

In het kort nog iets over de atherosclerose, de belangrijkste factor in het ontstaan van de coronaire occlusie. Er bestaan hierover veel tegenstrijdige meningen. De inzichten veranderen jaarlijks, waarschijnlijk vooral omdat de methoden van onderzoek zo heterogeen zijn. Het is zeker, dat het totaal vetgebruik, vooral het dierlijk vet, van oorzakelijke betekenis is. Persoonlijk dring ik steeds aan op reductie van het vetgebruik tot 25 procent van de totaal te nuttigen calorieën. Dit leidt steeds tot een redelijke daling van het cholesterinegehalte en ook tot een gunstige verschuiving in het lipoproteïnschema. Of de atherosclerose hierbij tot stilstand komt, mogelijk zelfs teruggaat, is een open vraag.

Een open vraag is ook het verschil in voorkomen van atherosclerose tussen de sexen (meer bij mannen dan bij vrouwen), meer bij stedelingen dan bij niet-stedelingen, en het verschil tussen zekere beroepen bij overigens gelijksoortige voeding (meer bij specialist dan bij huisarts, meer bij buschauffeurs dan bij conducteurs).

Ik zou willen besluiten met de vraag: wat vertellen we de patiënt bij het stellen van de diagnose myocardinfarct? Persoonlijk vind ik de prognose de eerste dagen, ondanks adequate therapie, zo dubieus, dat ik, koste wat het kost, probeer angst bij de patiënt te voorkomen. Zijn toch al verminderde cardiale reserve wordt hierdoor minder aangesproken en, ook al gaat het mis, zoals we bij een minderheid

helaas moeten constateren, de laatste levensuren of dagen zijn dan minder donker geweest. Vanzelfsprekend moet vanaf den beginne de volle waarheid niet aan de familie worden onthouden. Is de patiënt definitief in de fase van herstel, dan kan ook hem of haar wat meer over de ware aard van de ziekte worden verteld, doch dit bij voorkeur zo, dat de mogelijkheid tot maximale rehabilitatie behouden blijft.

Samenvatting. Besproken zijn enkele algemene facetten van de geriatrische patiënt, in het bijzonder enkele eigenschappen van het hart, de anatomie en de pathofysiologie van het coronairsysteem.

Het myocardinfarct op oudere leeftijd wordt nogal eens gevonden bij diabetici en hypertonici, relatief meer bij vrouwen. Bij ongeveer de helft van de patiënten komt anamnestic stenocardie voor; bij 30 procent manifesteert zich het infarct op atypische wijze. Ruim de helft toont generlei tekenen van collaps. Decompensatio cordis volgt bij ruim 40 procent. Het elektrocardiogram biedt minder steun voor de diagnose dan op jongere leeftijd.

Besproken werd verder de therapie, in het bijzonder de waarde van gedoseerde bedrust. De prognose werd behandeld, gewezen werd op de nog steeds dubieuze waarde van de orale antistollingstherapie voor de preventie en de therapie van atherosclerotische vaatafwijkingen.

*De betekenis van de schildklierfunctie voor het optreden van aangeboren misvormingen**

DOOR DR H. J. DOKTER, HUISARTS TE AMSTERDAM

In een voordracht op het te Eindhoven gehouden ledencongres van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst heeft *van Creveld* er zeer onlangs nog eens de aandacht op gevestigd, dat de aangeboren afwijkingen een belangrijk deel vormen van de perinatale sterfte. Zoals bekend, kunnen deze afwijkingen worden veroorzaakt door exogene en endogene oorzaken. *Bruins* heeft medegedeeld, dat het tweelingonderzoek mogelijk in de toekomst een bijdrage kan leveren voor onze kennis betreffende de endogene oorzaken. Deze ontwikkeling verdient onze volledige aandacht. De tot nu toe bekende exogene oorzaken werden in 1950 door *van Creveld* op het congres van de Nederlandse Stichting tot bevordering der chirurgische wetenschappen besproken. Naast een aantal andere, werden hier ook de endocriene stoornissen van de moeder genoemd. Het lijkt van belang, een

bepaald onderdeel van de aetiologie der aangeboren misvormingen nader te bespreken.

Eggenberger heeft er op gewezen, dat in kropgebieden het aantal congenitale misvormingen relatief groter is dan in gebieden waarin krop niet voorkomt. Zo vond hij in het kropcentrum Appenzell in Zwitserland vrij veel afwijkingen als hazelip, gespleten verhemelte, omphaloenterocele, hypospadie, spina bifida en anencephalus. Het bleek hem, dat tijdens de later ingevoerde jodiumproflaxe dit aantal belangrijk afnam. Volgens *Eggenberger* was de gestoorde schildklierfunctie van de moeder verantwoordelijk voor de ontwikkelingsstoornissen.

Polman heeft medegedeeld, dat in het oostelijk kropgebied van Friesland aangeboren misvormingen meer voorkomen dan in het kropvrije zeekleigebied. *Pasma* vond, dat in de zuidoosthoek van Friesland (gemeente Ooststellingwerf) het percentage gevallen van ernstige congenitale misvormingen, leidend tot de dood, meer dan tweemaal zo groot was als in de kroparme gemeente Lemster-

* Naar een voordracht gehouden voor het centrum Amsterdam van het N.H.G.

land. Ditzelfde gold voor de aangeboren doofstomheid; in het kleigebied vond Pasma 1,7 gevallen per 10.000 inwoners en in het zandgebied 4 gevallen. Ook deze auteur was van mening, dat de hypothyreoïdie van de moeder oorzaak kan zijn van het vóórkomen van congenitale misvormingen bij het nageslacht.

Bos heeft een vrouw beschreven van 30 jaar met een zeer sombere anamnese. Zij had in totaal vijfmaal een abortus gehad. Daarna kreeg zij een kind met een afwijking aan de maaguitgang, welk kind een week na de geboorte overleed. Een ander kind werd dood geboren en toonde een misvorming van het hoofd. De achtste zwangerschap eindigde met de geboorte van een anencephalus. Bij onderzoek bleek de patiënte een grondstofwisseling te hebben van — 13,5 procent. Nadat zij Thyranon had gekregen, zijn nog vijf kinderen geboren, waarvan nog twee afwijkingen vertoonden (hypofysaire insufficiëntie bij te kleine sella turcica en torenschedel). Ook Bos veronderstelde, dat de dysfunctie van de schildklier als oorzaak van de opgetreden misvormingen mocht worden gezien, al wenste hij de endogene oorzaken niet geheel uit te sluiten.

Ten Berge heeft in het nieuwe Leerboek der verloskunde geschreven, dat bij gebrek aan jodium in de voeding en bij hypothyreoïdie van de moeder de kans op aangeboren misvormingen bij het kind groter is dan normaal.

Hoet (1957) had een patiënte, die op 17-jarige leeftijd een thyreoïdectomie had ondergaan en die vier jaar later bleek te lijden aan een forme fruste van myxoedeem. Een zwangerschap eindigde toen met de geboorte van een anencefaal kind.

Een andere vraag, welke ons in dit verband bezig houdt, is of de antithyreïde stoffen, wanneer zij aan de zwangere worden gegeven, aangeboren afwijkingen kunnen veroorzaken. Klinische gegevens zijn, wat de laatste vraag betreft, zeer schaars. De antithyreïde stoffen worden in de kliniek voornamelijk gebruikt bij thyreotoxice en het samengaan van deze toestand en zwangerschap komt betrekkelijk zelden voor (Holmer). De meningen over de invloed van de antithyreïde stoffen op de zich ontwikkelende vrucht zijn verdeeld. Reveno en Caren konden geen enkele invloed van deze stoffen op de foetus vaststellen, terwijl anderzijds een groep onderzoekers moet worden genoemd, die wel afwijkingen hebben gevonden. Davis en Forbes beschreven een vrouw van 21 jaar, die wegens thyreotoxice werd behandeld met thiouracil. Tijdens deze behandeling werd zij zwanger. De behandeling werd voortgezet. In de zesde maand van de graviditeit overleed de vrouw plotseling op onverklaarbare wijze. De zes maanden oude foetus toonde hypertrofie en hyperplasie van de schildklier en ook andere tekenen van hyperfunctie, zoals hyperemie en colloidvermindering.

Anderen beschreven soortgelijke gevallen. White-law vermeldde de ziektegeschiedenis van een gravida, die vanaf de zesde maand van de graviditeit

behandeld was met 0,4 g thiouracil per dag wegens ernstige hyperthyreoïdie. Het kind, dat geboren werd, was een anencefaal. Structuur, gewicht en jodiumgehalte van de schildklier waren normaal. De schrijver meende, dat de therapie met antithyreïde stoffen niet verantwoordelijk was geweest voor het ontstaan van de congenitale misvorming. Bell behandelde 21 zwangere vrouwen met antithyreïde stoffen. Naast een aantal normale kinderen, werden vier kinderen geboren die niet normaal waren. Eén van deze laatsten toonde een congenitale misvorming, waarvan de aard niet kon worden achterhaald. De drie anderen waren gestorven zonder aantoonbare misvormingen.

Interessant is de mededeling van Elphinstone, die een vrouw van 29 jaar beschreef, die tijdens de laatste vier maanden van de graviditeit werd behandeld met methylthiouracil wegens thyreotoxicose. Het kind bleek bij de geboorte te lijden aan hypothyreoïdie. De psychische ontwikkeling van het kind was vertraagd. De schildkliervergroting, die bij de geboorte aanwezig was, was na acht maanden verdwenen. De schrijfster heeft tien gevallen uit de literatuur verzameld, waarbij een afwijking van het kind werd geweten aan thiouracil-toediening aan de moeder tijdens de zwangerschap. Morris gaf de ziektegeschiedenis van een primipara van 20 jaar lijdend aan thyreotoxice. De vrouw werd behandeld met 100 mg methylthiouracil per dag. Het kind leed aan hypothyreoïdie. Op de leeftijd van acht maanden had het een hydrocefalus, maar de verschijnselen der hypothyreoïdie waren toen geheel verdwenen.

Birkenhäger heeft als een van de oorzaken van struma congenita thiouracil-toediening tijdens de zwangerschap vermeld. Hij heeft 51 gevallen uit de literatuur verzameld. In al deze gevallen was sprake van een gecombineerde invloed van M. Basedow en thiouracil op de schildklier van de foetus. Er bleek zevenmaal struma congenita te zijn gediagnostiseerd (14 procent). Volgens Birkenhäger komt bij de ziekte van Basedow struma congenita voor in 4 procent van de gevallen, zodat de toename van 4 tot 14 procent te wijten zou zijn aan de thiouracil-behandeling.

Bongiovanni c.s. beschreven drie gevallen van congenitaal struma, waarvan twee zeer waarschijnlijk waren veroorzaakt door de toediening van antithyreïde stoffen aan de moeder tijdens de graviditeit. Ook Aaron e.a. vermeldden een dergelijk geval. Hadorn behandelde onder meer een vrouw gedurende de eerste zeven maanden van de graviditeit met 75 mg thiouracil per dag. Het kind, dat dood werd geboren, toonde een meningocele. De schrijver maande tot voorzichtigheid bij de behandeling met antithyreïde stoffen tijdens de graviditeit.

Handelsman en Sussman hebben gewezen op het toenemend aantal congenitale struma's ontstaan als gevolg van het toedienen van thioureumderivaten aan de moeder tijdens de graviditeit. Zij hebben

zes gevallen vermeld, waarbij met succes een partiële thyroïdectomie vlak na de geboorte werd verricht en beschrijven zelf een zevende geval. *Langkamp* (persoonlijke mededeling) bewerkte de gegevens uit de Universiteits-vrouwenkliniek te Amsterdam* van 85 vrouwen met struma, die sinds de laatste oorlog waren bevallen. Van hen hadden 47 geen klinische verschijnselen van een dysfunctie van de schildklier en werden dan ook niet behandeld. Verschijnselen van thyreotoxicose hadden 26 vrouwen, die daarvoor werden behandeld met fenobarbital. Onder hen bevond zich één vrouw, die een kind kreeg met een struma congenita. De overige twaalf vrouwen werden of behandeld met antithyreoidale stoffen of werden geopereerd (één patiënte); met één uitzondering kregen deze twaalf vrouwen normale kinderen, die ook geen verschijnselen van struma congenita vertoonden. De uitzondering betrof een vrouw van 25 jaar, die een basaal metabolisme van + 25 procent had vanaf de tweede zwangerschapsmaand. Zij kreeg daarvoor 100 mg prostrumyl per dag, maar ondanks deze therapie was het basaal metabolisme in de achtste maand nog + 22 procent. Het kind bleek bij de geboorte een cheilognathoschisis te hebben.

* * *

Samenvattend kan worden gezegd, dat met uitzondering van macroscopische en microscopische veranderingen van de schildklier, er tot nu toe in de klinische literatuur geen enkel duidelijk geval van aangeboren stoornis is te vinden, dat met zekerheid zou kunnen worden toegeschreven aan de toediening van antithyreoidale stoffen tijdens de zwangerschap.

Wij hebben onderzoeken gedaan bij een groep wijfjesratten, die gedurende kortere of langere tijd vóór de bevruchting methylthiouracil per os toegediend kregen. Daarbij bleek het basaal metabolisme te dalen, het gewicht van de dieren toe en de fertiliteit af te nemen. De schildklier toonde postmortaal veranderingen in de zin van hypertrofie en hyperplasie. Op de 20e dag van de zwangerschap, welke 21 dagen duurt, werden de jongen nauwkeurig onderzocht op het voorkomen van aangeboren misvormingen. Macroscopische misvormingen werden niet waargenomen. Wel vonden wij bij microscopisch onderzoek in een aantal ogen retinaplooiën en lensveranderingen. Bovendien bleek de sterfte van de embryonen tijdens de zwangerschap aanzienlijk hoger dan normaal. Deze sterfte hield echter geen verband met de ernst van de hypothyreoïdie. De schildklier van de embryonen vertoonde veranderingen, die op hyperfunctie wezen.

Wij zijn van mening, dat de hypothyreoïdie van het moederdier verantwoordelijk is voor het optreden van de aangeboren oogmisvormingen bij de jongen.

* Gaarne spreek ik mijn dank uit aan Prof. Dr G. J. Kloosterman voor zijn toestemming deze gegevens te mogen publiceren.

Algemeen neemt men aan, dat de antithyreoidale stoffen direct niet gevaarlijk zijn voor het zoogdierembryo. Indirect kunnen zij wel degelijk via de moederlijke schildklier invloed uitoefenen op het embryo. Mogelijk kunnen de antithyreoidale stoffen ook via de placenta de embryonale schildklier beïnvloeden.

Tijdens onze experimenten is gebleken, dat er geen correlatie bestond tussen de ernst van de hypothyreoïdie van het moederdier en het al of niet optreden van aangeboren oogmisvormingen. Alleen de aanwezigheid van de hypothyreoïdie, hetzij licht, hetzij ernstig, is voldoende om afwijkingen bij de vrucht te veroorzaken (*Dokter*).

De experimentele gegevens stemmen hier overeen met de onderzoeken van Eggenberger en Pasma in de kropgebieden. Ook de experimenten verricht door *Langman* en *Van Faassen* met ratten, steunen deze opvatting. Mogelijk zal deze mededeling er toe kunnen bijdragen, bij het optreden van een congenitale misvorming, aandacht te schenken aan de moederlijke schildklier als mogelijke oorzaak. Daarbij zullen wij ons echter moeten troosten met de gedachte, dat deze slechts in een zeer klein aantal gevallen inderdaad aansprakelijk kan worden gesteld voor de opgetreden misvorming bij het kind.

- Aaron, H. A., S. J. Schneierson and E. Siegel (1955) J. Amer. med. Ass. 159, 848.
 Bell, G. O., (1950) J. Amer. med. Ass. 144, 1243.
 Birkenhäger, W. (1953) Struma congenita. Uitgever De Jong, Rotterdam.
 Bongiovanni, A. M., W. R. Eberlein, W. B. Anderson and W. Nagel (1955) Amer. J. Dis. Child. 90, 610.
 Bos, J. (1955) Ned. T. Geneesk. 99, 2141.
 Bruins, J. W. (1960) Med. Contact 15, 683.
 Caren, R. (1949) J. Clin. Endocr. 9, 903.
 Creveld, S. van (1960) Ned. T. Geneesk. 104, 2026.
 Davis, L. J. and W. Forbes (1945) Lancet II, 740.
 Dokter, H. J. (1956) Ned. T. Geneesk. 100, 3133.
 Dokter, H. J. (1958) Anti-thyreoidale stoffen en aangeboren misvormingen. Acad. proefschrift. Oosterbaan & le Cointre, Goes.
 Eggenberger, H. (1934) Geneesk. Bl. 23, 77.
 Elphinstone, N. (1953) Lancet I, 1281.
 Faassen, F. van (1957) Hypothyreoïdie en aangeboren misvormingen. Oosterbaan & le Cointre, Goes.
 Hadorn, W. (1955) Schweiz. med. Wschr. 85, 659.
 Handelsman en Sussman (1957) Ann. Surg. 145, 109.
 Hoet, J. P. (1957) Het Hormoon 21, 17.
 Holmer, A. J. M. e.a. (1956) Leerboek der Verloskunde. Holkema en Warendorff, Amsterdam.
 Langman, J. en F. van Faassen (1955) Ned. T. Geneesk. 99, 2119.
 Langman, J. en F. van Faassen (1955) Ned. T. Geneesk. 99, 3233.
 Morris, D. (1953) Lancet II, 1284.
 Pasma, F. (1948) Geneesk. Bladen 42, 243.
 Pasma, F. (1948) Ned. T. Geneesk. 92, 3630.
 Polman, A. (1947) T. Soc. Geneesk. 23, 393.
 Polman, A. (1949) Genetica 25, 29.
 Reveno, W. S. (1948) J. clin. Endocr. 8, 866.
 Whitelaw, M. J. (1947) Endocr. 40, 457.