hypothyreoïdie en de mate van lymfocyttaire infiltratie in het operatie-preparaat (o.a. Greene, 1953, Green en Wilson, 1964, Roy e.a., 1967, Behrs e.a., 1968, Olson e.a., 1970).

In de tweede plaats is een benadering mogelijk vanuit het serologisch onderzoek waarbij gezocht wordt naar de aanwezigheid van antilichamen tegen schildklierbestanddelen. Irvine en Stewart (1967) vonden dat patiënten die pre-operatief hoge titers antilichamen tegen thyreoglobuline en de microsomale fraktie van de schildkliercel hebben, een duidelijk verhoogde kans (1:4) op postoperatieve hypothyreoïdie hebben. Overigens komt men in de hier geciteerde literatuur niet verder dan tot uitspraken als "enige correlatie tussen het pre-operatief aanwezig zijn van thyreoglobuline antilichamen en postoperatieve hypothyreoïdie" (Green en Wilson, 1964, Michie e.a., 1972).

b) VRAAGSTELLING

Daar het in Nederland in het algemeen (nog steeds) ongebruikelijk is geopereerde schildklierpatienten gedurende langere tijd te blijven controleren op de functie van de schildklierrest hebben wij een onderzoek gedaan bij patienten die reeds langere tijd geleden werden geopereerd. De voornaamste overweging die hierbij gold was: hoe is in Nederland (i.c. Rotterdam en omgeving) de frequentie van het voorkomen van hypothyreoïdie na strumectomie.

Met de ervaring opgedaan uit de literatuur lag het voor de hand om naast de mogelijkheid tot het beantwoorden van deze vraag het plan voor het onderzoek zo op te stellen, dat zoveel mogelijk vraagpunten van aetiologische aard aangeroerd konden worden.

Daartoe leek het noodzakelijk een strikte indeling in groepen geopereerde schildklierpatienten te hanteren, te weten een groep geopereerde M.Graves patienten, een groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma en een groep patienten die werden geopereerd in verband met de aanwezigheid van een euthyreotisch multinodulair struma. Tevens diende de histologie van de operatiepreparaten en het post-operatief aanwezig zijn van antilichamen tegen schildklierweefsel te worden bestudeerd.

L I T E R A T U U R L I J S T

BARTELS E.C.

Hyperthyroidism - An evaluation of treatment with antithyroid drugs followed by subtotal thyroidectomy.

Ann. Int. Med. 37: 1123 (1952)

BEAHR'S O.H., & S.B. SAKULSKY

Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic goiter.

Arch. Surg. 96: 513 (1968)

BRONSKY D., R.T. KIAMKO, S.S. WALDSTEIN

Posttherapeutic Myxedema. Relative occurrence after treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine (^{131}J) or subtotal thyroidectomy.

Arch. Int. Med. 121: 113 (1968)

CASSIDY C.E.

The treatment for hyperthyroidism.

The Med.Clin. of N.Am. 46: 1201 (1962)

CHAPMAN E.M., F. MALOOF

Use of radio-active iodine in diagnosis and treatment of hyperthyroidism: 10 years experience.

Medicine 34:261 (1955)

COLCOCK B.P., M.L. KING

The mortality and morbidity of thyroid surgery.

Surgery 114: 131 (1962)

CRILE G., E.P. McCULLAGH

The treatment of hyperthyroidism. An evaluation of thyroidectomy of prolonged administration of propyl thiouracil, and of radioactive iodine.

Ann. Surg. 134: 18 (1951)

GOLDMAN L.

Experiences with thyroidectomy in an thyroid clinic.

J.Clin.Endocr. 8: 781 (1948)

GRACE R.V., C. WEEKS

Surgery of the thyroid in a large municipal hospital.

Ann. Surg. 113: 496 (1941)

GREEN M., G.M. WILSON

Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131. With special reference to development of hypothyroidism.

Brit.Med.J. 1:1005 (1964)

GREENE R.

Lymphadenoid change in the thyroid gland and its relation to postoperative hypothyroidism .

Mem. Soc. Endocr.16 (1953)

GRIENT A.J. van der

Hyperthyreoidie, Radioactief jodium en daarna.

Proefschrift, Groningen 1969

HEDLEY A.J., C.J. FLEMMING, M.I. CHESTERS, W. MICHIE, J.CROOKS

Surgical treatment of thyrotoxicosis.

Brit. Med. J. 1: 519 (1970)

HERSHMAN J.M.

The treatment of hyperthyroidism.

Ann. Int. Med. 64: 1306 (1966)

HUNTER W.R.

Hypothyroidism and residual or recurrent hyperthyroidism following the operative treatment of toxic goitre.

Brit.J.Surg. 54: 8 (1967)

HURXTHAL L.M., C.R. SOUDERS, J.D. DE PERSIO, N. MUSULIN

Ten to twenty years results following subtotal thyroidectomy for primary hyperthyroidism. A preliminary report on 1016 patients operated upon before 1927.

Surg.Clin. of N.Am. 25:651 (1945)

IRVINE W.J., A.G. STEWART

Prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis.

In: "Thyrotoxicosis" : 111, E.& S. Livingstone, Edinburgh (1967).

KOCHER T.

Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen.

Arch. Klin. Chir. 29 : 254 (1883)

MICHIE W., C.A.S. PEGG, P.D. BEWSHER

Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis.

Brit. Med. J.1:13 (1972)

OLSON W.R., R.H. NISHIYAMA, L.W. GRABER, M.A. ARBOR

Thyroidectomy for hyperthyroidism.

Arch. Surg. 101: 175 (1970)

PAINTER N.S.

The results of surgery and the treatment of toxic goitre. A review of 172 cases.

Brit.J.Surg. 48 : 292 (1960)

REVERDIN J.L., A. REVERDIN

Note sur vingt-deux operations de goitre.

Rev.Med. Suisse Rom. 3:169 (1883)

ROY A.D., J. ALLAN, R. McG HARDEN

A follow-up of thyrotoxic patients treated by partial thyroidectomy.

Lancet II: 684 (1967)

SHELIN G.E., E.R. MILLER

Radioiodine therapy of hyperthyroidism.

Arch.Int. Med. 103: 924 (1959)

TAYLOR G.W., N.S. PAINTER

Size of the thyroid remnant in partial thyroidectomy for toxic goitre.

Lancet I: 287 (1962)

THODLEIFSSON B., D.DAVIDSON, J.S. BECK, D.DONALD, A.J. HEDLEY,
R. HALL, M. CHESTERS, J. CROOKS

4th Meeting of the European Thyroid Association,
Berne, 1971.

H o o f d s t u k I I

BESCHRIJVING VAN DE DRIE TYPEN SCHILDKLIER- ZIEKTEN WAARVOOR DE PATIENTEN WERDEN GEOPE- REERD. OVERZICHT VAN HET PATIENTENMATERIAAL DAT WERD GEBRUIKT BIJ DIT ONDERZOEK.

Zoals in Hoofdstuk I al ter sprake kwam is het allereerst noodzakelijk om tot een goede groepering van de geopereerde patienten te komen op grond van het ziektebeeld dat zij praeoperatief vertoonden.

Deze indeling omvat dan:

- I. M. Graves patienten
- II. Patienten met een toxisch multinodulair struma
- III. Patienten met een euthyreotisch multinodulair struma.

Nu al dient te worden opgemerkt dat op goede gronden mag worden aangenomen dat groep II voortkomt uit groep III, waarover later meer.

We komen tot een beschrijving van de schildklier aandoeningen waarvoor werd geopereerd.

I. MORBUS GRAVES

a) Inleiding

Het type hyperthyreoidie dat door ons in het vervolg M. Graves wordt genoemd werd voor het eerst beschreven in 1825 door C.H. Parry. Althans drie jaar na zijn dood in 1822, werd uit zijn niet gepubliceerde medische geschriften de beschrijving gepubliceerd van 8 patienten die leden aan hyperthyreoidie met oogverschijnselen. In 1837 schreef R.J. Graves over "Newly observed affection of the thyroid gland in females". De beschrijving van de zogenaamde "Merseburger trias": struma, exophthalmus en hartkloppingen door C.A. von Basedow dateert uit 1840 en is te vinden in zijn publicatie getiteld:

"Exophthalmus durch Hyperthrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle".

We gebruiken de naam M. Graves enerzijds omdat dit de meest gangbare benaming is geworden voor het ziektebeeld dat we beschrijven (zeker meer gangbaar dan de naam "ziekte van Parry" of "ziekte van Basedow"), anderzijds omdat alle andere soms gebruikte namen meer bezwaren hebben. Bijvoorbeeld heeft de naam "struma met oogverschijnselen" het bezwaar dat noch het struma, noch de oogverschijnselen altijd aanwezig zijn. De aanduiding hyperthyreoidie heeft het bezwaar dat dit beeld ook kan worden veroorzaakt door een hyperfunctionerend schildklieradenoom of voorkomt bij multinodulair struma. De naam diffuus toxisch struma heeft als nadeel dat struma niet altijd aanwezig is.

Concluderend lijkt ons de naam M. Graves de beste zolang geen benaming, ontleend aan de aetiologie van dit ziektebeeld, kan worden gegeven.

De ziekte wordt klinisch gekenmerkt door hyperthyreoidie, infiltratieve ophthalmopathie en infiltratieve dermopathie. Er is geen relatie in tijd tussen deze drie kenmerken en ieder symptoom kan spontaan verbeteren of voorlopig verdwijnen (T.M.D. Gimlette, 1964, F.F. Rundle, 1957, H. Sattler, 1952).

Bijna pathognomonisch voor de ziekte is de aanwezigheid van "long acting thyroid stimulator (LATS) (L.M. Lipman e.a., 1967, G. Burke, 1968, J.M. McKenzie, 1972). Bijna, want LATS komt ook voor bij asymptomatische verwanten van patienten met M. Graves (J.R. Wall e.a., 1969).

b) De histologie van de schildklier

Daar zowel jodium therapie (H.S. Plummer, 1923) als therapie met thyreostatica (E.B. Astwood, 1943) een verstoring geven van het "zuivere" histologische beeld, stammen de beschrijvingen van de histologie van de onbehandelde of niet voorbehandelde schildklier van de patient met de ziekte van Graves voornamelijk uit

het "praejodium tijdperk". Het schildklierweefsel toont een diffuse, gelijkmatige verandering. Het blijkt dat de schildklierepitheelcel van kubisch tot hoogcilindrisch is geworden en dat de kern basaal in het cytoplasma ligt. Kennelijk door vergroting van het aantal cellen moet de follikelwand zich gaan "invouwen" waardoor papillaire formaties kunnen ontstaan. De follikels zijn over het algemeen klein en bevatten weinig colloid. Cytologisch zijn er aanwijzingen voor vergrote activiteit zoals hypertrofie van het Golgiapparaat en stijging van het aantal mitochondriën. Het colloid is bleek en sterk gevacuoliseerd. Meestal is er lymfocytair, minder vaak plasma-cellulair infiltraat aanwezig zoals ook later nog uitvoerig ter sprake zal komen. Daarnaast komen kiemcentra voor omgeven door lymfocytenzomen (follikels).

c) Drie belangrijke klinische kenmerken van de ziekte

De hyperthyreoidie wordt veroorzaakt door een teveel aan circulerende schildklierhormonen: thyroxine (T_4) en/of trijodothyronine (T_3). Schildklierhormoon werkt waarschijnlijk op de energie producerende electronen overdrachtsprocessen in de respiratoire enzymsystemen van de mitochondriën. Het verandert het aantal en de structuur van de mitochondriën. Er is geen vermindering van de efficiëntie van de oxidatieve fosforylering (losse koppeling) zoals vroeger werd aangenomen (B.M. Babior e.a., 1973). Verder veroorzaakt het verhoogde transcriptie van messenger RNA; het verhoogt de eiwitafbraak in collageen en ander weefsel; de koolhydraat-en lipidenomzetting wordt versneld; er wordt calcium uit botweefsel gemobiliseerd; het verhoogt de gevoeligheid van de β -receptoren voor catecholaminen (K.J. Catt, 1970).

Deze gegevens uit de physiologie maken de klinische verschijnselen bij hyperthyreoidie begrijpelijk. De meest voorkomende tien symptomen bij hyperthyreoidie zijn: nervositeit, hartkloppingen, vermoeidheid, gewichtsverlies bij meestal goede eetlust (op jonge leeftijd),

diarrhoea, warmte intolerantie en excessief transpireren, verandering van de menstruele cyclus, tremoren, oogverschijnselen en struma (S.C. Werner, 1971).

De oogverschijnselen kan men in twee categorieën verdelen (J.H. Means e.a., 1963) namelijk de categorie die berust op overactiviteit van de sympathicus, die omvat: de ooglidretractie, de zeldzame ooglidslag en de afwezigheid van voorhoofdsrimpels bij naar boven kijken. Deze symptomen gelden voor hyperthyreoidie in het algemeen. De andere categorie is typisch voor M. Graves en wordt veroorzaakt door de infiltratie van het retrobulbaire weefsel met lymfocyten, plasmacellen en mestcellen, toeneming van het watergehalte van de weefsels, toeneming van de mucopolysachariden in het bindweefsel en degeneratie van het oogspierweefsel (K.C. Riley, 1972).

Door de degeneratie van het oogspierweefsel is er onvermogen om de ogen geconvergeerd te houden en beperking van de beweging van de ogen (vooral naar boven) resulterend in diplopie. Gestoord zien ontstaat door inadequate convergentie en accommodatie. Verder komt voor: zwelling van de oogleden, chemosis, corneainjectie of ulceratie, exophthalmus (bij 50% der patienten en vaak asymmetrisch, P. Kendall-Taylor, 1972), zichtbare vergroting van de traanklieren en verminderd gezichtsvermogen door beschadiging van de n.opticus. Slechts 1 à 2% van de M. Graves patienten ontwikkelt een progressieve ernstige exophthalmus. De progressie heeft geen verband met de ernst of het stadium van de hyperthyreoidie (J.C. Werner e.a., 1962).

De infiltratieve dermopathie, meestal het gelocaliseerde praetibiale myxoedeem, ontwikkelt zich vaak samen met de oogverschijnselen (T.A. Warthin en B.R. Boshell, 1957). De huidafwijking bestaat uit vaste verdikkingen van $\frac{1}{2}$ -6 cm doorsnede. Deze komen bij ongeveer 5% der patienten voor en ontstaan door ophoping van mucopolysachariden in het collageen van de huid, gepaard gaande met hyperkeratose (T.M.D. Gimlette, 1960).

d) De epidemiologie

Wat betreft de epidemiologie kan gezegd worden dat M. Graves bij alle rassen voorkomt. Echter over de geografische verdeling bestaan geen betrouwbare gegevens. Iverson vond in Denemarken enige seizoensvariatie. De ziekte kwam vaker voor in de zomer (K. Iverson, 1948). Deze auteur vond een morbiditeitsgraad van 0,2 per 1000 inwoners onder normale omstandigheden; gedurende de tweede wereldoorlog 0,8 per 1000 inwoners, na de oorlog daalde de graad tot de waarde van voor de oorlog. Men zou hieruit kunnen concluderen dat emotionele factoren bij het ontstaan van de ziekte een rol kunnen spelen (doch zie ook verder). De ziekte kan ontstaan op iedere leeftijd maar heeft zijn grootste frequentie van voorkomen bij de 20- tot 40-jarigen en komt bij vrouwen vaker voor dan bij mannen. De verhouding tussen het aantal mannen en vrouwen in de verschillende statistieken varieert van 1:4,4 tot 1:8,2 (A.C. Joll, 1951).

e) De erfelijkheid

Bij M. Graves is een erfelijke factor aanwezig. Er zijn stambomen bekend die een sterke concentratie laten zien in bepaalde families. Toch is nog geen zeker erfelijkheidspatroon gevonden. Een uitvoerige studie bij families in Kopenhagen (E.C. Bartels, 1941) leidde tot de conclusie dat de gevonden feiten het best konden worden verklaard door het aannemen van een autosomaal recessief type van erfelijkheid met relatieve sexe-beperking tot vrouwen en een penetrantie van 70-80%. Ook een andere studie concludeert tot erfelijkheid via een recessieve faktor waarbij het niet bij alle homozygoten tot een manifeste ziekte komt (L. Martin, 1945).

f) Enkele hypothesen betreffende de pathogenese

De pathogenese van M. Graves is onbekend. Autoimmunitet zou bij het ontstaan van het ziektebeeld een grote rol spelen. Volgens I.R. Mackay en F.M. Burnet (1963) is een autoimmuunaandoening een toestand waarbij structurele of functionele schade wordt veroorzaakt door de activiteit

van immunocompetente cellen en/of antilichamen tegen normale lichaamsbestanddelen.

Scherpere criteria voor het vaststellen van een autoimmuunproces kan men vinden o.a. in het werk van T.E.W. Feltkamp en A.L. van Rossum (1968).

Deze zijn:

1. Hypergammaglobulinemie
2. De aanwezigheid van orgaan-of weefsel-specifieke antilichamen in het serum of de weefsels
3. Identificatie van een specifiek antigeen
4. De aanwezigheid van laesies met infiltraten van lymfocyten en/of plasmacellen
5. Reproduceerbaarheid van de karakteristieke laesies in normale dieren door inspuiting van bloedserum en/of lymfocyten van zieke dieren, of immunisatie met het homologe weefsel
6. Opeenhoping van gevallen met de "autoimmuunziekte" in de families van lijders aan de ziekte
7. Het voorkomen van andere pathologische immuunfenomenen in "lijders" en/of hun familie.

De criteria 1, 6 en 7 zijn facultatief.

Bij M. Graves wordt aan de meeste criteria voldaan getuige het voorkomen in praktisch 100% der gevallen van autoantilichamen tegen thyreoglobuline en/of microsomale antigenen en van LATS in 60-70% der gevallen (D.H. Solomon en I.J. Chopra, 1972). Andere auteurs, o.a. D. Doniach (1967) geven lagere percentages (tot 67%) aan voor de twee eerstgenoemde antilichamen. Carneiro e.a. (1966) (en zie ook blz. 16) geven hogere percentages aan (80-85%) voor het voorkomen van LATS.

Gaan we door met opsomming van de stigmata die suggestief zijn voor het bestaan van autoimmuniteit bij M. Graves dan vinden we nog het significant vaker voorkomen van andere autoantilichamen en andere autoimmuunziekten bij de patienten en hun familie (M.J. Williams e.a., 1966, D. Doniach e.a., 1965), het soms verhoogde IgG, IgM en IgA in het serum en afzetting van IgG, IgM en IgE in de schildklier

(S.C. Werner e.a., 1971, D. Doniach, 1967) alsmede infiltratie van lymfocyten en plasmacellen in de schildklier (zie verder) en de retroorbitale weefsels (K.C. Riley, 1972). Ten slotte is er vaak thymus hyperplasie (W.J. Irvine en M.D. Summerling, 1965) en perifere lymfocytose.

Het vijfde en obligate criterium levert bij M. Graves nog enige moeilijkheden op. Het bleek namelijk onmogelijk om konijnen hyperthyreotisch te maken door een LATS-achtig lichaam dat werd opgewekt door middel van immunisatie met schildkliermateriaal (D.H. Solomon e.a., 1968, Pinchera e.a., 1965, J.M. McKenzie, 1967). Toch lijkt de relatie van autoimmunprocessen met M. Graves wel vast te staan.

De vraag blijft echter open of deze autoimmuniteit primair of secundair is.

Recent zijn drie hypothesen betreffende de pathogenese gelanceerd.

1. M. Graves zou het best zijn te verklaren als uiting van een autoimmunologische aandoening veroorzaakt door een vertraagde overgevoeligheidsreactie (delayed hypersensitivity) zoals door R. Volpé e.a. (1972) wordt verdedigd. In dit soort reactie speelt de T lymfocyt (de thymus afhankelijke lymfocyt, een kleine lymfocyt, die onder invloed van de thymus immunocompetent wordt) een grote rol zoals bewezen is bij de tuberculinetest en bij de afstoting van allogene orgaan transplantaten.

Bij M. Graves zou een erfelijk defect in de immunologische surveillance resulteren in het overleven van één of meer "verboden" clonen van immunocompetente T-cellen, immunologisch reagerend op schildklierantigenen.

De interactie tussen deze T lymfocyten en de schildkliercel heeft hyperfunctie van de schildklier tot gevolg. De T lymfocyten zouden tevens de B lymfocyten aanzetten tot vorming van antilichamen tegen schildklierbestanddelen. (B lymfocyten, bursa afhankelijke lymfocyten, met lichtmicroscopie niet te onderscheiden van

T lymfocyten, bij de mens waarschijnlijk evenals de T lymfocyt afkomstig uit het beenmerg echter zonder thymus passage. De B lymfocyten vormen kiemcentra in de lymfatische weefsels en kunnen overgaan in plasmacellen.)

2. M. Graves wordt veroorzaakt door een intrinsieke aandoening van de schildklier cel terwijl de autoimmunfenomenen van de ziekte als secundair worden beschouwd (I.J. Chopra e.a., 1970, J.H. Vaughan, 1971). De cel abnormaliteit die men zich gelokaliseerd denkt in de celmembraan (TSH-LATS receptor) zou dan erfelijk moeten zijn en op een onbekende manier (spontaan of na een virusinfectie) op een nog onbekend moment manifest worden. De hypothese is nu dat t.g.v. deze abnormaliteit de cel autonoom gaat hyperfunctioneren. Interactie van de cel met LATS of TSH leidt niet tot verdere stimulering van de schildklieractiviteit.

De aanwezigheid van schildklierantilichamen zou verklaard moeten worden door aan te nemen dat de abnormale receptor zou werken als autoantigeen (M.W. Edmonds e.a., 1970).

3. M. Graves ontstaat doordat de schildklier het vermogen verloren heeft om zijn eigen jodiumbezet te kunnen schatten (S.H. Ingbar, 1970). Het is alsof de "jodostat" op een hoger niveau is afgesteld. Grote, farmacologische hoeveelheden jodium werken nog wel remmend op de schildklierfunctie. De beschadiging van de "jodostat" zou door de werking van autoimmunmechanismen zijn veroorzaakt.

Van ouder datum is:

4. De LATS hypothese. Deze hypothese is in zijn oorspronkelijke vorm, waarbij namelijk LATS als de oorzaak van M. Graves werd verondersteld, niet meer houdbaar. Sinds Adams en Purves in 1956 LATS aantoonde (D.D. Adams en H.D. Purves, 1956) heeft men langere tijd aangenomen dat hiermee de oorzaak van het ontstaan van M. Graves was gevonden. Het werk van I.J. Chopra e.a. (1970)

en G. Hennemann e.a. (wordt gepubliceerd) maakt dit onwaarschijnlijk. Ze toonden aan dat LATS meer gezien moet worden als "marker" voor de actieve ziekte dan als oorzaak.

LATS is een immunoglobuline uit de IgG klasse (J.C.Meek e.a., 1964, J.P. Kriss e.a., 1964) en wordt waarschijnlijk door de lymfocyten van de patient geproduceerd (J.M.McKenzie, 1968).

Met de door hen gebruikte techniek, die minder gevoelig is dan de tegenwoordig gebruikte concentratie techniek om LATS te bepalen, vonden L.M.Lipman e.a. (1967) bij een grote serie patienten dat LATS voorkomt bij 42% der patienten indien alleen hyperthyreoidie aanwezig is, bij 29% indien alleen oogverschijnselen aanwezig zijn, en bij 65% indien zowel hyperthyreoidie als oogverschijnselen worden aangetroffen.

J.P. Kriss e.a. (1964) vonden bij 7 patienten met behandelde M. Graves (2 patienten chirurgisch, 5 patienten ^{131}J) die daarna dermopathie ontwikkelden, in alle gevallen LATS.

De concentratietechniek om LATS te bepalen zoals door L.Carneiro e.a. (1966) en G. Hennemann e.a. (wordt gepubliceerd) gebruikt werd leidt tot hogere percentages dan wanneer de vroegere bepalingstechniek wordt gebruikt. Namelijk bij een éénmalige bepaling van LATS bij alle M. Graves patienten wordt een percentage van 80 resp. 78 gevonden. Wordt in verloop van enkele maanden nog een bepaling gedaan bij alle patienten zoals in laatstgenoemd onderzoek dan stijgt het percentage van een éénmaal positief bevonden LATS bepaling tot 95. Het schildklierweefsel van de patient met M. Graves functioneert autonoom; het toedienen van trijodothyronine brengt dan geen daling teweeg van de opname van radioactief jodium (^{131}J) door de schildklier in tegenstelling tot wat bij normalen gebeurt (T_3 suppressie test, S.C. Werner en M. Spooner, 1955). Meestal gaat de hyperfunctie gepaard met vergroting van de massa functionerend schildklierweefsel (J.H. Means e.a., 1963). LATS als begeleidend autoimmuunfenomeen zou nog wel passen in hypothese 2.

Van nog oudere datum is de hypothese

5. dat emoties de oorzaak van de ziekte zouden zijn. Volgens M.E. Morgans (1964) vindt dit waarschijnlijk voornamelijk zijn oorzaak in het feit dat M. Graves patienten zo nerveus zijn. Het is echter bijzonder moeilijk uit te maken of de nerveuse reactie het gevolg is van (nog) niet gediagnostiseerde hyperthyreoidie of in feite de hyperthyreotische toestand veroorzaakt. Genoemde auteur vond bij de jarenlange controle van haar met thyreostatica behandelde patienten geen aanwijzingen dat emotionele stress de hyperthyreoidie verergerde of patienten die in remissie waren een recidief bezorgde.

In het al eerder aangehaalde onderzoek van K. Iversen (1948) wordt de stijging van het M. Graves percentage onder de Deense bevolking, gedurende de tweede wereldoorlog, toegeschreven aan verandering van het voedingspatroon en niet aan emotionele factoren. In oorlogstijd werd minder voedsel met natuurlijke thyreostatica genuttigd. In België daalde gedurende de tweede wereldoorlog de frequentie van M. Graves en steeg de frequentie van het euthyreotisch multinodulair struma, door P.A. Bastenie (1947) toegeschreven aan het verhoogde gebruik van Brassica groenten (koolsoorten) waarvan sommige delen (de zaden en de bladen) een krachtig struma verwekkende stof (thyreostaticum) bevatten.

Het werk van G. Roussy en L. Cornil (1920), T.W. Tallquist (1922) en H. Jacobowitz (1932) toonde aan dat er geen stijging van het M. Graves percentage was gedurende de eerste wereldoorlog .

V.G. Baranov e.a. (1961) vonden dat een acuut psychisch trauma gedurende 6 maanden voorafgaande aan het verschijnen van een hyperthyreoidie slechts bij 7,5% van 480 patienten voorkwam. Al deze gegevens in ogenschouw genomen lijkt het gerechtvaardigd te zeggen dat het op zijn minst zeer onwaarschijnlijk is dat psychogene factoren alleen verantwoordelijk zouden zijn voor het ontstaan van M. Graves.

II-III EUTHYREOTISCH-EN TOXISCH MULTINODULAIR STRUMA

Het multinodulair struma is een van de meest voorkomende aandoeningen van de schildklier. Men kent gebieden in de wereld bekend als endemische krop gebieden (o.a. de Kongo, delen van Indonesië, delen van Nieuw Guinea, vroeger Zwitserland, gebieden van Zuid-Amerika, Finland) waar 10%-80% van de bevolking struma vertoont (o.a. B.A. Lamberg e.a., 1958, D.E. Smit, 1957). Doch zelfs in niet endemische gebieden zoals Framingham, Mass, met een gemiddelde jodiuminname van 100-150 µg per dag vonden J.B. Vander e.a. (1954) dat 4% van de bevolking een nodulair struma had waarvan $\frac{1}{4}$ multinodulair. R.P. Stoffer e.a. (1960) vonden in een ander niet endemisch gebied in Amerika bij 7% der bevolking een nodulair struma en R. Hall e.a. (1969) geven aan dat in N.O. Engeland 10% der bevolking een zichtbare schildkliervergroting heeft.

De aandoening begint meestal in de puberteit of de adolescentie periode met een diffuse vergroting van de schildklier en treft in niet endemische gebieden ongeveer 8 maal zo vaak vrouwen als mannen (R. Kilpatrick en G. Wilson, 1961). In de loop van de steeds verdergaande vergroting van de schildklier kunnen druk-symptomen op de trachea optreden.

De erfelijke factor is minder uitgesproken dan bij M. Graves doch is in sommige families in grote statistische studies wel aangetoond (J.J. van Wijk e.a., 1962, L.Martin, 1945).

Een deel van de patiënten wordt in de loop van hun leven hyperthyreotisch (met een frequentiepiek tussen 30-en 50-jarige leeftijd) waarover later meer. De oorzaak van het ontstaan is nog steeds onbekend. De meest waarschijnlijke theorie over het ontstaan berust op de wetenschap dat in experimentele opstellingen schildkliervergroting niet voorkomt bij afwezigheid van de hypofyse. De vergroting zou ontstaan door een (soms waarschijnlijk maar geringe) verhoging van de TSH productie door de hypofyse als gevolg van een voortdurend of intermitterend T_4 tekort (D. Marine, 1924).

Het T_4 tekort kan door een aantal oorzaken ontstaan.

In de eerste plaats door een te geringe inname van jodium met het voedsel (hetgeen bijna steeds het geval is bij het endemische struma). Vaak zijn het zeer geringe jodium deficienties zoals D.A. Koutras e.a. (1960) aantoonde.

In de tweede plaats kan het T_4 tekort ontstaan door het opnemen met het voedsel van struma verwekkende stoffen zoals die in een aantal koolsoorten worden aangetroffen (P.A. Bastenie, 1947), doch die ook gevonden zijn in koemelk (A.L. Virtanen e.a., 1956). De werkzame stof is een glucoside van L-2-hydroxy-3 butenyl-isothiocyanaat (progoitrin) die wordt omgezet in L5-vinyl-2-thiooxazolidon (goitrin). De stof stoort en/of remt de synthese van schildklierhormoon. F.W. Clements en J.W. Wishart (1956) hebben in Tasmanië op overtuigende wijze aangetoond dat deze struma verwekkende stoffen ook inderdaad schildkliervergroting veroorzaken.

In de derde plaats kunnen enzymdefecten in het synthese proces een tekort aan T_4 doen ontstaan. De groep patiënten met enzymdefecten zijn vaak de heterozygoten van een recessief gen dat bij homozygoten aanleiding geeft tot het ontstaan van een "inborn error of metabolism" leidend tot congenitaal struma (R.H. Parker en W.H. Beierwaltes, 1961, E.M. McGirr, 1960, T.J. Dowling e.a., 1961).

S. Taylor (1953) heeft een poging gedaan om het natuurlijk ontstaan van multinodulair struma te reconstrueren. Hij deed dit voornamelijk met behulp van de autoradiografie. Met deze techniek krijgt men een goede indruk waar zich radioactiviteiten (van ^{131}J) heeft opgehoopt al zegt het nog niets over het vermogen van de cel om hormoon te synthetiseren. Taylor onderscheidt in het ontstaan van het multinodulaire struma in totaal 5 stadia. In het eerste stadium is er diffuse vergroting van de

schilddklier met verhoogde vasculariteit en een gelijkmatige hyperplasie van schilddklierweefsel waardoor er een diffuse zwarting ontstaat bij de autoradiografie. In het tweede stadium is de verdeling van de radioactiviteit meer irregulair en er beginnen actieve en inactieve gebieden te verschijnen. In de actieve gebieden is het epitheel hoog en zijn de kernen groot. Het derde stadium levert het beeld op van duidelijke noduli in het centrum waarvan bloeding kan voorkomen. De noduli worden afgekapseld en zijn onregelmatig verdeeld over de schilddklier. In stadium vier krijgen de noduli door regressie een cysteus karakter en wordt de nodus vervangen door een groot colloidmeer, of door een groot aantal nieuwe follikels die echter de capaciteit missen om radioisotoop te concentreren. In het vijfde stadium ontstaat door een voortdurende herhaling van de bovenstaande processen een multinodulair beeld. Meestal zijn er één of twee noduli die zwarting geven bij de autoradiografie. Bloeding, necrose, cysteuze degeneratie, fibrose, verkalking en nieuwe follikelvorming spelen allen een rol bij het ontstaan van het uiteindelijke beeld. De enkele noduli die nog zwarting geven blijken autonoom te functioneren. Het weefsel is zodanig gedifferentieerd dat het ongevoelig is geworden voor TSH.

Ook J.M. Miller e.a. (1964) onderschrijven in grote trekken dit natuurlijk beloop en verbonden er een theorie aan om het hyperthyreotisch worden van het euthyreotisch multinodulair struma te verklaren. Zij zien de oorsprong van wat zij toxisch autonoom struma noemen, in kleine TSH ongevoelige schilddkliergebieden. Volgens hen wordt de ziekte als hyperthyreotisch herkenbaar indien de hyperplasie overweegt over de degeneratie en involutie. Er wordt dan meer dan de physiologisch benodigde hoeveelheid schilddklierhormoon geproduceerd. Bij autoradiografie en scintigrafie zijn twee basispatronen te onderscheiden. In het eerste ziet men een diffuse maar toch wat ongelijke verdeling

in de lokalisatie van ^{131}J die niet duidelijk veranderd wordt door toediening van TSH of exogeen schildklierhormoon. Histopathologisch vindt men vele aggregaten van kleine follikels met hyperplastisch epiheel, gemengd met noduli van verschillend formaat die bestaan uit grote follikels die inactief schijnen en weinig ^{131}J opnemen. Deze noduli zijn waarschijnlijk de nodulaire gebieden van het voordien bestaande euthyreotische multinodulaire struma. In dit type toxisch multinodulair struma functioneren alle buiten de noduli gelegen gebieden autonoom.

In het tweede type vindt men het ^{131}J voornamelijk gelokaliseerd in een of twee meer omschreven noduli terwijl tegelijkertijd de jodiumopname in de rest van de klier is onderdrukt.

Er is geen verdere onderdrukking te bewerkstelligen door exogeen schildklierhormoon maar TSH toediening stimuleert de jodiumopname in de gebieden die voordien inactief waren. Histopathologisch lijken de functionerende gebieden op adenomen omdat ze goed zijn afgescheiden van het omgevende weefsel. Ze bestaan uit grote follikels, soms met hyperplastisch epiheel. Het overige weefsel lijkt inactief en in tegenstelling met het toxisch adenoom, waarbij het resterende schildklierweefsel normaal is, komen hier zōnes met degeneratie voor zowel in de functionerende als in de niet functionerende gebieden. De functionerende gebieden zijn autonoom, de niet functionerende blijven reageren op TSH toediening.

N. Demeester-Mirkine en A.M. Ermans (1967) onderzochten 53 patienten met een autonoom functionerende nodus. Tweederde van de patienten was euthyreotisch, éénderde hyperthyreotisch. De grootte van de nodus werd gemeten door middel van planimetrie. Het bleek dat de hyperthyreotisch functionerende nodus gemiddeld drie maal zo groot was als de euthyreotische. Voor deze noduli geldt dus dat de massa van het functionerend schildklierweefsel bepalend is voor het al of niet hyperthyreotisch zijn.

Men zou zich goed kunnen voorstellen dat gezien alle feiten die bij het onderzoek van multinodulaire struma's, zoals hiervoor besproken werd, aan het licht zijn gekomen, een dergelijk verband

tussen de massa van autonoom functionerend schildklierweefsel en hyperthyreoidie ook bij het multinodulair struma bestaat. K.E. Paschkis e.a. (1954) berekenden dat 13% van de multinodulaire struma's toxisch wordt. LATS wordt bij het [toxisch] multinodulaire struma niet gevonden (D.D. Adams, 1965).

Indicaties en contra-indicaties voor chirurgische therapie

Gezien de aard van ons onderzoek zullen we voor wat betreft de therapeutische mogelijkheden bij deze ziektebeelden slechts het chirurgische aspect nader bezien.

Van de complicaties der chirurgische behandeling is in de inleiding de kans op postoperatieve hypothyreoidie al ter sprake gekomen. De recidief kansen na operatie variëren van 0,9 tot 17,8% (J.M. Hershman, 1966, A.Thorin e.a., 1956, A.D.Roy e.a., 1967). In bovengenoemde publicaties wordt het percentage blijvende hypoparathyreoidie opgegeven tussen 0 en 3,6%, die van de permanente (eenzijdige) stembandparalyse tussen 0 en 4,4%, het mortaliteitsrisico tussen 0 en 3,1%.

In het algemeen komen voor subtotale strumectomie bij het ontstaan van hyperthyreoidie (M.Graves, toxisch multinodulair struma) de volgende groepen in aanmerking:

1. De patient met een schildklier die vier of meer malen vergroot is.
2. Wanneer een recidief optreedt na behandeling met thyreostatica.
3. Bij aangetoond, of verdenking op, carcinoom.
4. Vrouwen die op korte termijn zwanger wensen te worden. Radioactief jodium komt dan niet in aanmerking terwijl behandeling met thyreostatica veel tijd kost en grote kans op recidief geeft (25-65%) (G.Hennemann, 1970).
5. Indien overgevoeligheid voor thyreostatica bestaat en behandeling met radioactief jodium niet in aanmerking komt.
6. Wanneer onvoldoende cooperatie van de zijde van de patient is te verwachten en radioactief jodium niet in aanmerking komt, omdat de patient het einde van de fertiele periode nog niet gepasseerd is.

Subtotale strumectomie bij de patient met een benigne euthyreotisch multinodulair struma geschiedt slechts dan indien dit om reden van mechanische en/of cosmetische bezwaren noodzakelijk is.

Gecontraïndiceerd is chirurgische therapie bij:

1. de patient met recidief hyperthyreoidie na strumectomie, gezien de grote kans op recidief na de tweede strumectomie (D.G. McLarty e.a., 1969);
2. de patient die een te groot risico loopt bij chirurgisch ingrijpen.

DE SELECTIE VAN DE PATIENTEN

Uit het archief van het A.Z.R.-Dijkzigt werden alle statussen gezocht van de patienten die van 1950 tot en met 1963* een subtotale strumectomie ondergingen. Dit bleken in totaal 358 patienten geweest te zijn.

In tabel 1 is de verdeling over de jaren en aantallen patienten weer-gegeven.

Jaartallen	:	'50	'51	'52	'53	'54	'55	'56	'57	'58	'59	'60	'61	'62	'63
Aantal patienten:		16	20	20	30	32	18	24	16	27	27	28	23	35	32

tabel 1. Verdeling van de aantallen patienten over de jaren 1950 t/m 1963.

Met voorbijzien van de uitboekdiagnose op de status zijn we de patienten op twee manieren gaan verdelen in de drie al eerder genoemde groepen: M.Graves, toxisch en euthyreotisch multinodulair struma.

In de eerste plaats door bestudering van de statusgegevens, te weten de anamnese, de palpatoire bevindingen in het halsgebied, de destijds gemaakte beschrijving van de pathologische anatomie van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel, de curves gemaakt tijdens het meten van de basale stofwisseling voor en na het instellen van praeoperatieve therapie (veelal solutio lugoli) en in 47 gevallen het PBI gehalte van het serum (sinds 1955).

*destijds hoofd van de chirurgische afdeling: C. van Staveren, chirurg

In de tweede plaats door revisie van de histologische preparaten, zonder voorkennis van de klinische en laboratoriumgegevens. In het kader van het later nog te beschrijven histologisch onderzoek, werden 1 coupe (in 25 gevallen), 2 coupes (in 54 gevallen) en 3 of meer coupes (in 13 gevallen) bestudeerd. Uiteraard was het slechts mogelijk om onderscheid te maken tussen M. Graves en multinodulair struma, daar het histologisch preparaat van het multinodulair struma niet toelaat een verdeling tussen euthyreotisch en hyperthyreotisch te maken.

Voor de verdeling in parenchymateus struma (M.Graves en dysplastisch struma (multinodulair) werden de volgende criteria gehanteerd:

a) Parenchymateus struma

1. De préëxistente lobulaire structuur van de schildklier is nog goed te herkennen: de rombische kwabjesstructuur is behouden gebleven.
2. De veranderingen strekken zich uit tot aan het buitenkapsel van de schildklier. Buiten dit kapsel is geen schildklier weefsel meer te herkennen.
3. Er is diffuse verandering in die zin dat er weinig lokale verschillen zijn in de activiteit en de afmetingen van de schildklierfollikels. Alhoewel door de vóór operatie toegepaste therapie atrofische veranderingen kunnen optreden, zijn deze diffuus door het schildklierweefsel verspreid.
4. Meestal is de diffuse hyperplasie gekenmerkt door:
 - hoogcilindrisch epitheel
 - enkelvoudige papillen
 - afwezigheid van groeischijven
 - afwezigheid van afgekapselde noduli
 - weinig of geen regressieve veranderingen als fibrose, bloeding, verkalking e.d.

b) Dysplastisch struma

1. De oorspronkelijke kwabjesstructuur is verstoord door vorming van geheel of ten dele afgekapselde noduli.

2. Buiten het kapsel van de noduli is atrofisch schildklierweefsel aanwezig. Aan de buitenzijde van het kapsel dat de grote massa schildklierweefsel omgeeft zijn altijd schildklierfollikels te zien.
3. Er is een sterke wisseling in de hoogte van het epitheel en de grootte van de follikels in verschillende gebieden van de schildklier. Men vindt dus nodulaire hyperplasie afgewisseld met nodulaire involutie:
 - macrofolliculaire haarden met laag epitheel
 - microfolliculaire hyperplasie
 - samengestelde papillen, z.g. groeischijven
 - vorming van fibreuse septa, waardoor vorming van geheel of gedeeltelijk afgekapselde gebieden
 - regressieve veranderingen berustend op ischaemie, zoals necrose, bloeding, cystevorming, verkalking en fibrose.

Bij vergelijking van de twee bovenbeschreven classificatiemethoden bleek het slechts in twee gevallen noodzakelijk de op de statusgegevens gemaakte diagnose M. Graves te veranderen in (toxisch) multinodulair en in drie gevallen om de op de statusgegevens gemaakte diagnose toxisch multinodulair struma te veranderen in M.Graves.

De verdeling van de 358 geopereerde patienten luidt dan als volgt: 54 hadden praeoperatief M.Graves, 27 toxisch multinodulair struma en 277 hadden een euthyreotisch multinodulair struma.

Vervolgens werd besloten om alle patienten uit de eerste en tweede groep te vragen zich te laten onderzoeken. De huidige adressen van de patienten werden verkregen met medewerking van de gemeentesecretarie van de gemeente Rotterdam.

Het bleek op praktische gronden onmogelijk om de naam van de huidige huisarts van de patient op te sporen. Dit heeft als nadeel dat wij over de non-respondenten geen nadere gegevens konden krijgen.

Uiteindelijk hebben 40 patienten uit de groep M. Graves patienten en 19 uit de groep toxisch multinodulair struma aan onze oproep gehoor gegeven: de response percentages bedroegen dus 74 en 70.

Dit mag bevredigend genoemd worden gezien het vaak grote tijdsverloop dat ligt tussen de operatie en de oproep tot onderzoek. Onder de 40 patienten die praeoperatief aan M. Graves leden bevonden zich 2 patienten met een (licht) recidief van hun hyperthyreoidie. De gegevens van deze 2 patienten werden niet gebruikt bij de bewerking van de resultaten, zodat tenslotte in het onderzoek betrokken waren in totaal 57 patienten, die vóór de operatie hyperthyreoidie vertoonden.

Uit de groep van 277 patienten die werden geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma hebben we eveneens 57 patienten onderzocht. Zij werden willekeurig, doch zoveel mogelijk gespreid over de jaren 1950 tot en met 1963, gekozen. In tabel 2 zijn de gegevens vermeld, met betrekking tot de gemiddelde leeftijd, geslacht, en de gemiddelde periode in jaren verlopen na strumectomie.

	<u>M.Graves</u>	<u>toxisch multino-</u> <u>dulair struma</u>	<u>euthyr.multino-</u> <u>dulair struma</u>
aantal patienten	38	19	57
aantal mannen	2	2	5
gem.leeftijd \pm SD	52,6 \pm 13,6	59,6 \pm 15,0	58,3 \pm 11,3
gem.periode in jaren na strumectomie \pm SD	11,8 \pm 4,6	14,5 \pm 4,3	15,2 \pm 3,7

tabel 2. Gemiddelde leeftijd en geslacht van de patienten in jaren verlopen na strumectomie.

L I T E R A T U U R L I J S T

ADAMS D.D.

Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves' Disease.
Brit.Med. J. 1-2: 1015 (1965)

ADAMS D.D., H.D. PURVES

Abnormal responses in the assay of thyrotrophin.
Prov.Univ.Orago Med.School 34 (1956)

ASTWOOD E.B.

Chemical nature of compounds which inhibit function of thyroid gland.

J.Pharmacol. 78: 79 (1943)

BABIOR B.M., S. CREAGAN, S.H. INGBAR, R.S. KIPNES

Stimulation of mitochondrial adenosine diphosphate uptake by thyroid hormones.

Proc.Nat.Acad.Sci. 70: 98 (1973)

BARANOV V.G., J.B. BLAGOSDONNAJA, N.W. DAVIDOVSKI, E.A. LOSKUTOVA, N.F. NICOLAENKO in

Advances in thyroid research, ed.R.Pitt-Rivers, Pergamon Press, Oxford,(1961).

BARTELS E.C.

Heridity in Graves' Disease.
Muncksgaard, Copenhagen (1941).

VON BASEDOW C.A.

Exophthalmos by hypertrophy of the cellular tissue in the orbital cavity. (Wochenschrift für die gesamte Heilkunde)

In :R.H. Major, Classic Descriptions of Disease,
C. Thomas Publ., Springfield USA (1948)

BASTENIE P.A.

Diseases of thyroid gland in occupied Belgium.
Lancet 1, 789 (1947)

BURKE G.

The long-acting thyroid stimulator of Graves' disease.
Am.J. of Med.45: 435 (1968).

CATT K.J.

ABC of Endocrinology. VII. The thyroid gland.
Lancet 1: 1383 (1970)

CARNEIRO L., J. DORRINGTON, D.S. MUNRO

Recovery of the long-acting thyroid stimulator from serum
of patients with thyrotoxicosis by concentration of immuno-
globulin.
Clin.Sci.31:215 (1966)

CHOPRA I.J., D.H. SOLOMON

Graves' Disease with delayed hyperthyroidism.
Ann.Int.Med.73:985 (1970)

CHOPRA I.J., D.H. SOLOMON, D.E. JOHNSON

Thyroid gland in Graves' Disease: victim or culprit?
Metabolism 19: 760 (1970)

CHOPRA I.J., D.H. SOLOMON, D.E. JOHNSON, U. CHOPRA, J.A. FISCHER

Dissociation of serum LATS content and thyroid suppressibility
during treatment of hyperthyroidism.
J.Clin.Endocr.Metab.30:524 (1970)

CLEMENTS F.W., J.W. WISHART

A thyroid-blocking agent in the etiology of endemic goiter.
Metabolism 5: 623 (1956)

DEMEESTER-MIRKINE N., A.M. ERMANS in:

"Thyrotoxicosis" ed. W.J. Irvine, E. and S. Livingstone, Edinburgh (1967)

DONIACH D.

Thyroid auto-immune disease.
J.Clin.Path.supp.20,385 (1967)

DONIACH D., I.M. ROITT, K.B. TAYLOR

Autoimmune phenomena in pernicious anaemia. Serological overlap
with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus.
Brit. Med. J. 1, 1374 (1963)

DOWLING J.T., S.H. INGBAR, N.FRENKEL

Abnormal iodoproteins in the blood of eumetabolic goitrous adults.
J.Clin.Endocr.Metab.21:1390 (1961)

EDMONDS M.W., W.W. ROW, R. VOLPÉ

Action of globulin and lymphocytes, in blood of patients with
Graves' disease on isolated bovine thyroid cells.
J.Clin.Endocr.31:480 (1970)

FELTKAMP T.E.W., A.L. van ROSSUM

Antibodies to salivary duct cells and other auto antibodies in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases.

Clin.Exp.Imm.3:1-16 (1968)

GIMLETTE T.M.D. in

The Thyroid Gland, ed.Pitt-Rivers and W.R. Trotter, Washington, Butterworth Inc.Vol. 2(1964)

GIMLETTE T.M.D.

Thyroid acropachy.

Lancet 1:22 (1960)

McGIRR E.M.in:

Clinical Endocrinology ed. E.B. Astwood, Grune and Stratton Inc. New York (1960)

GRAVES R.J.

Newly observed affection of the thyroid gland.

In: R.H. Major, Classic descriptions of Disease, C. Thomas Publ. Springfield USA (1948)

HALL R., J. ANDERSON, G.A. STUART

in:Fundamentals of Clinical Endocrinology, London, Pitman (1969)

HENNEMANN G.

Een vergelijking van de resultaten van behandeling van de verschillende vormen van hyperthyreoidie met respectievelijk anti-thyreotica, operatie en ¹³¹J.

Ned.Tijdschr.v.Geneesk.114: 1013 (1970)

HENNEMANN G., A.DOLMAN, R. DOCTER, A.de REUS

wordt gepubliceerd

HERSHMAN J.M.,

The treatment of hyperthyroidism.

Ann.Int.Med.64 1306 (1966)

INGBAR S.H.

Autoregulation of the thyroid:response to iodide excess.

Mayo Clin.Proc. 47 : 814 (1972)

IRVINE W.J., M.D. SUMMERLING

Radiological assessment of the thymus in thyroid and other diseases.
The Lancet, 1 :996 (1965)

IVERSON K.

Temporary rise in the frequency of thyrotoxicosis in Denmark.
1941-1948. Rosenhilde and Bagger, Copenhagen (1948)

JACOBOWITZ H.

Basedow und Jahreszeit.
Ztschr.f.Klin.Med. 122:307 (1932)

JOLL A.C.

Diseases of the thyroid gland.
New York, Grune and Stratton (1951)

KENDALL-TAYLOR, P.

Hyperthyroidism.
Brit.Med.J. 1:337 (1972)

KILPATRICK R., G.M. WILSON in

The thyroid gland ed. R.Pitt-Rivers and W.Trotter, Butterworth, London (1963)

KOUTRAS D.A., W.D. ALEXANDER, W.W.BUCHANAN, J.CROOKS, E.J.WAYNE

Stable iodine metabolism in non-toxic goitre.
Lancet 2: 784 (1960)

KRISS J.P., V.PLESHAKOV, J.R. CHIEN

Isolation and identification of the Long-Acting Thyroid Stimulator
and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial
myxedema.
J.Clin.Endocr. 24 :1005 (1964)

KRISS J.P., V. PLESHAKOV, A.L. ROSENBLUM, M.HOLDERNESS, G.SHARP, R.UTIGER

Studies on the pathogenesis of the ophthalmopathy of Graves' disease.
J.Clin.Endocr. 27:582 (1970)

LAMBERG B.A., P. WAHLBERG, O.WEGELIUS, G.HELLSTRÖM, P.I. FORSIUS

Iodine metabolism of endemic goiter on the Åland Islands (Finland).
J.Clin.Endocr. 18 : 991 (1958)

LIPMAN L.M., D.E. GREEN, N.J.SNIJDER, J.C.NELSON, D.H.SOLOMON

Relationship of Long Acting Thyroid Stimulator to the clinical
features and course of Graves' Disease.
Am.J.Med. 43: 486 (1967)

MARINE D.

Etiology and prevention of simple goiter.

Medicine 3: 453 (1924)

MARTIN L.

Hereditary and familial aspects of exophthalmic goitre and nodular goitre.

Quart.J.Med.14:207 (1945)

McKENZIE J.M.

Does LATS cause hyperthyroidism in Graves' Disease?

(A review biased toward the affirmative).

Metabolism 21: 883 (1973)

McKENZIE J.M.

Humoral factors in the pathogenesis of Graves' Disease.

Phys.Rev.48:252 (1968)

McKENZIE J.M.

The long-acting thyroid stimulator: its role in Graves' Disease.

Rec.Prog.Horm.Res. 23:1 (1967)

McLARTY D.G., W.D. ALEXANDER, R. McGHARDEN, D.H. CLARK

Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse.

Brit.Med.J. 3:200 (1969)

MACKAY, I.R., F.M. BURNET

Autoimmune diseases, pathogenesis, chemistry and therapy.

C.Thomas Publ., Springfield Illinois (1963)

MEANS J.H., L.J. de GROOT, J.B. STANBURY ed.

in: The thyroid and its diseases, McGraw Hill, New York (1963).

MEEK J.C., A.E. JONES, U.J. LEWIS

Characterization of the long-acting thyroid stimulator of Graves' Disease.

Proc.Nat.Acad.Sci. 52: 342 (1964)

MILLER J.M., R.C.HORN, M.A. BLOCK

The evaluation of toxic nodular goiter.

Arch.Int.Med. 113: 72. (1964)

McGIRR, E.M. in

Clinical Endocrinology, ed. E.B.Astwood, Grune and Stratton Inc.

New York (1960)

MORGANS M.E.

Hyperthyroidism in: "The Thyroid Gland" ed. R.Pitt-Rivers and W.R. Trotter, Butterworth Inc.; London (1964)

PARKER R.H., W.H. BEIERWALTES

Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism.

J.Clin.Endocr.Metab.21:21 (1961)

PARRY C.H.

Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpation of the heart. Collected work, London, Underwood 1825 vol 1:478. In: R.H. Major Classic descriptions of Disease C. Thomas, Springfield USA (1948)

PASCHKIS K.E., A.E. RAHOFF, A. CANTAROW

in: Clinical Endocrinology, Hoeber, New York (1954).

PINCHERA A., P. LIBERTI, G. BADALAMENTI

Attività tireostinamolante ad azione prolungata nel siero di conigli immunizzati con tiroide umana.

Folio Endocr. (Roma) 18: 522 (1965).

PLUMMER H.S.

Administration of thyroid preparations.

J.A.M.A. 83:1333-1335 (1924)

RILEY K.C.

Orbital pathology in Graves' Disease.

Mayo Clin.Proc. 47: 975 (1972)

ROUSSY G., L.CORNIL

Emotions and exophthalmic goiter.

Presse med.28: 756 (1920)

ROY A.D., J.ALLAN, R.McGHARDEN

A follow-up of thyrotoxic patients treated by partial thyroidectomy.

Lancet 2: 684 (1967)

RUNDLE F.F.

Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' Disease.

Metabolism 6:36 (1957)

SATTLER H.

Basedow's Disease.

New York, Grune and Stratton Inc. (1952)

SMIT D.E.

Docum.med.geogr.trop.(Austr.)9: 385 (1957)

SOLOMON D.H., G.N. BEALL

Thyroid-stimulating activity in the serum of immunized rabbits. II. Nature of the thyroid-stimulating material.

J.Clin.Endocr.Metab. 28:1496 (1968)

SOLOMON D.H., I.J. CHOPRA

Graves' Disease.

Mayo Clin.Proc. 47:803(1972)

STOFFER R.P., J.W. WELCH, C.A. HELLWICH, V.E.CHESKY, E.N.McCUSHER

Nodular goiter. Incidence, morphology before and after iodine prophylaxis, and clinical diagnosis.

A.M.A.Arch.Int.Med.106:10(1960)

TALLQUIST T.W.

Internal secretions in undernourishment.

Acta Med.Scand. 56 : 640 (1922)

TAYLOR S.

Evolution of nodular goiter.

J.Clin.Endocr. 13: 1232 (1953)

THOREN A., HJ. WIJNBLADH

Operative treatment of thyrotoxicosis; follow-up results in 434 cases after 4-7 years.

Acta Endocr.22:224 (1956)

VANDER J.B., E.A. GASTON, T.R. DAWBER

Significance of solitary nontoxic thyroid nodules; preliminary report.

New Engl.J. Med. 251: 970 (1954)

VAUGHAN J.H.

Autoallergic diseases, ed. by M.Samster

Boston, Little, Brown and Co. (1971)

VIRTANEN A.L., M.KREULA, M.KIESVAARA

Acta Chem.Scand. 12:580 (1956)

- VOLPÉ R., M. EDMONDS, L.LAMKI, P.V.CLARKE, V.V. ROW
Pathogenesis of Graves' disease: a disorder of delayed hyper-
sensitivity?
Mayo Clin.Proc. 47: 824 (1972)
- WALL J.R., B.F. GOOD, B.S. HETZEL
Long acting thyroid stimulator in euthyroid relatives
of thyrotoxic patients.
Lancet 2: 1024 (1969)
- WARTHIN T.A., B.R. BOSHELL
Pretibial myxedema; treated with local injection of
triiodothyronine.
A.M.A.Arch.Int.Med. 100: 319 (1957)
- WERNER J.C. ed.
in. "The Thyroid", New York (1962)
- WERNER J.C. ed.
in. "The Thyroid", Harper and Row, New York (1971)
- WERNER S.C., M.SPOONER
A new simple test for hyperthyroidism employing triiodothyronine
and the twenty four hour ¹³¹J uptake method.
Bull N.Y.Acad.Sci. 31:137 (1955)
- WERNER S.C., O.WEGELIUS, K.C. HSU
Immunoglobulins (E,M,G) and complement in the connective tissues
of the thyroid in Graves' Disease.
Trans.Ass.Am.Phys. 84, 139 (1971)
- WILLIAMS M.J., G.B. SCOTT, J.S. BECK, D.W.BLAIR
Antigastric antibodies in hyperthyroidism: their relationship
impaired acid secretion.
Brit.Med.J. 1:388 (1966)
- VAN WIJK J.J., J.O. WIJNN, W.P. DEISS, M.B.ARNOLD, J.B.GRAHAM
Genetic studies in a family with "simple" goiter.
J.Clin.Endocr.22 : 399 (1962)

H o o f d s t u k III

METHODIEKEN

Inleiding

In dit hoofdstuk zullen achtereenvolgens ter sprake komen

1. de anamnese en het lichamelijk onderzoek van de patienten
2. de laboratoriumbepalingen ter vaststelling van de schildklierfunctie
3. het histologisch onderzoek van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel
4. het onderzoek van het bloed op antilichamen tegen schildklierbestanddelen
5. de controle van de bijschildklierfunctie.

1. De anamnese en het lichamelijk onderzoek van de patienten.

Naast het algemeen anamnestic en lichamelijk onderzoek dat de patienten ondergingen werd de stembandfunctie onderzocht en werd de mate van de protrusio bulbus oculi vastgesteld door meting van de Hertelwaarden met de Krahn exophthalmometer.

Bij het opnemen van de anamnese gingen we in op de volgende onderwerpen:

- a. de voornaamste klachten praeoperatief en de duur daarvan
- b. of er praeoperatief internistisch onderzoek had plaatsgevonden
- c. of er praeoperatief mechanische bezwaren waren geweest
- d. of er postoperatief heronderzoek had plaatsgevonden
- e. eventuele postoperatieve medicamenteuze therapie tot aan de datum van ons onderzoek
- f. de vroegere ziekten in het algemeen
- g. bijkomstige postoperatieve ziekten
- h. het gebruik van orale anticonceptiva
- i. de familie anamnese waarbij gevraagd werd naar het voorkomen van:

1. schildklierziekten
2. pernicieuse anaemie
3. myasthenie
4. M. Addison (idiopathische bijnierschorsinsufficiëntie).

Uit de literatuur (J.R. Anderson e.a., 1964, W.W. Buchanan e.a., 1965, W.J. Irvine, 1966, M.J. Williams e.a., 1966, D.Doniach en I.M. Roitt, 1966, T.E.W. Feltkamp en A.L. van Rossum, 1967), is bekend dat onder familieleden van lijders aan autoimmuun ziekten significant vaker personen voorkomen met autoantilichamen of een manifest voorkomen van een of meer der vier hierboven genoemde ziektebeelden. De bevindingen wijzen op een familiale trend om autoantilichamen te ontwikkelen van zowel orgaan specifiek als niet orgaan specifiek type. Het anamnestic onderzoek gericht op de huidige schildklierfunctie der patienten werd verricht met behulp van de vragenlijst zoals ook gebruikt in het Groningse onderzoek van Dr. A.J. van der Grient (A.J. van der Grient, proefschrift 1969, Groningen) waarvan een voorbeeld afgedrukt is. (zie blz. 37).

Het lichamelijk onderzoek was algemeen, met daarnaast bijzondere aandacht voor de palpatoire vaststelling van de grootte van de schildklierrest en de bepaling van de Hertelwaarden. Bij een normale bevolking wordt voor de protrusio bulbus oculi een waarde gevonden die gemiddeld 16,1 mm ($\pm 2,4$) bedraagt (G. Hennemann en J.H. Bussemaker, 1969).

De stembandfunctie werd gecontroleerd door medewerkers van de afdeling Keel-Neus-en Oorheelkunde (Hoofd: Prof. Dr. W.H. Struben). Dit onderzoek werd uiteraard verricht om na te gaan hoeveel laesies van de n. recurrens zoveel jaar na operatie nog gevonden zouden worden.

G. Blackburn en L.F.W. Salmon (1959) berichtten over een serie van 250 patienten die tussen 1955 en 1959 een strumectomie hadden ondergaan. Vijf patienten hadden permanente, 4 patienten een tijdelijke unilaterale paralyse van de n. recurrens. Zie ook hoofdstuk II blz.22.

Hyperthyreoidie

zenuwachtig:
zweeten:
overgevoelig voor warmte:
"flushing skin":
moeheid:
gewichtsverlies:
hartkloppingen:
dyspnoe:
slapte:

veel eten:
oogklachten:
oedeem (opgezette enkels):
diarrhoea:
frequente defaecatie
zonder diarrhoea:
anorexie:

bevindingen:

tachycardie:
struma:
huidveranderingen:
tremor:
thrill:

nagels:
oogsymptomen:
boezemfibrilleren:
splenomegalie:
gynaecomastie:
erythema palmare:

Hypothyreoidie

kouwelijk:
moeheid:
gewichtsstijging:
spierkrampen:
doofheid:
slapte:
zweeten:
gevoel van dikke tong:
evenwichtsstoornissen:
angina pectoris:

haaruitval:
energieverlies:
obstipatie:
gebrek aan eetlust:
paraesthesiën:
geheugenverlies:
zenuwachtig:
menorrhagie:

bevindingen:

droge huid:
ruwe huid:
lethargie:
trage spraak:
oedeem van de oogleden:
droog, brokkelig haar:
zachte cortonen:

hartvergroting (Röntgenfoto):
bleke huid:
dyspnoe:
peripheer oedeem:
heesheid of aphonie:

Vragenlijst uit: A.J. van der Grient, proefschrift 1969, Groningen.

2. De laboratoriumbepalingen ter vaststelling van de schildklierfunctie.

Hieronder vallen de bepaling van het totaal thyroxine gehalte (T_4), het totaal trijodothyronine gehalte (T_3) en het TSH gehalte in het bloed. Bij een aantal patiënten met ondergrenswaarden van het T_4 gehalte werd een TSH stimulatietest verricht om de reserve capaciteit van de schildklierrest vast te stellen. Bij deze test wordt nagegaan of er een verhoging van de opname van ^{131}J door de schildklier optreedt na de toediening van 10 E runder TSH (Ambinon) per dag gedurende 3 dagen. Een stijging van 100% of meer van de uitgangswaarde wordt als normale reactie beschouwd. Treedt een verhoging van minder dan 2x de uitgangswaarde op dan is de schildklierreserve onvoldoende (W.H. Perloff e.a., 1951, N.G. Schneeberg e.a., 1954, W. Fore en J. Wynn, 1966). Ten slotte werden nog de jodide-excretie in de urine bepaald en de 24-uurs schildklieropname van ^{131}J .

De hierboven opgesomde laboratorium methodieken zullen we nader toelichten mede aan de hand van de literatuurgegevens.

De bepaling van het serum T_4 gehalte gebeurde door middel van een competitieve eiwitbindingsanalyse. De uitvoering geschiedde met behulp van een door Abbott Laboratories Inc. Illinois in de handel gebrachte methodiek (B.E.P. Murphy en L. Jachan, 1965). De uitslag van dit onderzoek vervult een centrale rol omdat hierop de scheiding tussen euthyreotisch- en hypothyreotische patiënten is gebaseerd. De normaal waarden in ons laboratorium liggen tussen 6,8 en 14,4 γ %, gemiddeld 10,6 γ %. Bleek minder dan 6,8 γ % aan T_4 aanwezig dan werd de patient als hypothyreotisch beschouwd.

Men zou ook een verhoging van het TSH gehalte in het serum als criterium voor hypothyreoidie kunnen gebruiken zoals A.J. Hedley e.a. (1971) aanbevelen. Echter D.A. Toft e.a. (1973) en D.W. Slingerland e.a. (1972) vonden na behandeling van hyperthyreotische patiënten met ^{131}J een normaal T_4 gehalte in het serum en een verhoogd TSH gehalte terwijl deze patiënten klinisch en anamnestic eutyreotisch waren.

In de loop van de controleperiode (resp.gemiddeld 15 en 30 mnd) bleken TSH en serum T_4 gehalte niet te veranderen terwijl de patiënten euthyreotisch bleven. Men kan dus tenminste stellen dat voor deze controle periode de TSH verhoging geen indicatie is voor zich ontwikkelende hypothyreoidie. De onzekerheid omtrent de werkelijke betekenis van TSH verhoging bij behandelde hyperthyreoidie patiënten hebben ons de voorkeur doen geven aan de T_4 spiegel als criterium.

Het serum T_3 gehalte werd bepaald met de radioimmunologische techniek volgens het dubbel antilichaam principe (R. Docter e.a., 1972). De normaal waarden variëren tussen 80 en 205 ng%, gemiddeld 140 ng%.

Het TSH gehalte van het serum werd eveneens bepaald met behulp van een radioimmunologische techniek, een dubbelantilichaam methode volgens Odell (W.D. Odell e.a., 1972). Het TSH antilichaam en het menselijk TSH vóór merking met ^{125}J werd verkregen van "The national pituitary agency Endocrinology Study Section and National Institute of Arthritis and Metabolic diseases, Bethesda, Maryland". Standaard menselijk TSH werd verkregen van de Medical Research Council, Mill Hill, Londen. De normaal waarden in ons laboratorium variëren tussen <2,5 en 8,2 mU/ml.

De jodide-excretie in de urine, bepaald met de methode van Benotti en Benotti (J. Benotti en N. Benotti, 1963) is een goede maatstaf voor de jodium inname van de patient.

Zoals in het eerste hoofdstuk vermeld werd leert het werk van Thodleifsson in IJsland, dat een hoge jodiuminname met het voedsel waarschijnlijk beschermt tegen de ontwikkeling van postoperatieve hypothyreoidie.

3. Het histologisch onderzoek van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel op kenmerken van autoimmunitet.

Alvorens in te gaan op de methode die hiervoor door ons gebruikt werd willen wij de belangrijkste literatuurgegevens vermelden die in een direct verband staan met dit aspect van ons onderzoek.

Het verband tussen de histologie van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel en de abnormale functie van de schildklier is al vele jaren onderwerp van onderzoek. Aan het artikel van F.B. Whitesell en B.M. Black (1949) werden een aantal historische gegevens ontleend. Onder andere dat Conradi al een jaar voordat Parry in 1825 de hyperthyreoidie met exophthalmus als een ziekte-eenheid beschreef, een onderscheid maakte tussen struma met chronische ontsteking en de acute ontsteking van de tevoren normale schildklier. Tussen 1825 en 1914 trokken de lymfocyten en het fibreuse weefsel in de hyperplastische schildklier de aandacht van onderzoekers als Kocher, Berry, Lewis en MacCollum. H. Brünger (1923) beschreef 2 gevallen van hyperthyreoidie waarin in het geopereerde weefsel chronische thyreoiditis werd gevonden en waar zich in beide gevallen hypothyreoidie ontwikkelde. Na deze laatst beschreven stap, namelijk de herkenning van het verband tussen een bepaald histologisch beeld en zich postoperatief ontwikkelende hypothyreoidie, kon er pas een nieuwe dimensie aan de interpretatie van het histologisch onderzoek worden toegevoegd met de ontdekking van de antilichamen tegen schildklierbestanddelen in 1956. Vanaf dit moment wordt geprobeerd verband te leggen tussen het histologisch beeld van bij operatie verwijderd schildklierweefsel en het immunologisch onderzoek van het schildklierweefsel van het post-of praeoperatief verkregen bloed van de patient. Het eerder genoemde artikel uit 1949 van F.B. Whitesell en B.M. Black bevat een statistische studie over de klinische betekenis van de verdringing, door fibreus weefsel en/of lymfocyttaire infiltraten, van schildklierepitheel. Het betrof een selectie uit een groep van 600 patienten die tussen 1923 en 1938 in de Mayo kliniek werden behandeld voor M. Graves door middel van subtotale strumectomie. Wanneer er veel verdringing van het schildklierepitheel aanwezig was dan bleek het praeoperatieve basaal metabolisme lager en het voorkomen van atriumfibrilatie minder frequent dan bij de patienten waarbij in het schildklierweefsel later minder verdringing werd gevonden.

Men kan hieruit concluderen dat de parenchymverdringing bij de onbehandelde M. Graves patienten een "normaliserend effect" heeft.

Echter, het vóórkomen van postoperatieve hypothyreoïdie stijgt progressief met de mate van parenchymverdringing.

R. Greene (1953) onderzocht eveneens histologisch het schildklierweefsel van patienten lijdende aan M. Graves. Patienten die werden geopereerd en waarvan het schildklierweefsel lymfadenoïde noduli bevatte, waarin meestal kiemcentra werden gevonden, werden in bijna de helft der gevallen hypothyreoïtisch. De overige patienten waarvan de schildklier in alle gevallen diffuse lymfocytair infiltratie vertoonde, werden dit niet.

R.O.K. Schade e.a. (1960) vonden een statistisch significante relatie tussen lymfocytair infiltratie en het circulerende antilichaam tegen thyreoglobuline bij patienten met M. Graves, toxisch adenoom of multinodulair struma. Dit was niet het geval met complementbindend antilichaam. Hierbij dient te worden aangetekend dat zij onder de noemer lymfocytair brengen, de infiltratie door lymfocyten, plasmacellen en lymfadenoïde verzamelingen. Deze laatste bevatten, zoals Greene schreef, vaak kiemcentra. Zij vonden meer complementbindend antilichaam bij de patienten met M. Graves dan bij de patienten uit de twee andere groepen.

D.R. Weaver e.a. (1960) beschreven het karakter van de focale lymfocytair thyreoïditis: kleine dichte opeenhopen van lymfocyten zonder epitheelaantasting, in de ernstiger vorm ook gepaard gaande met plasmacel infiltratie. Ze komen tot de conclusie dat een focale vorm van thyreoïditis moet worden gezien als een immunologisch antwoord op lokale weefselbeschadiging in de schildklier.

A.W. Hargreaves en A. Garner (1968) deden een onderzoek bij 60 patienten die twee tot zeven jaar tevoren waren geopereerd wegens hyperthyreoïdie. Zij vonden dat geen hypothyreoïdie optreedt indien er geen kiemcentra in het schildklierweefsel aanwezig waren.

Uit deze literatuurgegevens blijkt dat het zoeken van de oorzaak van de postoperatieve hypothyreoïdie in twee richtingen gaat, namelijk in de richting van de cellulaire en in de richting van de humorale immuniteit.

Tot voor enkele jaren werd aangenomen dat bij cellulaire immuunreacties, o.a. gekenmerkt door weefseldestructie door cellulaire invasie, slechts de T lymfocyten een rol spelen; de (gedifferentieerde) B lymfocyten, plasmacellen, zouden alleen een rol spelen in de humorale immuunreacties door produktie van antilichamen. Het experimentele werk van Wick, Graf, Nilsson en Rose dat hierna ter sprake zal komen toont aan dat ook plasmacellen een cellulair type immuunreactie kunnen bewerkstelligen.

G. Wick en J. Graf (1972) onderzochten electronenmicroscopisch de schildklier en de bursa van Fabricius van één tot negen weken oude kippen van de zogenaamde (O)bese (S) train leghorn stam en vergeleken deze met dezelfde organen van normale kippen. De O.S. kippenstam heeft als eigenschap dat de kippen spontaan een erfelijke autoimmuun thyreoiditis ontwikkelen. De schildklier van één week oude kippen van deze stam vertoonde fokale degeneratie van enkele epitheelcellen of hele follikels aanvankelijk zonder duidelijke deelname van lymfoïde cellen. De eerste lymfoïde cellen die de schildklier binnendringen zijn grote polyribosomen bevattende cellen en plasmacellen. Zij werden dicht tegen de epitheelcellen aan gevonden, welke dan tekenen van degeneratie te zien gaven. De plasmacellen waren vaak omgeven door week, amorf materiaal. Invasie tussen schildklier-epitheelcellen (periopolesis), trad behalve door kleine lymfoïde cellen (T lymfocyten) ook op door plasmacellen. De afbraak van de basaalmembraan van de schildklierfollikel en degeneratie en necrose van de epitheelcellen veroorzaakte lekkage van colloïd uit de follikel in het omgevende weefsel. Gezien het feit dat het eindstadium van de infiltratie wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van een excessief aantal grote lymfoïde cellen, plasmacellen, en goed ontwikkelde kiemcentra kan uit dit onderzoek worden geconcludeerd dat bursa-afhankelijke lymfoïde cellen (plasmacellen) de voornaamste rol spelen in de ontwikkeling van deze spontane autoimmuunthyreoiditis.

En voorts dat deze cellen de potentie schijnen te hebben om naast de vorming van humorale antistoffen een cellulair type immuunreactie te kunnen bewerkstelligen, zoals blijkt uit de invasie tussen schildklierepitheelcellen en de destructie daarvan.

A.E. Kalderon e.a. (1973) toonden met electronenmicroscopisch onderzoek bij patienten met chronische lymfocyttaire thyreoiditis (de ziekte van Hashimoto) aan, dat zich op de folliculaire membraan van de schildklier opeenhopingen bevonden van materiaal dat lijkt op de antigeen-antilichamen complexen zoals die bij de immuuncomplex nefropathieën worden aangetroffen.

Deze afzettingen blijken bijna altijd geassocieerd voor te komen met plasmaceilen die dicht tegen de follicelmembraan aanliggen. In gebieden met overwegend lymfocytair infiltraat vond men deze "membraanafzettingen" niet. Met de electronenmicroscopie werden dergelijke afzettingen niet aangetroffen bij patienten met M. Graves. Met de immunofluorescentietechniek werden bij laatstgenoemde patienten echter wel duidelijke aanwijzingen gevonden voor immuun complexafzettingen op de basaal membraan. Dit werd ook gevonden door S.C. Werner e.a. (1972) in een grote groep patienten met M. Graves.

L.A. Nilsson en N.R. Rose (1972) deden evenals Wick en Graf onderzoek bij de O.S. kippenstam. De dieren werden onderworpen aan thymectomie, bursectomie of bursectomie gevolgd door inspuiting met autologe bursacelsuspensie. De invloed van de verschillende proefopstellingen, op de spontane autoimmuun thyreoiditis die deze kippen plegen te ontwikkelen werd bestudeerd. De dieren die een bursectomie hadden ondergaan kregen een minder uitgesproken thyreoiditis en er was minder antilichaam vorming tegen thyreoglobuline. In de dieren die thymectomie hadden ondergaan werd dit niet gevonden. Bursectomie gevolgd door inspuiting van autologe bursacelsuspensie leidde wel tot thyreoiditis echter niet tot thyreoglobuline antilichaam vorming en er werd slechts een gedeeltelijk herstel van het immunoglobuline niveau gevonden.

De resultaten van dit onderzoek suggereren een tweeledige functie van de bursa van Fabricius met betrekking tot de autoimmunitet bij de O.S. kippen, namelijk een humorale en een cellulaire functie respectievelijk verantwoordelijk voor de antilichaamvorming en voor de thyreoïditis.

In de gerefereerde literatuurstukken, allen handelend over de samenhang tussen abnormale schildklierfunctie en de histologie van het schildklierweefsel al of niet gecombineerd met immunologisch onderzoek, zijn een aantal gegevens naar voren gekomen die voor onze opzet van het histologisch onderzoek van belang waren. Daarom werd tijdens het classificeren van de histologische preparaten zoals beschreven in hoofdstuk II op de hieronder beschreven wijze gezocht naar de histologische kenmerken van autoimmunitet. Zo werd in een getal van 0 tot 3 de diffuse en haardvormige lymfocyttaire infiltratie semikwantitatief vastgesteld, en werd gelet op de aanwezigheid van focale thyreoïditis, plasmacellen en kiemcentra. Ter verduidelijking dient het volgende te worden opgemerkt:

- a. diffuse infiltratie wordt verstaan: interstitiële infiltratie op vele plaatsen in het weefsel waarbij het infiltraat onregelmatige uitlopers tussen individuele follikels heeft. De kwantificering was afhankelijk van de grootte van het oppervlak dat geïnfiltreerd was.
- b. haardvormige infiltratie : dit zijn grotere goed omschreven infiltraten tussen de follikels of aan de rand van de noduli. Voor de kwantificering van a. en b. geldt: 0=geen infiltratie, 1=sporadische aanwezigheid van een haardje, 2=regelmatig verspreid door de schildklier worden haardjes gevonden, 3=talrijke haarden.
- c. focale thyreoïditis: het indringen van kleine en middelgrote lymfocytten in het epitheel van de follikels gepaard gaande met tekenen van verval van het schildklierepitheel zoals desquamatie van epitheel in het lumen; tevens gaat het proces in een aantal gevallen gepaard met de vorming van z.g. Askanazy cellen in de aangetaste follikels: grote cellen met veel eosinofiel cytoplasma.

- d. plasmacellen: deze worden als aanwezig aangegeven indien ze regelmatig verspreid voorkomen tussen de lymfoïde cellen; bij het voorkomen van een enkele plasmacel in het preparaat wordt als eindindruk afwezig opgegeven.
- e. kiemcentra: dit zijn haardvormige infiltraten die bestaan uit een centrum van reticulumcellen, lymfoblasten en/of plasmoblasten omgeven door een zoom van kleine lymfocyten.

4. Het onderzoek van het bloed op antilichamen tegen schildklierbestanddelen.

Dit werd uitgevoerd door Dr. T.E.W. Feltkamp van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (Directeur: Prof. Dr. J.J. van Loghem). Hierbij werd gebruik gemaakt van de immunofluorescentietechniek, de Boydentest en de complementbindingsreactie.

Met de door T.E.W. Feltkamp en A.L. van Rossum (1968) gemodificeerde indirecte immunofluorescentietechniek van Coons en Kaplan (1950) werden alle sera onderzocht op antilichamen tegen schildklierbestanddelen. Met de sera waarin met deze techniek antistoffen aantoonbaar waren werden de Boydentest en de complementbindingsreactie uitgevoerd. Door middel van de Boydentest (S.R. Boyden, 1951) kunnen thyreoglobuline antilichamen worden aangetoond, met behulp van de complementbindingsreactie kunnen onder andere antilichamen tegen de microsomaal fraktie van de schildklier cel worden aangetoond.

Uit de onderstaande literatuurgegevens blijkt de relevantie van het onderzoek naar antilichamen in het kader van ons onderzoek.

Na voorbereidend onderzoek van o.a. G.A. Fromm e.a. (1953) en R.W. Luxton en R.T. Cooke (1956) vonden I.M. Roitt e.a. (1956) schildklierantilichamen in het bloed van patiënten lijdende aan de ziekte van Hashimoto (gekenmerkt door vergroting van de schildklier, lymfocyttaire en plasmacellulaire infiltratie van het stroma, ontwikkeling van kiemcentra en degeneratie van schildklierweefsel). Sindsdien is er op het gebied van de immunopathologie van de schildklier veel onderzoek verricht vaak in samenhang met histologische studies.

De histologische overeenkomst tussen de menselijke autoimmuunthyreoiditis en de experimentele laesies die ontstonden wanneer dieren werden geïmmuniseerd met homolog schilddklierextract (N.Rose en E. Witebsky, 1956) leidde aanvankelijk tot de hypothese dat de circulerende antilichamen verantwoordelijk waren voor de orgaanlaesies (D.Doniach en I.M. Roitt, 1957).

In later experimenteel onderzoek (R.J. Pulvertaft e.a., 1959) werd echter aangetoond dat de serologisch gevonden antilichamen niet de directe cytotoxische factor waren. De twee belangrijkste autoantilichamen tegen schilddklierbestanddelen waarnaar ook in ons onderzoek bij de patiënten werd gezocht, zijn het antilichaam gericht tegen thyreoglobuline en dat tegen de microsomale fraktie van de schilddkliercel. Daar bij patiënten lijdende aan de ziekte van Hashimoto het antilichaam-onderzoek in 95-100% der gevallen positief uitvalt (I.M. Roitt en D. Doniach, 1958) richtte, zeker in de beginfase, het merendeel der onderzoekers hun aandacht op deze ziekte. Echter ook bij andere schilddklierziekten zoals M. Graves, het toxisch-en euthyreotisch multinodulair struma komen in veel gevallen antilichamen voor tegen schilddklierbestanddelen. Roitt en Doniach vonden antilichamen bij 64% der lijdens aan M. Graves en bij 33% der patiënten met euthyreotisch multinodulair struma.

R. Hall e.a. (1969) berekenden het gemiddelde percentage van het voorkomen van positieve antilichaambepalingen (complementbindingsreactie en Boydentest) in een aantal grote series patiënten.

Zij vonden de percentages zoals vermeld in tabel 3.

	complementbinding	Boydentest
Hashimoto	92%	90%
M. Graves	40%	57%
Euthyreotisch multinodulair	8%	27%

tabel 3. Gemiddelde percentages positieve antilichaam bepalingen bij drie verschillende schilddklierziektebeelden.

Bovendien vermeldden zij dat antilichamen tegen thyreoglobuline in een titer >1:25 voorkwamen bij 16% der vrouwen en 1,6% der mannen uit de algemene bevolking. Ongeveer 4% der vrouwen en 1% der mannen uit de bevolking hebben hoge titers circulerende antilichamen (> 1:400). Post-mortaal onderzoek bracht aan het licht dat er een correlatie bestaat tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen schildkliercelcytoplasma en de aanwezigheid van antilichamen tegen thyreoglobuline en histologische veranderingen in het schildklierweefsel. Deze veranderingen betroffen dan infiltraten van lymfocyten en Askanazy-celveranderingen van het schildklierepitheel (P.A. Bastenie en A.M. Ermans, 1972). T. Hjort en E.F. Mogensen (1962) onderzochten het bloed van 132 donors van een bloedbank en vonden bij 4% antilichamen tegen schildklierbestanddelen. In tegenstelling tot I.M. Roitt en D. Doniach (1958) konden zij bij de euthyreotisch multinodulaire patienten niet vaker antilichamen aantonen dan bij normalen. De al eerder beschreven correlatie tussen lymfocyttaire infiltratie en circulerende antilichamen wordt eveneens gevonden door W.J. Irvine e.a. (1962). Zij volgden 78 hypothyreoidie patienten waarvan er 33 waren geopereerd, gedurende 3 jaar. Het bleek dat de aanwezigheid van circulerende antilichamen ten tijde van de operatie een praedispositie gaf ten aanzien van het ontwikkelen van postoperatieve hypothyreoidie. W.W. Buchanan e.a. (1962) deden een onderzoek naar de klinische betekenis van de complementbindingsreactie bij hyperthyreoidie en onderzochten daartoe 468 patienten. Er bleek een significante correlatie te bestaan tussen een positieve test en de graad van lymfocyttaire infiltratie, het voorkomen van postoperatieve hypothyreoidie, de grootte van het struma en een familie-anamnese met schildklierziekten. Een andere belangrijke bevinding uit dit onderzoek is dat strumectomie een daling geeft van de hoeveelheid circulerend antilichaam.

5. De controle van de bijschildklierfunctie

Om een indruk te krijgen van de functie van het bijschildklierweefsel werd het calciumgehalte van het serum bepaald. Dit gebeurde met behulp

van fotometrische titratie met EDTA (ethyleen diamine tetra azijnzuur) volgens NEN ontwerp 2408. R.H. Davis e.a. (1961) vonden bij onderzoek van 82 strumectomie patienten dat het gemiddelde calciumgehalte in het serum significant lager was dan in een controle groep. In het algemeen heeft 2-5% der strumectomie patienten een te laag calcium gehalte (J.S.H. Wade, 1960). De normaalwaarden liggen tussen 9,0 en 10,6 mg%. Men kan de capaciteit van de bijschildklieren testen met een dieet dat 180 mg calcium per dag bevat terwijl na 2 dagen, gedurende 3-5 dagen 9 gram natriumphytaat per dag wordt toegevoegd om de resorptie van calcium uit het voedsel te verminderen (J.G.W. Smith e.a., 1960). Bij normalen leidt dit regime niet tot daling van het serum calcium gehalte. In het onderzoek van R.H. Davis e.a., hierboven genoemd bleek 24% der patienten op dit dieet te reageren met een daling van het serum calcium beneden 8,5 mg per 100 ml. Men zou bij deze patienten dan ook kunnen spreken van een relatieve bijschildklierinsufficiëntie. K.H. Jones en P. Fourman (1963) vonden in de door hen op deze wijze geteste groep van 46 strumectomie patienten 28% met een verminderde bijschildklierreserve. R.McG Harden e.a. (1963) bevestigden eveneens de bevindingen van Davis e.a.: zij gaven de 33 aan de schildklier geopereerde patienten uit hun onderzoek een dieet met een hoog fosfaat gehalte. Zes en dertig procent der patienten had een verminderde bijschildklierreserve. Ook in dit onderzoek bleek dat het gemiddelde serum calcium gehalte van de patienten significant lager was dan in de controle groep. N. Rose (1963) kon bovengenoemde bevindingen in haar onderzoek van 100 patienten die een strumectomie hadden ondergaan, niet bevestigen.

L I T E R A T U U R L I J S T

- ANDERSON J.R., K.G. GRAY, D.G. MIDDLETON, J.A. YOUNG
Autoimmunity and thyrotoxicosis.
Brit. Med. J. 2: 1630 (1964)
- BASTENIE P.A., A.M. ERMANS in:
Thyroiditis and thyroid function
Pergamon Press, Oxford (1972)
- BENOTTI J., N. BENOTTI
Protein-bound iodine, total iodine and butanol extractable
iodine by partial automation.
J.Clin.Chem. 9:408 (1963)
- BLACKBURN G., L.E.W. SALMON
Cord movements after thyroidectomy.
Brit. J. Surg. 371 (1959)
- BOYDEN S.V.
The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic
acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.
J.Exp.Med. 93:107 (1951)
- BRÜNGER H.
Mitt. a.d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. 28:213 (1914-1915).
- BUCHANAN W.W., J.S. BECK, J.R. ANDERSON, R.B. GOUDIE, K.G. GRAY,
D.G. MIDDLETON
Family studies in auto-immune thyroiditis and connective tissue
diseases.
Scot.Med.J. 10:70 (1965)
- BUCHANAN W.W., D.A. KOUTRAS, J. CROOKS, W.D. ALEXANDER, W. BRASS,
J.R. ANDERSON, R.B. GOUDIE, K.G. GRAY
The clinical significance of the complement-fixation test in
thyrotoxicosis.
J.Endocr. 24:115 (1962)
- DAVIS R.H., P. FOURMAN, J.W.G. SMITH
Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy.
Lancet 2: 1432 (1961)

DOCTER R., G. HENNEMANN, H. BERNARD

Radioimmunoassay for measurement of T_3 in serum.

Isr. J. Med.Sci. 8; 23 (1972)

DONIACH D., I.M. ROITT

Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications.

J.Clin.Endocr. 17 :1293 (1957)

DONIACH D., I.M. ROITT

Family studies on gastric autoimmunity.

Proc.Roy.Soc. 59 : 691 (1966)

FELTKAMP T.E.W., A.L.van ROSSUM

Antibodies to salivary duct cells, and other antibodies in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases.

Clin.exp.Immunol. 3:1 (1968)

FORE W., J. WYNN

The thyrotropin stimulation test.

Am.J.Med. 40:90 (1963)

FROMM G.A., E.F. LASCANO, G.E. BUR, D. ESCALANTE

Thiroiditis crónica inespecífica; estruma linfoideo (Hashimoto).

Estruma granulomatoso (de Quervain). Estruma fibroso (Riedel).

Rev.Assoc.Med.Argent 67:162 (1953)

GREENE R.

Lymphadenoid change in the thyroid gland and its relation to postoperative hypothyroidism.

Mem.Soc.Endocr. 16 (1953)

GRIENT A.J. van der

Hypertyreoidie, Radioactief jodium, en daarna;

Proefschrift Groningen (1969)

HALL R., J.A. ANDERSON, G.A. SMART in :

Fundamentals of Clinical Endocrinology

Pitman, London (1969)

HARDEN R.McG., M.T. HARRISON, W.D. ALEXANDER

Phosphate excretion and parathyroid function after radioiodine therapy and thyroidectomy.

Clin.Sci. 25:27 (1963)

HARGREAVES A.W., A.GARNER

The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis.

Brit.J.Surg. 55: 543 (1968)

HEDLEY A.J., R. HALL, J. AMOS, W. MICHIE, J. CROOKS

Serum-thyrotropin levels after subtotal thyroidectomy for Graves' disease.

Lancet 1: 455(1971)

HENNEMANN G., J.H. BUSSEMAKER

Thyroid suppression by triiodothyronine before and after treatment for Graves' disease.

Lancet 2: 588 (1969)

HJORT T., E.F. MOGENSEN

Thyroid auto-antibodies. A study on the occurrence of circulating thyroglobulin antibody and complement-fixing thyroid auto-antibody and an evaluation of the importance of these antibodies in the development of post-operative myxedema.

Acta Med.Scand. 171:3 (1962)

IRVINE W.J.

Automated determinations of thyroid and gastric complement-fixing antibody: comparison with the fluorescent antibody and manual complement-fixation methods.

Clin.Exp.Immunol.1:341 (1966)

IRVINE W.J., A.G. MAGGREGOR, A.E. STUART

The prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis.

Lancet 2: 843 (1962)

JONES K.H., P. FOURMAN

Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy.

Lancet 2: 121 (1961)

- KALDERON A.E., H.A. BOGAARS , DIAMOND I.
Ultrastructural alterations of the follicular basement membrane
in Hashimoto's thyroiditis.
Am.J.Med.55: 485 (1973)
- LUXTON R.W., R.T. COOKE
Hashimoto's struma lymphomatosa; diagnostic value and significance
of serum flocculation reactions.
Lancet 2: 105 (1956)
- MURPHY B.E.P., C. JACHAN
The determination of thyroxine by competitive protein-binding
analysis employing an anion-exchange resin and radiothyroxine.
J.Lab.Clin.Med. 66: 161 (1965)
- NILSSON L.A., N.R. ROSE
Restoration of autoimmune thyroiditis in bursectomized irradiated
OS chickens by bursa cells.
Immunology 22:13 (1972)
- ODELL W.D., J.F. WILBER, W.E. PAUL
Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum.
J.Clin.Endocr.Metab.35: 831 (1972)
- PERLOFF W.H., L.M. LEVY, A. DESPOPOULOS
Use of thyrotropic hormone (TSH) in diagnosis of myxedema.
J.Clin.Endocr. 11:1495 (1951)
- PLUMMER H.S.
Administration of thyroid preparations.
J.A.M.A. 83:1333 (1924)
- PULVERTAFT R.J.V., D.DONIACH, I.M. ROITT, R.V. HUDSON
Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells
in tissue culture.
Lancet 2 : 214 (1959)
- ROITT I.M., D. DONIACH
Human auto-immune thyroiditis serological studies.
Lancet 2: 1027 (1958)
- ROITT I.M., D.DONIACH, P.N. CAMPBELL, R.V. HUDSON
Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre);
preliminary communication.
Lancet 2: 820(1956)

ROSE N.

Investigation of post-thyroidectomy patients for hypoparathyroidism.
Lancet 2: 116 (1963)

ROSE N., E.WITEBSKY

Studies on organ-specificity.
J.Immunol.76:408 (1956)

SCHADE R.O.K., S.G. OWEN, G.A. SMART, R. HALL

The relation of thyroid auto-immunity to round-celled infiltration
of the thyroid gland.
J.Clin.Path. 13:449 (1960)

SCHNEEBERG N.G., W.H. PERLOFF, L.M. LEVY

Diagnosis of equivocal hypothyroidism, using thyrotropic hormones (TSH).
J.Clin.Endocr. 14:223 (1954)

SMITH J.W.G., R.H. DAVIS, P.FOURMAN

Calcium deprivation in hypoparathyroidism. A method of diagnosis
using sodium phytate.
Lancet 2:510 (1960)

SLINGERLAND D.W., J.M. HERSHMAN, E.S. DELL, B.A. BURROWS

Thyrotropin and PBI in radioiodine treated hyperthyroid patients.
J.Clin.Endocr.Metab.35 : 912 (1972)

TOFT D.A., E.W. BARNES, W.H. HUNTER, J. SETH, W.J. IRVINE

Raised plasma-thyroid stimulating-hormone levels
in thyrotoxic patients treated with iodine-131.
Lancet 2: 644 (1973).

WADE J.S.H.

The morbidity of subtotal thyroidectomy.
Brit.J.Surg. 48:25 (1960)

WEAVER D.R., S.D. DEODHAR, J.B. HAZARD

A characterization of focal lymphocytic thyroiditis.
Cleveland Clinic Quarterly 33:59 (1960)

WERNER S.C., A.WEGELIUS, J.A. FIERER, K.C. HSU

Immunoglobulins (E,M,G) and complement in the connective tissues
of the thyroid in Graves' disease.
New Engl.J.Med.287:421 (1972)

WHITESELL F.B., B.M. BLACK

A statistical study of the clinical significance of lymphocytic and fibrocytic replacements in the hyperplastic thyroid gland.
J.Clin.Endocr. 9:1202 (1949)

WICK G. J., M.GRAF

Electron microscopic studies in chickens of the Obese Strain with spontaneous hereditary autoimmune thyroiditis.
Lab.Inv. 27:400 (1972)

WILLIAMS M.J., G.B. SCOTT, J.S. BECK, D.W.BLAIR

Antigastric antibodies in hyperthyroidism: their relationship to impaired acid secretion.
Brit.Med.J. 1 : 388 (1966)

H o o f d s t u k I V

RESULTATEN EIGEN ONDERZOEK

I. K L I N I S C H O N D E R Z O E K

Anamnese der patienten

Alle 114 patienten die betrokken waren bij dit onderzoek beantwoordden dezelfde vragen zoals besproken in hoofdstuk III. Deze vragen kunnen verdeeld worden in twee soorten. Ten eerste de min of meer algemene vragen betrekking hebbend op de postoperatieve periode plus een vraag over vroegere ziekten en een gerichte familie anamnese. Na afloop van de beantwoording van deze vragen werd een eerste klinische indruk genoteerd, te weten euthyreotisch of hypothyreotisch.

Ten tweede vragen die er op gericht zijn om een beeld te krijgen van de huidige schildklierfunctie van de patient (zie formulier afgedrukt op bladzijde 37).

Nadat alle patienten waren onderzocht werd aan de hand van de beantwoording van de formulier vragen en de notities van de bevindingen vermeld op dit formulier, opnieuw een beoordeling van de patient genoteerd. Veelal vond deze beoordeling pas vele maanden na het onderzoek plaats.

*Bij de statistische bewerkingen werd gebruik gemaakt van de tweezijdige Students t toets, de χ^2 toets of de Wilcoxon toets.

M. GRAVES

TOXISCH MULTINODULAIR

EUTHYREOTISCH MULTINODULAIR

	$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$		$T_4 < 6,8 \gamma\%$		$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$		$T_4 < 6,8 \gamma\%$		$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$		$T_4 < 6,8 \gamma\%$	
	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	aantal	gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD
splitting op bioch. criterium	23	9,4 \pm 1,9	15	5,0 \pm 1,5	13	10,1 \pm 2,0	6	5,6 \pm 1,4	57	10,0 \pm 1,5	0	
	<u>K L I N I S C H E I N D R U K</u>											
euthyre- otisch	23	9,4 \pm 1,9	10	5,7 \pm 0,8	13	10,1 \pm 2,0	5	6,1 \pm 0,4	57	10,0 \pm 1,5		
hypothy- reotisch	0		5	3,7 \pm 1,7	0		1	2,8	0			
	<u>I N D R U K N A B E S T U D E R I N G V A N D E V R A G E N L I J S T</u>											
euthyre- otisch	19	9,0 \pm 1,8	8	5,7 \pm 0,9	11	9,9 \pm 2,0	4	6,1 \pm 0,4	52	10,3 \pm 1,5		
hypothy- reotisch	1	12,3	6	4,0 \pm 1,7	0		1	2,8	0			
dubieus hypothy- reotisch	3	10,4 \pm 2,3	1	5,3	2	10,4 en 12,8	1	6,3	5	8,9 \pm 1,3		

tabel 4. Vergelijking van de klinische indruk met de indruk verkregen na bestudering van de vragenlijst.

Beoordeling van de patienten en vergelijking daarvan met het biochemische criterium hypo-euthyreoidie.

De resultaten van beoordeling en vergelijking zijn samengevat in tabel 4, gesplitst in de drie groepen door ons onderzochte patienten die werden geopereerd wegens M. Graves, toxisch multinodulair struma of euthyreotisch multinodulair struma.

Op de frequentie van het voorkomen van hypothyreoidie in de drie groepen op grond van het T_4 gehalte van het serum zal later worden ingegaan.

Beoordeling naar klinische indruk

Opvallend is dat er in geen der drie groepen euthyreotisch gebleven patienten een verkeerde beoordeling voorkomt. Beoordelen we echter de twee groepen (biochemisch) hypothyreotische patienten 15 respectievelijk 6 in getal, dan vinden we het volgende: 10 van de 15 patienten hypothyreotisch geworden na operatie voor M.Graves werden als euthyreotisch beoordeeld: het gemiddeld T_4 gehalte bedroeg 5,7 $\gamma\%$ (SD 0,8). Slechts 5 van de 15 patienten werden als hypothyreotisch beoordeeld, met als gemiddeld T_4 gehalte 3,7 $\gamma\%$ (SD 1,7). De groepen van 10 en 5 patienten vertonen op basis van het T_4 gehalte een significant verschil ($p < 0,01$). In de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma vinden we voor wat betreft de beoordeling van de 6 hypothyreotische patienten hetzelfde beeld. Van 5 van de 6 werd als klinische indruk genoteerd: euthyreotisch. De gemiddelde waarde van het T_4 bedroeg 6,1 $\gamma\%$ (SD 0,4). De enige patient die een hypothyreotische indruk maakte had een T_4 van 2,8 $\gamma\%$. Concluderend kan men zeggen dat het afgaan op de klinische indruk niet leidt tot grove fouten echter wel tot het missen van de meeste, beginnende, althans (biochemisch) lichte hypothyreoidieën.

Beoordeling na bestudering van de vragenlijst en "enkele bevindingen"

(Zie formulier bladzijde 37). Aan de hand van deze vragenlijst werd een

indeling gemaakt in drie groepen: euthyreotisch, hypothyreotisch en dubieus. In de groep geopereerde M. Graves patiënten werd van de euthyreotisch gebleven patiënten er één hypothyreotisch beoordeeld (T_4 12,3 $\gamma\%$) en werden drie patiënten dubieus bevonden (T_4 resp. 8,4, 9,9, 12,4 $\gamma\%$). Van de 15 hypothyreotische patiënten worden 8 patiënten euthyreotisch beoordeeld (gemiddeld T_4 5,7 $\gamma\%$, SD 0,9) en 6 hypothyreotisch (gemiddeld T_4 4,0 $\gamma\%$, SD 1,7). Dit is een significant verschil ($p < 0,05$). Een patient als dubieus beoordeeld had een T_4 van 5,3 $\gamma\%$.

Twee van de 13 euthyreotisch gebleven patiënten uit de groep geopereerden wegens een toxisch multinodulair struma vielen nu in de categorie dubieus (T_4 10,4 en 12,8 $\gamma\%$).

De 6 hypothyreotisch geworden patiënten werden als volgt beoordeeld: 4 euthyreotisch (T_4 6,0, 6,7, 5,8, 5,9 $\gamma\%$), 1 hypothyreotisch (T_4 2,8 $\gamma\%$), 1 dubieus (T_4 6,3 $\gamma\%$).

Concluderend: de wijze van benadering via het vragenformulier brengt geen verbetering ten aanzien van de diagnostiek in vergelijking met het afgaan op de klinische indruk.

In de groep van 57 patiënten die werd geopereerd wegens een euthyreotisch struma, bevonden zich geen hypothyreotische patiënten. Alle 57 werden klinisch euthyreotisch bevonden en 52 van deze patiënten werden op grond van het vragenformulier ook beoordeeld als euthyreotisch. Echter: 5 van deze patiënten waarvan de klinische indruk luidde euthyreotisch, werden aan de hand van de vragenlijst als dubieus beoordeeld.

Uit de algemene vragen die we de patiënten stelden, zoals besproken in hoofdstuk III, bleek dat geen van de patiënten betrokken in dit onderzoek geneesmiddelen gebruikte waarvan bekend was dat ze de schildklierfunctie of het schildklierhormoongehalte in het bloed kunnen beïnvloeden. Wel gebruikte in de "M.Graves groep" 3 patiënten orale anticonceptiva (T_4 10,6, 9,9, 7,2 $\gamma\%$), in de groep "toxisch-multinodulair" geen enkele, en in de groep "euthyreotisch multinodulair" één patient (T_4 12,4 $\gamma\%$).

Praeoperatief waren uit de "M.Graves groep" 32 patienten, uit het totaal van 38 patienten, door een internist onderzocht. Van de tweede groep (toxisch multinodulair) waren 12 van de 29 patienten voor de operatie door een internist onderzocht. Van de groep patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma werden slechts 15 van de 57 patienten praeoperatief door een internist onderzocht.

In de eerst genoemde groep kwamen geen heroperaties voor.

Drie patienten uit de tweede groep waren 2 maal geopereerd, waarvan er nu één hypothyreotisch is.

In de derde groep was één patiente die tweemaal werd geopereerd en waren 2 patienten die driemaal werden geopereerd.

De vragen over de duur van de klachten ende voornaamste praeoperatieve klachten bleken betrouwbaarder uit de oude statussen te kunnen worden betrokken dan na zoveel jaren uit het geheugen van de patient. De over deze vragen verkregen gegevens werden mede gebruikt ter vaststelling van de "status-diagnose" zoals beschreven in hoofdstuk II. Een verdere bewerking ervan is voor het nastreven van de doelstellingen van dit onderzoek niet zinvol.

In het kader van de beantwoording van de vraag over vroegere ziekten kwamen geen antwoorden voor die relevant zijn voor ons onderzoek. Bij de beantwoording van de vraag naar bijkomstige postoperatieve ziekten bleken drie patienten uit de groep "M.Graves" en 1 patient uit de groep "euthyreotisch multinodulair", postoperatieve tetanie gehad te hebben. Van deze patienten wordt één patient uit de eerste en één patient uit de laatste groep nog steeds behandeld voor hypoparathyreoidie. We komen op deze patienten nog terug bij de bespreking van het bloedcalciumgehalte.

Resultaten van de "gerichte" familie-anamnese

Om redenen uiteengezet in hoofdstuk III hebben we de patienten gevraagd naar het voorkomen in de familie van 1. schildklierziekten, 2. pernicieuse anaemie, 3. myastenie, 4. M. Addison (idiopathische bijnierschorsinsufficiëntie).

1. Voorkomen van schildklierziekten in de familie van de patienten.

In de groep geopereerde M. Graves patienten bleken 18 van de 38 patienten (47%) een of meerdere familieleden te hebben die eveneens aan een schildklierziekte leden.

In de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma, totaal 19 patienten, hadden 9 patienten (47%) een of meer familieleden waarvan bekend was dat ze een schildklierziekte hadden. Een en twintig patienten, dit is 37% uit de groep van 57 patienten die geopereerd werden wegens een euthyreotisch multinodulair struma hadden een of meer familieleden met een schildklierziekte.

2.3. en 4. Voorkomen van pernicieuse anaemie, myasthenie en M.Addison in de familie van de patienten

Een patiente (uit de groep M. Graves patienten) vertelde dat haar moeder van 79 jaar leverinjecties krijgt. Van een patiente (uit de "euthyreotisch multinodulaire" groep) was een zoontje op de leeftijd van $\frac{1}{2}$ jaar aan een spierziekte overleden.

De resultaten van het stembandonderzoek

Alle patienten werden aan een stembandonderzoek onderworpen. In de groep geopereerde M. Graves patienten bleken van 33 van de 38 patienten de stembanden normaal te functioneren. Vijf patienten hebben een eenzijdige recurrens paralyse, 2 rechtszijdig, 3 linkszijdig. Het gewicht van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel bedroeg resp. 28, 32, 62, 68 en 55 gram; het gemiddelde gewicht van van het verwijderde schildklierweefsel in de gehele groep bedroeg 87 ± 71 gram.

Van de groep van 19 patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma hadden twee patienten een rechtszijdige recurrens paralyse. Bij de eerste patient werd 22 gram, bij de tweede patient 105 gram schildklierweefsel verwijderd; het gemiddelde gewicht in de gehele groep: 112 ± 59 gram.

Het onderzoek van de stembanden van de 57 patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma bracht viermaal een recurrens

paralyse aan het licht, 3 rechtszijdig, 1 linkszijdig. Het gewicht van het bij operatie verwijderde schildklierweefsel bedroeg 150, 170 en 255 gram, en was bij 1 patient niet bekend; het gemiddelde gewicht in de gehele groep bedroeg hier 146 ± 115 gram.

De Hertelwaarden

Zoals in hoofdstuk III al besproken werd, worden, gemeten met de exophthalmometer van Krahn, bij de normale bevolking voor de protrusio bulbus oculi waarden gevonden die gemiddeld 16,1 mm ($\pm 2,4$ mm) zijn.

Het blijkt dat patienten geopereerd wegens een multinodulair struma niet van de normale bevolking verschillen in dit opzicht.

De meting op de 114 ogen van de 57 patienten van de euthyreotisch multinodulaire groep bedroeg gemiddeld $15,9 \pm 2,1$ mm, bij de 38 ogen van de 19 patienten van de toxisch multinodulaire groep gemiddeld $15,6 \pm 2,1$ mm. Beide groepen zijn in dit opzicht dus gelijk. Echter bij de 38 patienten uit de M. Graves groep werd een gemiddelde waarde van $18,1 \pm 2,9$ mm gevonden. Het verschil met de patienten uit de multinodulaire groepen is statistisch significant ($p < 0,001$).

Praeoperatieve hertelwaarden waren niet bekend.

II. LABORATORIUM ONDERZOEK

1. Parameters van de schildklierfunctie

De frequentie van het voorkomen van hypothyreoïdie in de drie groepen patienten.

	M. GRAVES		TOX. MULT. STRUMA		EUTHYR. MULT. STRUMA	
	$T_4 < 6,8\gamma\%$	$T_4 \geq 6,8\gamma\%$	$T_4 < 6,8\gamma\%$	$T_4 \geq 6,8\gamma\%$	$T_4 < 6,8\gamma\%$	$T_4 \geq 6,8\gamma\%$
aantal patienten	15	23	6	13	0	57
gem. T_4 in $\gamma\%$ \pm SD	5,0 \pm 1,5	9,4 \pm 1,9	5,6 \pm 1,4	10,1 \pm 2,0		10,2 \pm 1,5
gem.leeftijd \pm SD	50,9 \pm 10,8	53,3 \pm 15,5	60,2 \pm 13,0	59,3 \pm 15,9		58,3 \pm 11,3
gem.periode in jaren na strum- ectomie \pm SD	13,3 \pm 4,7	10,9 \pm 4,6	16,7 \pm 2,4	13,7 \pm 5,2		15,2 \pm 3,7

tabel 5. Overzicht van de frequentie van de hypothyreoïdie.

In tabel 5 zijn de gegevens vermeld over het voorkomen van hypothyreoïdie bij de verschillende groepen patienten waarin zoals eerder beschreven de verdeling werd gemaakt op grond van het serum T_4 gehalte.

In de groep geopereerde M. Graves patienten is na een gemiddelde postoperatieve periode van 13,2 jaar (\pm 4,7 jaar) 39% hypothyreotisch geworden. De overige patienten waren gemiddeld 10,9 jaar (\pm 4,6 jaar) tevoren geopereerd.

Dit verschil in postoperatieve periode is statistisch significant ($p=0,05$). Mogelijk doordat de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma kleiner is vinden we dat laatst genoemde verschil hier niet. Bijna 32% van de patienten is hypothyreotisch geworden na gemiddeld 16,7 jaar \pm 2,4 jaar. De euthyreotisch gebleven patienten waren gemiddeld 13,7 jaar tevoren geopereerd (\pm 5,2 jaar).

In de eerstgenoemde groep noch in de tweede groep bestaat er een statistisch significant verschil in de gemiddelde leeftijden, tussen de hypo- en euthyreotische patienten. Geen der patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma kon volgens ons criterium als hypothyreotisch aangemerkt worden.

De TSH stimulatietest

In de groep "M. Graves patienten" bevond zich één patiente met een T_4 van 7,2 $\gamma\%$ waarbij de schildklierrest normaal te stimuleren was.

Van een andere patiënte met dezelfde T_4 waarde was de schildklierrest niet meer voldoende te stimuleren. Dit bleek eveneens het geval bij een patiënte met een T_4 van 6,8 $\gamma\%$.

Van de patiënten van de groep "toxisch multinodulair" deden we de test bij 2 patiënten. Van de eerste met een serum T_4 van 7,4 $\gamma\%$ bleek de schildklierrest nog normaal stimuleerbaar, van de tweede patiënte (T_4 6,7 $\gamma\%$) niet meer. Bij de groep "euthyreotisch multinodulair" werd bij een patiënt met het laagste T_4 gehalte van de serie (T_4 7,5 $\gamma\%$) eveneens een onvoldoende stimuleerbare schildklierrest aangetoond.

T_4 en T_3 , TSH en opname van ^{131}J bij geopereerde M. Graves patiënten

M. G R A V E S

	$T_4 < 6,8 \gamma\%$	$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$
aantal patiënten	15	23
gem. $T_4 \gamma\% \pm \text{SD}$	5,0 \pm 1,5	9,4 \pm 1,9
gem. $T_3 \text{ng}\% \pm \text{SD}$	125 \pm 49	176 \pm 62
gem. TSH $\mu\text{U/ml} \pm \text{SD}$	42,5 \pm 44,7	8,9 \pm 9,9
opname $^{131}\text{J}/\text{dosis} \pm \text{SD}$	33,3 \pm 20,5	23,3 \pm 5,1

tabel 6. De parameters van de schildklierfunctie van geopereerde M. Graves patiënten.

Uit de gegevens vermeld in tabel 6 blijkt dat de patiënten uit de hypothyreotische groep gemiddeld een lager serum T_3 gehalte hebben. Dit verschil met de euthyreotische groep is statistisch significant ($p < 0,025$).

Ook vonden we een statistisch significant verschil tussen de TSH waarden in de twee groepen patiënten ($p < 0,005$). De gemiddelde 24-uurs schildklieropname van ^{131}J was in beide groepen niet statistisch significant verschillend.

T_4 en T_3 , TSH en opname van ^{131}J door de schildklier bij patiënten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma

TOXISCH MULTINODULAIR

	$T_4 < 6,8 \text{ } \gamma\%$	$T_4 > 6,8 \text{ } \gamma\%$
aantal patiënten	6	13
Gem. $T_4 \text{ } \gamma\% \pm \text{SD}$	$5,6 \pm 1,4$	$10,1 \pm 2,0$
Gem. $T_3 \text{ ng}\% \pm \text{SD}$	124 ± 74	210 ± 50
Gem. TSH $\mu\text{U/ml} \pm \text{SD}$	$8,7 \pm 9,0$	$8,0 \pm 3,6$
Opname $^{131}\text{J}/\text{dosis} \pm \text{SD}$	$27,3 \pm 15,6$	$32,0 \pm 12,8$

tabel 7. De parameters van de schildklierfunctie van patiënten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma.

In tabel 7 vinden we dat ook hier de gemiddelde T_3 waarde van de hypothyreotische patiënten lager is dan die der euthyreotisch gebleven patiënten, het verschil is statistisch significant ($p < 0,025$). De gemiddelde TSH waarde van de hypothyreotische patiënten ligt weliswaar wat hoger dan die der euthyreotische patiënten doch er is geen sprake van een statistisch significant verschil. De gemiddelde 24 uurs opname van ^{131}J in de schildklier is in beide groepen eveneens niet statistisch significant verschillend.

Vergelijking van de groep M. Graves patiënten met de patiënten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma ten aanzien van T_3 , TSH en ^{131}J opname door de schildklier.

De vergelijking maakt duidelijk dat er vanuit chemisch oogpunt geen verschil bestaat tussen de hypothyreotische patiënten uit beide groepen en de euthyreotische patiënten uit beide groepen. In concreto: er is geen statistisch significant verschil tussen de T_3 waarden van de twee groepen hypothyreotische patiënten en eveneens niet tussen de T_3 waarden van de twee euthyreotische groepen patiënten. Ditzelfde geldt voor de TSH waarden in de genoemde groepen. Ondanks het grote verschil in gemiddelde waarde van de TSH in beide groepen hypothyreotische patiënten is dit niet statistisch significant. Evenmin is dit het geval bij vergelijking van de TSH waarden van de twee euthyreotische groepen patiënten. Het blijkt bovendien dat de opname van ^{131}J door de schildklier eveneens niet verschillend is in de genoemde groepen.

T_4 , T_3 en TSH en de opname van ^{131}J door de schildklier bij patiënten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

In tegenstelling tot beide voorgaande tabellen is in tabel 8 in plaats van op grond van het T_4 gehalte een verdeling gemaakt op grond van het serum TSH gehalte. Daar de normaalwaarden van TSH in ons laboratorium gaan tot $8,2 \mu\text{U/ml}$ is deze waarde aangenomen om de patiënten in twee groepen te splitsen, dus $\leq 8,2$ en $> 8,2 \mu\text{U/ml}$.

	totale groep	TSH $\leq 8,2$ $\mu\text{U/ml}$	TSH $> 8,2$ $\mu\text{U/ml}$
aantal patienten	57	38	19
gem. T_4 $\gamma\%$ \pm SD	10,2 \pm 1,5	10,3 \pm 1,5	10,1 \pm 1,4
gem. T_3 ng% \pm SD	198 \pm 50	194 \pm 55	206 \pm 37
gem. TSH $\mu\text{U/ml}$ \pm SD	7,5 \pm 3,6	5,3 \pm 1,5	11,7 \pm 2,8
opname ^{131}J %dosis \pm SD	30,0 \pm 9,5	30,9 \pm 11,9	28,8 \pm 6,6

tabel 8. De parameters van de schildklierfunctie van patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

Bovenstaande gegevens laten duidelijk zien dat er noch ten aanzien van de T_4 waarden noch ten aanzien van de T_3 waarden verschil is tussen de groep met een normaal TSH gehalte in het serum en de groep met een verhoogd TSH gehalte.

De 24 uurs opname van ^{131}J door de schildklier is in beide groepen eveneens niet statistisch significant verschillend.

2. Histologie

De relatie tussen het histologisch beeld en het ontstaan van hypothyreoïdie

Zoals uit het voorafgaande is gebleken komen voor deze bespreking slechts 2 van de 3 groepen patienten in aanmerking door het ontbreken van hypothyreoïdie in de groep die geopereerd werd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

A. Geopereerde M. Graves patienten

In hoofdstuk III werd beschreven dat de mate van haardvormige en diffuse lymfocyttaire infiltratie bij bestudering van de histologische preparaten, destijds gemaakt van het verwijderde schildklierweefsel, werd gekwantificeerd. Dit werd in een getal van 0-3 uitgedrukt. Bij optellen van beide gegevens kan men dus maximaal het getal 6 vinden.

Vergelijken we de groep patienten met een $T_4 < 6,8 \gamma\%$ met de groep die een $T_4 \geq 6,8\%$ heeft dan vinden we noch ten aanzien van de mate van haardvormige lymfocyttaire infiltratie noch ten aanzien van de diffuse lymfocyttaire infiltratie een statistisch significant verschil. Dit geldt eveneens wanneer men de gegevens van de twee soorten infiltraties optelt en vervolgens weer beide groepen vergelijkt (gemiddelde score van de eerste groep $2,86 \pm 1,55$, van de tweede groep $2,38 \pm 1,66$).

De relatie tussen het ontstaan van hypothyreoidie en aanwezigheid van plasmacellen en kiemcentra in het histologisch preparaat

De gegevens over de aan-of afwezigheid van de plasmacellen zijn samengebracht in tabel 9.

	plasmacellen		totaal
	aanwezig bij	afwezig bij	
$T_4 < 6,8 \gamma \%$	10 pat.	5 pat.	15 pat.
$T_4 \geq 6,8 \gamma \%$	5 pat.	15 pat.	20 pat.
Totaal	15 pat.	20 pat.	35 pat.

tabel 9. Het voorkomen van plasmacellen.

Statistische berekening leert dat er een significant verschil is in de aan-of afwezigheid van plasmacellen. Bij de patienten die later hypothyreotisch worden kwamen vaker plasmacellen in het verwijderde schildklierweefsel voor dan bij de patienten die euthyreotisch zijn gebleven ($p < 0,05$).

Voor de aan-of afwezigheid van kiemcentra kan dezelfde tabel worden gemaakt. Het blijkt dat toevalligerwijs de aantallen patienten in de vier centrale vakjes gelijk zijn aan die van de tabel betreffende de plasmacellen hoewel het niet steeds dezelfde patienten betreft. Dit betekent dat er in het histologisch preparaat van het destijds bij operatie verwijderde schildklierweefsel van de later hypothyreotisch geworden patienten vaker kiemcentra voorkomen dan in de preparaten van de schildklier van de euthyreotisch gebleven patienten. Uiteraard dus met hetzelfde statistisch significante verschil ($p < 0,05$).

Het voorkomen van focale thyreoiditis

De gegevens over het vóórkomen van focale thyreoiditis zijn in tabel 10 vermeld.

	focale thyreoiditis		
	aanwezig bij	afwezig bij	totaal
$T_4 < 6,8 \gamma\%$	11 pat.	4 pat.	15 pat.
$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$	10 pat.	10 pat.	20 pat.
Totaal	21 pat.	14 pat.	35 pat.

tabel 10. Het vóórkomen van focale thyreoiditis.

Er blijkt geen statistisch significant verschil te bestaan tussen de hypothyreotische en euthyreotische patienten.

B. Patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma

Evenals bij de geopereerde M. Graves patienten wordt geen significant verschil gevonden voor wat betreft de lymfocyttaire infiltratie (haardvormig en diffuus) in de eu- en hypothyreotische patienten. Ook het bijeenvoegen van de gegevens over haardvormige en diffuse lymfocyttaire infiltratie brengt hierin geen verschil.

Het vóórkomen van plasmacellen en kiemcentra

In deze groep patienten werden in één schildklierpreparaat plasmacellen aangetroffen. De betreffende patient heeft momenteel een T_4 gehalte van 9,4 γ %.

In het schildklierweefsel van 5 patienten werden kiemcentra gevonden; van deze 5 patienten waren er 3 euthyreotisch.

Vergelijken we euthyreotische en hypothyreotische patienten dan is geen statistisch significant verschil in het voorkomen van plasmacellen en kiemcentra aantoonbaar.

Het vóórkomen van focale thyreoiditis

Er bleek maar één patient in deze groep aanwezig waarbij in het histologisch preparaat focale thyreoiditis werd aangetroffen (T_4 9,4 γ %).

C. Histologische gegevens betreffende de patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

Ook hier hebben we de gegevens verzameld over de lymfocyttaire infiltratie (diffuus en haardvormig), de plasmacel infiltratie en vóórkomen van kiemcentra en focale thyreoiditis.

Vanzelfsprekend is een vergelijking, zoals in de twee andere patientengroepen werd toegepast op grond van het T_4 < of \geq 6,8 γ % hier niet mogelijk. Maken we een verdeling in twee groepen patienten op grond van een verhoogde resp. normale TSH waarde zoals we al eerder deden, zie bladzijde 65, dan vinden we het volgende:

- a) Er zijn 19 patiënten met een verhoogd TSH, 38 met een normaal TSH gehalte
- b) Er is geen statistisch significant verschil tussen deze 2 groepen ten aanzien van de haardvormige-en diffuse lymfocyttaire infiltratie. Dit is evenmin het geval na optellen van de beide reeksen getallen.
- c) De aanwezigheid van plasmacellen, kiemcentra en focale thyreoiditis bleek eveneens niet gerelateerd te zijn aan de hoogte van de TSH spiegel.

Vergelijking van de histologie bij de verschillende groepen patiënten

a. Toxisch- en euthyreotisch multinodulair struma

Uit de statistische berekening blijkt dat er ten aanzien van lymfocyttaire infiltratie, de aanwezigheid van plasmacellen, van kiemcentra en van focale thyreoiditis geen statistisch significant verschil kan worden aangetoond.

b. M. Graves en multinodulair struma (euthyreotisch en toxisch)

Nu blijken wel duidelijk verschillen aanwijsbaar. Vergelijkt men de lymfocyttaire infiltratie van de geopereerde M. Graves patiënten met die van beide andere groepen dan is het verschil statistisch zeer significant ($p < 0,001$). Eveneens wordt een statistisch significant verschil gevonden bij het op dezelfde wijze vergelijken van de aanwezigheid van plasmacellen ($p < 0,01$) en van het voorkomen van focale thyreoiditis ($p < 0,001$).

De geopereerde M. Graves patiënten hebben vaker plasmacellen en focale thyreoiditis in het schildklierweefsel dat verwijderd werd. Een zelfde verschil kon niet worden aangetoond ten aanzien van de aanwezigheid van kiemcentra.

3. Schildklierantilichamen

De relatie tussen het ontstaan van hypothyreoidie en de aanwezigheid van antilichamen tegen schildklierbestanddelen.

Van de patienten werd het bloed onderzocht op de aanwezigheid van antilichamen tegen thyreoglobuline door middel van de immunofluorescentietechniek en de Boydentest, en op de aanwezigheid van antilichamen tegen schildkliercelcytoplasma door middel van de immunofluorescentietechniek en de complementsbindingsreactie. Achtereenvolgens zullen we de aanwezigheid van genoemde antilichamen in de drie groepen geopereerde patienten bespreken.

a) Geopereerde M. Graves patienten

De resultaten van het immunofluorescentie onderzoek naar antistoffen tegen thyreoglobuline staan vermeld in tabel JJ.

	antistoffen tegen colloid (immunofluorescentie)		totaal
	positief	negatief	
$T_4 < 6,8 \text{ } \gamma\%$	5	10	15
$T_4 \geq 6,8 \text{ } \gamma\%$	1	22	23
Totaal	6	32	38

tabel JJ. Antistoffen tegen colloid (immunofluorescentie)

Uit deze gegevens kan worden berekend dat er geen statistisch significant verschil is tussen de groep met een verlaagd T_4 gehalte in het serum en de groep met een normaal T_4 gehalte.

Met de Boydentest wordt het voorkomen van circulerend antilichaam tegen thyreoglobuline aangetoond. Een titer van 1:320 of hoger wordt als positief aangemerkt. Geen der patienten had een titer van 1:320 of hoger. Een titer lager dan 1:320 wordt als dubieus aangemerkt. In tabel 12 werden op dezelfde wijze als hierboven de resultaten van deze dubieus positieve Boyden tests in beeld gebracht.

dubieus positieve Boydentest			
	positief	negatief	totaal
$T_4 < 6,8 \text{ } \gamma\%$	3	12	15
$T_4 \geq 6,8 \text{ } \gamma\%$	1	22	23
totaal	4	34	38

tabel 12. De Boydentest.

Ook nu weer is er geen statistisch significant verschil tussen de groep patiënten met een verlaagd T_4 gehalte en de groep met een normaal T_4 gehalte in het serum.

Anders wordt het wanneer we de resultaten beschouwen van het immunofluorescentie onderzoek naar antistoffen tegen schildklierocytoplasma, zoals hieronder in tabel 13 in beeld gebracht.

antistoffen tegen cytoplasma (immunofluorescentie)			
	positief	negatief	totaal
$T_4 < 6,8 \text{ } \gamma\%$	7	8	15
$T_4 \geq 6,8 \text{ } \gamma\%$	1	22	23
totaal	8	30	38

tabel 13. Antistoffen tegen cytoplasma
(immunofluorescentie)

De groep patienten met een verlaagd T_4 gehalte in het serum vertoont statistisch significant vaker antistoffen tegen het schildklier-cytoplasma ($p < 0,01$) dan de groep patienten met een normaal T_4 gehalte in het serum.

De complementbindingsreactie, waarmee eveneens antistoffen tegen schildklier-cytoplasma kunnen worden aangetoond, wordt bij een titer van 1:4 of hoger als positief beschouwd. De resultaten zijn weergegeven in tabel 14.

	complementbindingsreactie		
	positief	negatief	totaal
$T_4 < 6,8 \gamma\%$	7	8	15
$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$	1	22	23
Totaal	8	30	38

tabel 14. Complementbindingsreactie

Evenals bij het immunofluorescentie onderzoek is het verschil tussen de hypo- en euthyreotische patienten significant ($p < 0,01$).

b) Patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma

Drie patienten vertoonden bij het immunofluorescentie onderzoek een positieve reactie op antilichamen tegen thyreoglobuline: bij 2 was de Boyden test negatief, bij één dubieus (titer 1:40).

De T_4 waarden in het serum van deze drie patienten bedroegen resp. 9,4, 7,4, en 2,8 $\gamma\%$. De laatste patient was bovendien de enige patient uit de gehele groep die bij het immunofluorescentie onderzoek tevens antilichamen tegen schildklier-cytoplasma liet zien en een positieve complementbindingsreactie had (titer 1:16).

c) Patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma

Van die grote groep patienten vertoonden twee patienten bij het immunofluorescentie onderzoek antilichamen tegen thyreoglobuline, in beide gevallen was de Boyden test negatief. Een van de twee had bij het immunofluorescentie onderzoek positief gereageerd (als enige) op schildkliercytoplasma antilichamen; de complementbindingsreactie was negatief. Deze laatste patient had noch lymfocyttaire infiltratie, noch plasmacellen of kiemcentra in het histologisch preparaat van de schildklier.

Onderlinge vergelijking van de drie verschillende patienten groepen ten aanzien van het vóórkomen van antilichamen.

Antilichamen tegen colloid (immunofluorescentie en Boyden test) en tegen schildkliercelcytoplasma (immunofluorescentie en complementbindingsreactie) blijken niet in verschillende mate voor te komen wanneer we de patienten geopereerd wegens toxisch- en euthyreotisch multinodulair struma met elkaar vergelijken. Dit is eveneens niet het geval wanneer we de geopereerde M. Graves patienten en de totale groep geopereerde multinodulaire patienten vergelijken voor zover het antilichamen tegen thyreoglobuline betreft. Echter antistoffen tegen schildkliercelcytoplasma komen bij de groep M. Graves patienten aanzienlijk vaker voor ($p < 0,001$). Dit geldt zowel voor het immunofluorescentie onderzoek als voor de complementbindingsreactie.

4. Jodide-excretie en de relatie met T_4 of TSH

	M. Graves		Toxisch multinod.		Euthyr. multinod.	
aantal	32		14		44	
gem. jodide excretie $\mu\text{g/g}$ kreat $\pm\text{SD}$	96,0 \pm 51,7		92,5 \pm 70,0		117,2 \pm 63,7	
	$T_4 < 6,8 \gamma\%$	$T_4 \geq 6,8 \gamma\%$	$T_4 < 6,8 \gamma\%$	$T_4 \geq 6,8 \%$	TSH $\leq 8,2 \mu\text{U/ml}$	TSH $> 8,2 \mu\text{U/ml}$
aantal	21	11	9	5	30	14
gem. jodide excretie $\mu\text{g/g}$ kreat $\pm\text{SD}$	99,2 \pm 54,1	86,6 \pm 49,6	80,0 \pm 50,9	115,0 \pm 98,2	125,3 \pm 64,1	98,9 \pm 58,6

tabel 15. Jodide-excretie en de relatie met T_4 of TSH

Uit de gegevens vermeld in tabel 15 blijkt dat er geen statistisch significant verschil bestaat in jodide-excretie tussen de groepen zoals deze hier worden onderscheiden.

Dit geldt zowel voor de drie grote groepen, te weten M. Graves, toxisch multinodulair en euthyreotisch multinodulair, als voor de kleinere subgroepen die ontstaan wanneer we de zojuist genoemde splitsen op grond van het T_4 gehalte ($T_4 < 6,8 \%$, $T_4 \geq 6,8 \%$) in de beide eerste groepen respectievelijk TSH gehalte (TSH $\leq 8,2 \mu\text{U/ml}$, TSH $> 8,2 \mu\text{U/ml}$) in de laatste groep.

i. Het serum calcium gehalte

	M. Graves		Tox. multinodulair		Euthyr. multinod.	
aantal	32		11		48	
gem.serum Ca mg/ml \pm SD	9,5 \pm 0,5		9,5 \pm 0,6		9,6 \pm 0,6	
	$T_4 < 6,8\%$	$T_4 \geq 6,8\%$	$T_4 < 6,8\%$	$T_4 \geq 6,8\%$	$T_4 < 6,8\%$	$T_4 \geq 6,8\%$
aantal	11	21	2	9	33	15
gem.serum Ca mg/ml \pm SD	9,4 \pm 0,5	9,5 \pm 0,5	9,7 en 9,4	9,5 \pm 0,6	9,5 \pm 0,5	9,7 \pm 0,8

tabel 16. Het serum calciumgehalte.

De normaalwaarden van het serumcalciumgehalte liggen in het laboratorium tussen 9,0 en 10,6 mg per 100 ml.

Zoals in hoofdstuk III al werd vermeld heeft 2-5% van de strumectomie patiënten een te laag serumcalciumgehalte.

In de groep geopereerde M. Graves patiënten komen 3 patiënten voor met een te laag serumcalciumgehalte (8,6, 8,7, 8,7 mg%); in de groep geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma 2 patiënten (8,8 en 8,6 mg%). Vijf patiënten dus op een totaal van 91. Er blijken tussen de groepen zoals in tabel 16 in beeld gebracht geen statistisch significante verschillen te bestaan.

H o o f d s t u k V

BESPREKING VAN DE RESULTATEN

Zoals bij de vraagstelling in de inleiding naar voren kwam was het doel van dit onderzoek om, naar aanleiding van onderzoeken in het buitenland verricht, na te gaan of ook in Nederland in belangrijke mate hypothyreoidie optreedt bij geopereerde schildklierpatiënten en, indien dit inderdaad zo is, of er aanwijzingen kunnen worden gevonden voor de oorzaak daarvan. Daarnaast hebben we ons nadrukkelijk niet ten doel gesteld om de klinische aspecten van de te vinden hypothyreoidie uit te werken. Wel werd bij iedere ontdekte hypothyreoidie patiënt behandeling ingesteld.

De directe gevolgen van de chirurgische ingreep als zodanig hebben we getracht te evalueren door middel van het onderzoek naar de stembandfunctie en door bepaling van het serumcalciumgehalte om eventuele hypoparathyreoidie op te sporen.

Het onderzoek leidt tot de conclusie dat we twee groepen patiënten hebben onderzocht die wezenlijk van elkaar verschillen. De eerste is de groep geopereerde M. Graves patiënten, de tweede is de groep patiënten die werden geopereerd wegens een multinodulair struma. Deze laatste groep is te verdelen in twee subgroepen, nl. hyperthyreotisch en niet hyperthyreotisch, die onderling een verschillend ziektepatroon vertonen waarbij het echter niet duidelijk is in welke richting de aetiologie voor het verschillend gedrag na operatie moet worden gezocht. Dit in tegenstelling tot de groep geopereerde M. Graves patiënten waarover nu al, vooruitlopend op de gedetailleerde bespreking kan worden gezegd dat de aetiologie van het ontstaan van hypothyreoidie na operatie waarschijnlijk is gelegen in een gecombineerd cellulair/humoraal immuunmechanisme, geassocieerd met plasmacellulaire activiteit.

Ter wille van de duidelijkheid en ook voortvloeiend uit de conclusie dat het om in wezen verschillende groepen patiënten gaat, zullen we achtereenvolgens bespreken de groep geopereerde M. Graves patiënten,

dan de groep geopereerde patiënten met een multinodulair struma. Ten slotte zullen de gevolgen van de chirurgische ingreep worden besproken.

I. M.GRAVES PATIENTEN

Van de 38 patiënten zijn er 15 (39%) hypothyreotisch geworden. Het gemiddelde aantal jaren verlopen na operatie van de hypothyreotisch geworden patiënten verschilt van hetzelfde gemiddelde bij de euthyreotisch gebleven patiënten ($p=0,05$), in die zin dat bij de hypothyreotische patiënten de operatie in het algemeen langer geleden had plaatsgevonden. In het licht van dit feit mag worden verwacht, ook gezien de literatuurgegevens, dat in de komende jaren nog meer patiënten hypothyreotisch zullen worden. De eerst daarvoor in aanmerking komende patiënten zijn waarschijnlijk zij waarbij de TSH stimulatietest een onvoldoende stimuleerbare schildklierrest aan het licht bracht.

Het gemiddelde TSH gehalte van de hypothyreotische patiënten is weliswaar statistisch significant verschillend van het gemiddeld TSH gehalte in het serum van de euthyreotische patiënten, doch ook bij deze laatste groep patiënten kwamen TSH verhogingen voor. Dit aspect verdient nadere beschouwing. De gemiddelde T_4 waarde van de hypothyreotische patiënten bedroeg $5,0\gamma\%$ ($\pm 1,5$), het gemiddelde TSH gehalte $42,5 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 44,7$), de gemiddelde T_4 waarde van de euthyreotische patiënten $9,4\gamma\%$ ($\pm 1,9$), het gemiddeld TSH gehalte $8,9 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 9,9$). Van de 23 euthyreotische patiënten hadden 8 patiënten een verhoging van het TSH gehalte. Deze 8 hadden een gemiddelde T_4 waarde van $9,5\gamma\%$ ($\pm 2,1$) en een gemiddeld TSH gehalte van $12,8 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 4,2$). Hoewel dus het gemiddelde thyroxine gehalte in het serum van deze 8 patiënten niet verschilt van dat van de gehele euthyreotische groep is er wel een duidelijke TSH verhoging. De verklaring hiervoor kan ook niet gevonden worden in het T_3 gehalte. Het gemiddelde voor de gehele euthyreotische groep bedroeg $176 \text{ ng}\%$ (± 62), voor de 8 bovengenoemde patiënten $186 \text{ ng}\%$ (± 88).

In de groep M.Graves patiënten is een significant verschil in T_3 gehalte en geen significant verschil in 24-uurs opname van ^{131}J door de schildklier bij vergelijking van de hypo-en euthyreotische patiënten.

Evenmin vinden we een significant verschil bij de jodide-excretie in de urine. Het is bekend dat lage jodiuminname tot hypothyreoidie kan leiden. Bovendien is bekend dat bij autoimmuunthyreoiditis het efficiënt gebruik van jodide in de thyroxine synthese verminderd is t.g.v. een organificatiedefect. In ons onderzoek ging het om het vaststellen van hypothyreoidie als gevolg van een verminderde schildklierfunctie en mogen de resultaten niet worden beïnvloed door het jodidegebruik van de patient. Dit blijkt inderdaad ook niet het geval te zijn.

De ons inziens meest opvallende resultaten van dit onderzoek liggen op het gebied van de histologie en de immunologie. Bij de door ons gebruikt classificatie werd naast het kwantificeren van de diffuse- en haardvormige lymfocyttaire infiltratie de nadruk gelegd op het opsporen en vastleggen van de activiteit van de B(ursa afhankelijke) lymfocyten die tot uiting komt in de vorming van plasmacellen en klemcentra.

Onze bevindingen wijzen op een relatie tussen het vóórkomen van hypothyreoidie en de aanwezigheid van antilichamen tegen schildklier-celcytoplasma. Deze relatie kon niet worden aangetoond t.a.v. antilichamen tegen thyreoglobuline. Het histologisch onderzoek leverde geen relatie op tussen de mate van lymfocyttaire infiltratie (diffuus en haardvormig) en het ontstaan van hypothyreoidie. Daarentegen wordt dit wel gevonden voor de aanwezigheid van plasmacellen en klemcentra.

Recent experimenteel onderzoek (zie hoofdstuk III) bij de O.S. kippenstam liet zien dat bij deze kippen spontaan optredende erfelijke autoimmuun thyreoiditis eveneens gerelateerd was aan het voorkomen van circulerende schildklierantilichamen en aan infiltratie van plasmacellen tussen het schildklierepitheel. Voordat dit onderzoek bij de O.S. kippenstam bekend was werd algemeen aangenomen dat weefseldestructie bij een autoimmuunproces t.g.v. celinfiltratie alleen mogelijk was door activiteit van T lymfocyten. Hetzelfde histologisch fenomeen werd dus nu gezien door activiteit van B lymfocyten.

Duidelijke aanwijzingen voor een direct cytotoxisch effect door schildklierantilichamen bij mensen waren tot voor kort niet aanwezig. Onlangs (Kalderon e.a., 1973, zie hoofdstuk III) echter werden met electronenmicroscopisch onderzoek in de schildklier van patienten met de ziekte van Hashimoto aanwijzingen gevonden voor eveneens een pathologische rol van plasmacellen in dit ziektebeeld.

Men vond namelijk afzettingen gelijkend op de antigeen-antilichaamcomplexen zoals men die kent bij immuuncomplex nefropathieën, op de basaal membraan van de follikel. Deze afzettingen waren steeds nauw geassocieerd met de aanwezigheid van plasmacellen. Met immunofluorescentie onderzoek werd dit soort afzettingen eveneens aangetoond bij de ziekte van Graves.

Onze bevindingen bij patienten met M. Graves na subtotaal strumectomie wijzen eveneens op een belangrijke rol van de plasmacellen in het ontstaan van de hypothyreoidie.

Het feit dat bij geopereerde M.Graves patienten hypothyreoidie wordt gevonden, vooral bij die patienten waarbij in het histologisch beeld van de schildklier aanwijzingen worden gevonden voor een autoimmuunproces, duidt aan dat het optreden van hypothyreoidie zou kunnen behoren tot het natuurlijk beloop van de ziekte.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat de operatie dit natuurlijk beloop zou kunnen bespoedigen. Echter ook wanneer slechts tijdelijk behandeld wordt met thyreostatica kan na lange tijd hypothyreoidie aangetroffen worden. L.C. Wood e.a. (1972) publiceerden over een onderzoek waarbij 15 patienten met de ziekte van Graves die 20-27 jaar tevoren werden behandeld met thyreostatica, werden gecontroleerd op hun schildklierfunctie. Hierbij bleek dat in de helft van de patienten in meerdere of mindere mate aanwijzingen werden gevonden voor een stoornis van de schildklierfunctie.

Omtrent de eerste fase van het natuurlijk beloop van de ziekte van Graves, namelijk de hyperfunctie van de schildklier bestaan een aantal theorieën zoals in hoofdstuk II werd vermeld.

Een aantrekkelijke hypothese, omdat daar vanuit immunologisch gezichtspunt zoveel aanwijzingen voor zijn, is de theorie van Volpé e.a.

Deze houdt kort samengevat het volgende in. Ten gevolge van het te kort schieten van de immunosurveillance overleven een of meer clonen van immunocompetente T lymfocyten gericht tegen de schildklierepithelcel. De interactie tussen de T lymfocyten en de schildklier-cel die hierdoor optreedt, leidt tot hyperfunctie van de schildklier. Volpé tekent hierbij nog aan dat naast deze stimulatie van de schildklierepithelcel ook stimulatie van de B lymfocyten (plasmacellen) kan optreden door dezelfde T lymfocyten populatie. Deze stimulatie zou dan leiden tot produktie van LATS. Deze theorie betreft dus de eerste fase van de ziekte van Graves, namelijk de hyperthyreoidie.

Wij hebben ons afgevraagd of ook de laatste fase van de ziekte, namelijk de hypothyreoidie, zou kunnen passen in het model van Volpé. Dit lijkt ons inderdaad mogelijk, indien wij aannemen dat de gestimuleerde B lymfocyten niet alleen LATS produceren maar ook andere antilichamen gericht tegen schildklierweefsel. De lokale produktie van dergelijke antilichamen in het schildklierweefsel kan dan leiden tot antilichaam-antigeen complexen zoals hiervoor beschreven bij het onderzoek van Calderon e.a.

De histologische kenmerken van autoimmuniteit zoals gevonden bij de ziekte van Graves, worden ook, zij het meestal in meer uitgesproken vorm aangetroffen in de schildklier van patienten lijdend aan de ziekte van Hashimoto. Het vóórkomen bij deze patienten van hyperthyreoidie, overigens in mindere mate en frequentie dan bij patienten met de ziekte van Graves, van LATS, van oogverschijnselen, van hypothyreoidie en het feit dat in dezelfde families beide ziekten voorkomen, hebben de opvatting doen postvatten dat aan beide ziekten hetzelfde autoimmunologische proces ten grondslag ligt (P. Nève e.a., 1973). Indien deze laatste hypothese juist is zouden de afwijkingen bij de ziekte van Hashimoto eveneens verklaard moeten kunnen worden met bovengenoemd model. Men kan zich voorstellen dat bij de ziekte van Hashimoto de stimulatie van de B lymfocyten overweegt t.o.v. de stimulatie van de schildklierepithelcel. Hierdoor zal de hypothyreoidie

(het belangrijkste kenmerk van de ziekte van Hashimoto) sterk op de voorgrond staan. Een eventueel optredende hyperfunctie van de schildklier zal minder ernstig zijn en slechts kortdurend.

II. GEOPEREERDE PATIENTEN MET EEN MULTINODULAIR STRUMA

Twee subgroepen werden onderscheiden:

- a) patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma,
- b) patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

Ad a). In deze groep patienten is inmiddels bijna 32% hypothyreotisch geworden, nl. 6 van de 19 patienten, gemiddeld 16,7 jaar ($\pm 2,4$) na operatie. De euthyreotisch gebleven patienten waren 13,7 jaar ($\pm 5,2$) tevoren geopereerd. Eveneens een verschil doch niet statistisch significant. De gemiddelde T_4 waarden van hypo-en euthyreotische patienten liggen iets hoger dan in de M. Graves groep. De gemiddelde T_3 waarden in de hypo-en euthyreotische groep verschillen statistisch significant: $p < 0,025$.

De gemiddelde TSH waarden in de hypo- en euthyreotische groep zijn statistisch niet significant verschillend, $8,7 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 9,0$), respectievelijk $8,0 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 3,6$). We vinden hier hetzelfde verschijnsel als bij de groep geopereerde M. Graves patienten namelijk dat er een aantal patienten met een binnen de euthyreotische norm vallend T_4 gehalte is met een verhoogd TSH gehalte. Het betreft 4 patienten met een gemiddeld T_4 gehalte van $10,6 \gamma\%$ ($\pm 2,4$) en een gemiddeld TSH gehalte van $12,6 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 1,8$) en een gemiddelde T_3 waarde van $198 \text{ ng}\%$ (± 37). Daarentegen zijn er 3 hypothyreotische patienten met een normaal TSH gehalte. Dit normale TSH gehalte kan bovendien niet verklaard worden uit een verhoogd T_3 gehalte. De individuele gegevens van deze 3 patienten zijn als volgt:

T_4 $\gamma\%$	TSH $\mu\text{U/ml}$	T_3 $\text{ng}\%$
5,8	3,3	83
5,9	3,8	110
6,3	4,3	191

Ook bij deze groep geopereerde patienten stuiten we op moeilijkheden bij de interpretatie van de hoogte van de TSH spiegel.

De histologie en serologie betrekking hebbend op deze patienten komt nog ter sprake bij de beschouwing van de geopereerde euthyreotisch multinodulaire patienten.

De gemiddelde waarde van de 24 uurs ^{131}J opname door de schildklier en de jodide-excretie in de urine was in de hypo-en euthyreotische groep patienten niet verschillend.

Ad b). Deze groep patienten heeft als voornaamste karakteristiek dat geen enkele van de 57 patienten hypothyreotisch is geworden, dit in tegenstelling tot wat vaak in de literatuur is terug te vinden (zie hoofdstuk I).

Toch vinden we ook hier weer een aantal patienten met een verhoogd TSH gehalte in het serum. Uit de tabel op blz. 65 waarin de patienten met een normaal en een verhoogd TSH gehalte worden vergeleken, blijkt dat ze geen verschillen vertonen in T_3 en T_4 gehalte.

Ze verschillen bovendien niet in gemiddelde jodide-excretie in de urine, of gemiddelde 24-uurs opname van ^{131}J door de schildklier. Evenals in de vorige groepen besproken patienten is de TSH bepaling geen betrouwbare graadmeter voor de functie van de schildklierrest bij deze geopereerde patienten. Er is geen histologisch en geen serologisch verschil aantoonbaar tussen de toxisch en euthyreotisch geopereerde patienten met een multinodulair struma.

Vanuit serologisch of histologisch oogpunt is geen verklaring te vinden voor de postoperatief optredende hypothyreoidie bij de patienten met een toxisch multinodulair struma. Verbazingwekkend is het bovendien dat bij de patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma geen hypothyreoidie werd vastgesteld. Te meer daar het waarschijnlijk wordt geacht dat toxisch multinodulair struma voortkomt uit het euthyreotisch multinodulair struma (zie hoofdstuk II). Het (functionele) verschil tussen beiden is dat bij de ene vorm euthyreoidie voorkomt terwijl bij de andere een te veel aan schildklierhormoon wordt geproduceerd. Men kan zich afvragen of juist het feit dat de patienten vaak kortere of langere tijd hyperthyreotisch zijn geweest niet (mede) de oorzaak zou kunnen zijn van de later optredende hypothyreoidie.

Uit recente gegevens (Berthezene e.a., 1974) blijkt dat na langdurige toediening van schildklierhormoon wegens niet endocriene redenen (meestal alimentaire adipositas) of na chirurgische verwijdering van een toxisch adenoom (toxische nodus in een verder normale schildklier)) een hypothyreoidie kan optreden ten gevolge van onvoldoende hypophysaire TSH reserve. Dit laatste zou het gevolg kunnen zijn van de langdurige suppressie van de TSH productie door het te hoog gehalte aan circulerend schildklierhormoon. Het is nog niet zeker of deze hypothyreoidie permanent is. Mocht deze theorie juist zijn dan zou dit mechanisme ook een rol kunnen spelen bij het optreden van hypothyreoidie na operatie wegens M. Graves

III. VERGELIJKING VAN DE GEOPEREERDE PATIENTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES EN DE MULTINODULAIRE PATIENTEN (TOXISCH-EN EUTHYREOTISCH)

Het blijkt dat er met uitzondering van het voorkomen van kiemcentra op alle andere histologisch in ogenschouw genomen kenmerken een significant verschil bestaat tussen deze beide groepen: M. Graves patienten vertonen in het schildklierweefsel meer lymfocyttaire infiltraten, meer plasmacellen en meer focale thyreoiditis.

Ditzelfde geldt wanneer we de genoemde groepen in serologisch opzicht vergelijken althans voorzover het de antilichamen tegen schildkliercelcytoplasma betreft. Deze komen vaker voor bij geopereerde M. Graves patienten dan bij patienten geopereerd wegens een multinodulair struma.

Voor alle geopereerde patienten geldt dat het "gedrag van de T_3 spiegel" individueel gemeten even onberekenbaar blijkt als het "gedrag van de TSH spiegel".

Uit ons onderzoek kan de conclusie worden getrokken dat voor de diagnostiek van de hypothyreoidie na subtotale strumectomie, bepaling van het T_4 gehalte van het serum de meeste betrouwbare informatie over de functie van de schildklierrest geeft. Zelfs kan gesteld worden dat bepaling van serum TSH of T_3 gehalte alsmede het meten van schildklieropname van ^{131}J verwarrende informatie kan geven.

IV. GEVOLGEN VAN DE CHIRURGISCHE INGREEP

a) Onderzoek van de stembandfunctie

Het aantal permanente recurrens paralyse bedroeg bij de geopereerde M. Graves patienten 5 (uit 38 patienten); bij de patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma 2 (uit 19 patienten) en 4 (uit 57 patienten) in de groep patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma. Totaal 11 van de 114 patienten: 9,6 %.

Eén patient uit de toxisch multinodulaire groep was tweemaal geopereerd evenals een patient uit de euthyreotisch multinodulaire groep. Trekt men deze twee patienten van het totaal af, dan is het permanente recurrens paralyse-percentagte na één operatie 7,9.

b) Het serum calcium gehalte

Reeds kwam ter sprake dat in totaal 4 patienten postoperatieve tetanie verschijnselen hadden vertoond. Drie in de M. Graves groep en 1 in de euthyreotisch multinodulaire groep.

Twee van deze vier patienten worden momenteel behandeld en hebben dus een permanente hypoparathyreoïdie.

De andere twee patienten (uit de M. Graves groep) hebben momenteel een serum calcium gehalte van 9,5 resp. 9,6 mg%.

In totaal 5 (uit 91) patienten bleken een te laag serum calcium gehalte te hebben.

S A M E N V A T T I N G

Er werd een onderzoek verricht van drie groepen patienten, die minimaal 7 en maximaal 21 jaar tevoren een subtotale strumectomie hadden ondergaan. Het betrof 38 patienten, gemiddeld 11,8 jaar tevoren geopereerd wegens M. Graves; 19 patienten, gemiddeld 14,5 jaar tevoren geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma; 57 patienten, gemiddeld 15,2 jaar tevoren geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma. Doel van het onderzoek was in de eerste plaats om na te gaan hoe groot de frequentie van de hypothyreoidie is in Rotterdam en omgeving bij patienten die gemiddeld genomen lang geleden waren geopereerd. Zoals is gebleken varieert deze frequentie in vele andere onderzoeken bij geopereerde patienten sterk en komt soms boven de 40%. Het tweededoel was te pogen een etiologische verklaring te ontdekken voor de ongetwijfeld ook door ons te vinden hypothyreoidie.

In hoofdstuk II wordt een beschrijving gegeven van de typen schildklieraandoening die werden geopereerd met een opsomming van de belangrijkste hypothesen omtrent het ontstaan der ziekten. Tevens wordt in dit hoofdstuk beschreven hoe de classificatie van onze patienten in de drie groepen tot stand kwam. Een scherp onderscheid leek ons gezien de vaak verwarrende literatuurgegevens zeer gewenst. De indeling in de groepen gebeurde enerzijds door bestudering van de oude statusgegevens anderzijds door revisie van de histologische preparaten gemaakt van het destijds verwijderde schildklierweefsel, zonder voorkennis van de klinische en laboratoriumgegevens.

In hoofdstuk III worden de gebruikte methodieken besproken. Alle patienten, in totaal 114, werd de anamnese afgenomen en werden aan een lichamenlijk onderzoek onderworpen. De protrusio bulbus oculi werd gemeten met de exophthalmometer van Krahn; de stembandfunctie werd gecontroleerd.

De functie van de schildklierrest werd bepaald door het T_4 , T_3 en TSH gehalte van het serum en de 24-uurs opname van ^{131}J door de schildklier te meten.

L I T E R A T U U R L I J S T

BERTHEZENE F., R. MORNEX, J.P.RIOU, M. FOURNIER

Thyroid tropin deficiency after hyperthyroidism or long-term
thyroid hormone administration.

Endocr.Exp. 8:230 (1974)

NÈVE P., A.M. ERMANS, P.A. BASTENIE in:

Thyroiditis and thyroid function.

Pergamon Press, Oxford (1973)

VOLPÉ R., M. EDMONDS, L.LANKI, P.V. CLARK, V.V. ROW

Pathogenesis of Graves' disease: a disorder of delayed hypersensitivity?

Mayo Clinic Proc. 47: 42 (1972)

WOOD L.C., M. PETERSON, S.H. INGBAR

Delayed hypothyroidism following antithyroid therapy in
Graves' disease.

Am.Fed.Clin.Res. 10: 625 (1972)

ERRATUM

Bladzijde 85 staat aan de achterzijde van bladzijde 86

Daarnaast hebben we ons onderzoek uitgebreid in histologische en serologische richting. Tijdens de al eerder genoemde histologische classificatie werden semiquantitatief de mate van diffuse-en haardvormige lymfocyttaire infiltratie vastgelegd en werd het al of niet voorkomen vastgesteld van focale thyreoiditis, plasmacellen en kiemcentra.

Door middel van de immunofluorescentietechniek, de Boydentest en de complementbindingsreactie werd het bloed van de patienten onderzocht op aanwezigheid van antilichamen tegen thyreoglobuline en tegen schildklier celcytoplasma.

In hoofdstuk IV worden de resultaten vermeld. Het blijkt dat van de patienten die preaoperatief hyperthyreotisch waren, in de groep geopereerde M. Graves patienten 39% hypothyreotisch is geworden, in de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma na 32% gemeten naar het T_4 gehalte van het serum. In tegenstelling wat vaak in de literatuur wordt beschreven was geen der patienten praeoperatief euthyreotisch waren, hypothyreotisch geworden.

Het histologisch onderzoek betreft bleek er in de groep geopereerde M. Graves patienten een positieve correlatie te bestaan tussen de aanwezigheid van de differentiaties van de B lymfocyten (plasmacellen en kiemcentra) en het hypothyreotisch worden van deze patienten. Deze correlatie kon in de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma niet worden aangetoond. Evenmin wordt er een verband gevonden tussen het hypothyreotisch worden en de aanwezigheid van diffuse-en haardvormige lymfocyttaire infiltratie en van focale thyreoiditis. Dit laatste geldt voor beide groepen patienten die praeoperatief hyperthyreotisch waren. Histologisch bleek er geen verschil te bestaan tussen het toxisch-en euthyreotisch multinodulair struma. Vergelijking van de histologische gegevens over de schildklier der M. Graves patienten en die van de patienten geopereerd wegens een multinodulair struma (euthyreotisch plus toxisch) leert dat bij de eerstgenoemde groep meer diffuse-en haardvormige infiltratie, meer plasmacellen en focale thyreoiditis wordt gevonden. Geen verschil bestaat er in beide groepen t.a.v. het voorkomen van kiemcentra.

Het onderzoek naar schildklierantilichamen in het bloed van de patienten toonde in de groep geopereerde M.Graves patienten een verband aan tussen hypothyreotisch worden en de aanwezigheid van antilichamen tegen schildkliercelcytoplasma ten tijde van het onderzoek. Dit verband werd zowel met het onderzoek d.m.v. de immunofluorescentietechniek als met de complementbindingsreactie aangetoond. In deze groep patienten werd geen relatie gevonden tussen hypothyreotisch worden en de aanwezigheid van antilichamen tegen thyreoglobuline.

Er bestaat geen relatie tussen hypothyreotisch worden en de aanwezigheid van antilichamen in de groep patienten geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma. Bovendien blijkt geen verschil te bestaan in de aanwezigheid van antilichamen tegen schildklierbestanddelen bij de hyper-en euthyreotisch geopereerde patienten met een multinodulair struma. Dit is eveneens het geval wanneer we de groepen patienten geopereerd wegens een multinodulair struma vergelijken met de groep geopereerde M. Graves patienten voor zover het antilichamen tegen thyreoglobuline betreft. Schildkliercelcytoplasma antilichamen komen duidelijk méér voor bij geopereerde M. Graves patienten dan bij patienten geopereerd wegens een multinodulair struma. In de drie door ons onderscheiden groepen is de jodide excretie niet verschillend.

Van 91 patienten werd het serum calcium gehalte bepaald; van 5 patienten bleek dit beneden de grens van 9,0 mg% te liggen.

In de groep van 38 M. Graves patienten hadden 5 patienten een eenzijdige recurrens paralyse, evenals 2 patienten uit de groep van 19 geopereerd wegens een toxisch multinodulair struma en 4 van de 57 patienten geopereerd wegens een euthyreotisch multinodulair struma.

In hoofdstuk V worden de resultaten besproken. Daarbij wordt vastgesteld dat de oorzaak van het hypothyreotisch worden van geopereerde toxisch

multinodulaire patienten uit dit onderzoek niet naar voren komt. De oorzaak van het ontstaan van hypothyreoidie bij geopereerde M. Graves patienten lijkt te zijn gelegen in de activiteit van gedifferentieerde B lymfocyten. Tegenwoordig is bekend dat plasma-cellen naast de produktie van schildklierantilichamen ook verantwoorde lijk kunnen zijn voor weefseldestructie. Tot voor kort nam men aan dat een dergelijke vorm van weefseldestructie alleen optrad door T lymfocyten activiteit.

De resultaten van ons onderzoek laten niet een nadere analyse toe ten aanzien van de afzonderlijke rol van schildklierantilichamen en de bovengenoemde weefseldestructie in het optreden van de hypothyreoidie.

Het model van Volpé e.a. opgesteld ter verklaring van de eerste fase van M. Graves namelijk de hyperthyreoidie kan op basis van onze gegevens ook uitgebreid worden ter verklaring van de laatste fase, de hypothyreoidie. Met behulp van dit uitgebreide model bleek het tevens mogelijk om de ziekte van Graves en de ziekte van Hashimoto onder één noemer te brengen. In dit model ligt aan beide klinische syndromen hetzelfde basale mechanisme ten grondslag namelijk stimulatie door T lymfocyten van zowel de schildklierepitheelcel als van de B lymfocyten. De onderlinge verhouding van het effect van deze twee vormen van stimulatie zal bepalend zijn voor de uiting van het ziektebeeld.

Voorts is het uit dit onderzoek duidelijk geworden dat de TSH en T_3 bepaling in het serum en de 24-uurs opname van ^{131}J door de schildklier geen betrouwbare parameters zijn voor het vaststellen van (lichte) hypothyreoidie bij patienten die een subtotale strumectomie ondergingen.

S U M M A R Y

This investigation involved three groups of patients, who had undergone a subtotal thyroidectomy a minimum of seven and a maximum of 21 years previously. There were 38 patients who had been operated on an average 11.8 years previously on account of Graves disease, 19 patients who had been operated on an average 14.5 years before for a toxic multinodular goitre; 57 patients operated on an average 15.2 years before on account of an euthyroid multinodular goitre. The prime aim of the investigation was to determine the frequency of hypothyroidism in Rotterdam and surroundings in patients who had undergone thyroidectomy a number of years previously. This incidence was found to vary greatly in the other reported studies and sometimes exceeded 40%. The second aim was to try and find an etiological explanation for the occurrence of hypothyroidism.

Chapter II includes a description of the types of the thyroid gland diseases which had been operated on and a summary of the major hypotheses concerning the origin of the diseases. The development of the classification of our patients into three groups is explained in this chapter. A clear distinction was thought to be essential in view of the often very confusing literature. The classification resulted from a combination of data obtained from the original case histories and from revision of the histological preparations of the thyroid tissue, without reference to the clinical and laboratory data.

Chapter III deals with the methods. A history was taken from all patients, a total of 114, and all underwent a physical examination. Protrusion of the eyeball was measured with the Krahn exophthalmometer; vocal chord function was also examined.

The function of the remainder of the thyroid was determined by measuring the T_4 , T_3 and TSH level of the serum and the 24 hour uptake of ^{131}I by the thyroid.

In addition the study was expanded to include histological and serological investigations. During the histological classification the level of diffuse and focal lymphocytic infiltration was determined semiquantitatively

and the presence or absence of focal thyroiditis, plasmacells and germ centres established. By means of the immunofluorescence technique, the Boyden test and the complement-fixation test, the blood of the patients was examined for the presence of antibodies against thyroglobulin and against thyroid cell cytoplasm.

The results are presented in chapter IV. Of the patients who were hyperthyroid preoperatively 39 per cent of the patients operated for Graves' disease had become hypothyroid; of the group of patients operated on account of a toxic multinodular goitre almost 32 per cent had become hypothyroid as determined by the serum T_4 level. In contradiction to what has often been described in the literature none of the patients who had been euthyroid preoperatively had become hypothyroid.

As far as the histological study was concerned there was positive correlation in the group of operated Graves' disease patients between the presence of the differentiated B lymphocytes (plasmacells and germ centres) and the development of hypothyroidism in these patients. This correlation could not be found in the group of patients operated on for a toxic multinodular goitre. Neither could a relationship be found between hypothyroidism and the presence of diffuse and focal lymphocytic infiltration and of focal thyroiditis. The latter applies to both groups of patients that were hyperthyroid preoperatively. It appeared that histologically there was no difference between the toxic and euthyroid multinodular goitre. Comparison of the histological information concerning the thyroid gland of the Graves' disease patients and that of the patients with a multinodular goitre, toxic and euthyroid, shows that the Graves' disease group includes more diffuse and focal lymphocytic infiltration, more plasmacells and focal thyroiditis. There are no differences between the groups regarding the presence of germ centres.

The investigation of thyroid gland antibodies in the blood of the patients demonstrated in the group of Graves' disease patients a relation between the occurrence of hypothyroidism and the presence of antibodies against thyroid cell cytoplasm at the time of this study. This association was shown both by means of the immunofluorescence technique and the complement-fixation test. In this group of patients no relationship has been found between the occurrence of hypothyroidism and the presence of antibodies against thyroglobulin.

There is no relationship between the hypothyroidism and the presence of antibodies in the group of patients operated on because of a toxic multinodular goitre. There was also no difference in the incidence of antibodies against thyroid gland components between the hyperthyroid and euthyroid patients with a multinodular goitre.

The incidence of antibodies against thyroglobulin was the same in all groups of patients. However, there were markedly more thyroid cell cytoplasmic antibodies present in patients operated on for Graves' disease than in patients operated on for a multinodular goitre. In the three groups we found that the iodide excretion does not differ. The serum calcium of 91 patients was determined; in 5 patients this was less than 9,0 mg per 100 ml.

In the group of 38 Graves' disease patients 5 patients had a unilateral vocal cord paralysis as did two patients from the group of 19 operated on for a toxic multinodular goitre and 4 of the 57 patients operated on for a euthyroid multinodular goitre.

The results are discussed in chapter V. This study had failed to elucidate the cause of the hypothyroidism in the operated toxic multinodular patients. The cause of the hypothyroidism developing in surgically treated patients with Graves' disease appears to be associated with the activity of differentiated B lymphocytes. At present it is known that the plasma cells can cause tissue destruction in addition to producing antibodies against thyroid tissue. Until recently it was supposed that such tissue destruction only resulted from T lymphocyte activity. The results of this study do not allow further analysis of the separate roles of thyroid antibodies and the above mentioned tissue destruction in the development of hypothyroidism.

The model used by Volpé and coworkers to explain the first (i.e. hyperthyroid) phase of Graves' disease can on the basis of this study be extended to explain the last phase, the hypothyroidism. With the aid of this extended model it is also possible to group Graves' disease together with Hashimoto's disease.

In this model both clinical syndromes have the same basic mechanism namely stimulation by the T lymphocytes of both thyroid epithelial cells as well as B lymphocytes. The interrelationships between these two forms of stimulation determine the manifestation of the disease.

In addition it became obvious during this study that serum TSH and T_3 levels and the 24 hour uptake of ^{131}I by the thyroid are not reliable parameters for the detection of (mild) hypothyroidism in subtotally thyroidectomised patients.

C U R R I C U L U M V I T A E

De schrijver van dit proefschrift werd in 1935 geboren te Dordrecht. In 1952 werd, na het behalen van het eindexamen HBS-B aan het Gemeentelijk Lyceum te Dordrecht, begonnen met de medische studie te Leiden waar hij in 1959 tot arts werd bevorderd. Van januari 1960 tot juni 1961 werd de militaire dienstplicht vervuld als militair arts. Daarna was hij tot eind 1962 werkzaam als assistent in opleiding op de afdeling Longziekten en de afdeling Interne Geneeskunde van het toenmalige Gemeenteziekenhuis aan de Zuidwal te 's-Gravenhage. Het jaar 1963 werd doorgebracht op de afdeling Anthropogenetica te Leiden waarna hij zich in februari 1964 als huisarts te Rotterdam vestigde. In 1969 begon hij, daartoe mede gestimuleerd door Prof. Querido, onder leiding van de promotor het hier beschreven onderzoek op de afdeling Interne Geneeskunde III van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, naast zijn werk als huisarts. Tevens is hij sinds januari 1974 als wetenschappelijk hoofdmedewerker met gedeeltelijke dagtaak werkzaam aan het Rotterdams Universitair Huisartsen Instituut.