

Hyperthyreoïdie, diagnostiek en medicamenteuze therapie

DOOR G. KOLSTERS, ARTS*

De meest voorkomende vormen van hyperthyreoïdie zijn de ziekte van Basedow — met meer recht ook de ziekte van Graves genoemd — en de multinodulaire toxische struma. De uninodulaire toxische struma of hyperfunctionerend toxisch schildklieradenoom is zeldzamer; dit maakt ongeveer 5 procent uit van de toxische nodulaire strumavormen. Aan het toxische adenoom is de naam Plummer verbonden. In de beginfase van een auto-immune thyreoïditis — de ziekte van Hashimoto — kan ook hyperthyreoïdie ontstaan door het in overmaat vrijkomen van schildklierhormoon uit gedestrueerde follikels. Verder kan hyperthyreoïdie zich secundair voordoen als gevolg van een overmatige produktie van thyreoïd stimulerend hormoon (T.S.H.). Dit wordt onder meer bij acromegalie gezien. Bij de verdere bespreking zullen wij ons tot de eerste drie vormen beperken.

Struma diffusa. De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door een diffuse schildkliervergroting, infiltratieve oogafwijkingen en infiltratieve huidafwijkingen, gewoonlijk gelokaliseerd pretibiaal myxoedeem genoemd.

De laatste jaren is steeds meer duidelijk geworden dat een IgG-globuline, bekend onder de naam „long acting thyroid stimulator” (L.A.T.S.) bij het ontstaan van de ziekte van Graves is betrokken. Dit zou kunnen wijzen op een auto-immun proces. L.A.T.S. wordt bij 50 tot 80 procent van de patiënten, lijdend aan de ziekte van Graves, in het bloed aangetroffen (*Carneiro en medewerkers; Mc.Kenzie; Lipman en medewerkers*). Dit percentage is het hoogst wanneer zowel infiltratieve ophthalmopathie als pretibiaal myxoedeem aanwezig zijn. De concentratie aan L.A.T.S. in het plasma correleert overigens niet met het verloop van de hyperthyreoïdie. L.A.T.S. blijkt wat betreft antigeen-antilichaamreacties een grote affiniteit voor de microsomen in de schildklier cel te hebben. Het kan echter alleen als een essentiële factor bij het ontstaan van de ziekte van Graves worden gezien, indien sprake is van een stimulerende invloed. Hoe onwaarschijnlijk ook, dit is eveneens van andere auto-immun processen bekend (*Doniach en Roitt*). Cytotoxische antilichamen tegen schildklierweefsel waren reeds lang bekend. Deze spelen een fundamentele rol bij de ontwikkeling van de ziekte van Hashimoto (struma lymphadenoma-

toza). Bij dit ziektebeeld ontstaat dan ook destructie.

Afhankelijk van de ernst van de auto-immunreactie zullen wisselende hoeveelheden schildklierhormoon uit de follikels vrijkomen. Hyperthyreoïdie kan hiervan het gevolg zijn, maar deze is van korte duur. Ernstige weefselbeschadiging leidt tot myxoedeem. Opvallend is dat ook bij de ziekte van Graves bij een groot aantal patiënten cytotoxische antilichamen worden gevonden, alhoewel in beduidend lagere concentraties dan bij de ziekte van Hashimoto. In familiair verband komen beide ziektebeelden frequenter voor dan zou mogen worden verwacht. Een zekere relatie lijkt aannemelijk, maar er blijven vele vraagtekens. Bij de ziekte van Graves, maar ook bij de toxische uni- en multinodulaire struma werkt de schildklier autonoom. Hieronder wordt verstaan dat met extra toegevend schildklierhormoon de hormoonsynthese niet kan worden geremd.

In de normale situatie mag worden verwacht dat de hypofyse minder T.S.H. zal produceren, waarop de schildklier reageert met activiteitsvermindering. Bij autonomie lijkt het terugkoppingsmechanisme schildklier-hypofyse te zijn verstoord.

Autonomie is een relatief begrip, het geldt bij de ziekte van Graves alleen in de genoemde proefopstelling. Ontstaat namelijk als gevolg van behandeling hypothyreoïdie, dan blijkt het struma groter te worden. Daar dit aan de werking van T.S.H. wordt toegeschreven, moet er een hypofyse-schildklier wisselwerking zijn blijven bestaan. De ziekte van Graves verloopt met remissies en exacerbaties. *Mc.Larty en medewerkers* beschreven spontane remissies bij vijf patiënten. Dit was — minder gedocumenteerd — al bekend uit de tijd vóór het toepassen van therapie. Bij een groot aantal patiënten krijgt men de indruk dat emoties, intercurrente ziekten en traumata het ziektebeeld hebben uitgelokt. Ook veranderingen in de reproductieve sfeer zoals graviditeit en menopauze, lijken een rol te spelen. Volgens *Gibson* zal men echter zeer kritisch moeten zijn bij het aannemen van een acuut uitlokkend moment.

Multinodulair toxisch struma. Bij de multinodulaire toxische struma kunnen in de schildklier verscheidene knobbels worden gevoeld. De overmatige hormoonproduktie vindt plaats in het tussen de nodi aanwezige schildklierweefsel. Vooral in gebieden met endemische krop komt bij een groot

* Afdeling Inwendige Geneeskunde, Zuiderziekenhuis, Rotterdam.

deel van de bevolking — vooral bij mensen ouder dan veertig jaar — nodulair vergroot struma voor. Er zijn percentages beschreven van 30 tot 50. Sommigen nemen aan dat het ontstaan van schildklierknobbels tot het verouderingsproces behoort, maar kennelijk heeft ook een minder ruime jodiumvoorziening invloed. Wanneer een multinodulair struma hyperthyreoïdie veroorzaakt, zou men zich kunnen voorstellen dat er sprake is van een struma diffusa, dus van de ziekte van Graves, toevallig samengaand met knobbels in de schildklier. Verschillende schrijvers, onder meer *Skillern en medewerkers* gaan hiervan uit.

De voor de ziekte van Graves kenmerkende oogsymptomen komen echter zelden voor. Ook is er geen gelijkmatige hormoonproductie in het tussen de nodi gelegen stroma. Het beloop zou minder wisselen dan bij de ziekte van Graves. De schildklier kan jarenlang autonoom werken, terwijl klinisch een toestand bestaat van euthyreoïdie. Het ontstaan van hyperthyreoïdie lijkt in deze gevallen afhankelijk van verdere toeneming van het autonoom functionerende schildklierweefsel. L.A.T.S. kan bij de toxische nodulaire strumavormen niet in het bloed worden aangetoond tenzij tevens de ziekte van Graves bestaat.

Toxisch schildklieradenoom. Bij het eveneens autonoom werkende hyperfunctionerende schildklieradenoom kan bij palpatie in de meeste gevallen één nodus worden gevoeld. Bij hyperthyreoïdie heeft deze knobbel meestal een doorsnede groter dan 3 cm (*Skillern en medewerkers*). Zoals vermeld, is een toxisch adenoom een zeldzame oorzaak voor hyperthyreoïdie. Dezelfde schrijvers vermelden naast 2 800 patiënten met andere oorzaken van hyperthyreoïdie, 46 patiënten met een toxisch adenoom. De overmatige hormoonproductie vindt plaats in het adenoom zelf, met als gevolg dat in andere gebieden de schildklieractiviteit wordt onderdrukt. Het klinische beloop vertoont eenzelfde beeld als bij de multinodulaire toxische struma. Soms komen exacerbaties voor (*Silverstein en medewerkers*).

Degeneratieve processen in een „hot nodule” kunnen de patiënt spontaan van zijn hyperthyreoïdie doen genezen. Bij bejaarde mensen kan het toxische adenoom soms een „apathische” of „akinetische” vorm van hyperthyreoïdie veroorzaken, waarbij hartritme stoornissen of angina pectoris op de voorgrond staan. Wat betreft de behandeling neemt het toxische adenoom een aparte plaats in.

Klinische verschijnselen. Schildklierhormonen beïnvloeden op subcellulair niveau vrijwel elk orgaan- en enzymstelsel. Het klinische beeld bij een overmatige productie van deze hormonen is dan ook de resultante van vele, meestal versneld werkende processen.

Klachten over warmte-intolerantie, hyperkinese en vermagering ondanks toegenomen voedselgebruik, duiden op een verhoogde metabole activi-

teit. Wordt verder bij lichamelijk onderzoek een schildkliervergroting gevonden waarover een vaatgeruis kan worden gehoord, dan zijn sterke aanwijzingen voor het bestaan van hyperthyreoïdie aanwezig. De polsfrequentie in rust is meestal meer dan 90 slagen per minuut. Vaak wordt een fijnslagige, snelle tremor aan de vingers gezien. Is het ziektebeeld minder duidelijk uitgesproken, dan is onderscheiding met klachten van nerveuze aard soms moeilijk. *Gurney en medewerkers* hebben erop gewezen, dat sensaties als overmatig transpireren, hartkloppingen en snelle vermoeibaarheid even frequent bij een zogenaamde „anxiety state” voorkomen als bij hyperthyreoïdie. Afwijkende vorm en consistentie van de schildklier en ook het vinden van oogsymptomen kan ons verder helpen bij het zoeken naar de oorzaak van de verhoogde hormoonproductie.

Laboratoriummethoden. De indicator die in het ideale geval zou kunnen aansluiten bij de klinische waarnemingen, is de mate van energie-omzetting onder basale omstandigheden. Bij het vaststellen van een verhoogd basaal metabolisme — een in principe calorimetrische bepaling — constateert men het effect van de grotere hoeveelheid schildklierhormonen op de weefsels. Dit veroorzaakt immers de klachten. Door merendeels technische problemen kan men echter slechts bij 50 tot 80 procent van de patiënten enige waarde aan de bepaling toekennen. Daarom is men gaan zoeken naar indicatoren van het metabolisme in de schildklier zelf.

In grote lijnen worden twee verschillende methoden gevolgd. In de eerste plaats kan de concentratie aan schildklierhormonen in het bloed worden bepaald: dit zijn thyroxine (T-4) en trijodo-thyronine (T-3), met respectievelijk vier en drie jodiumatomen per molecuul. Deze hormonen zijn voor een groot deel aan de serumeiwitten gebonden, thyroxine is bijvoorbeeld maar voor ongeveer 0,05 procent als vrije fractie aanwezig. De hoeveelheid vrij hormoon is beslissend voor het metabolisme op celniveau. Met het „protein-bound iodine” gehalte (P.B.I.) bepaalt men het aan eiwit gebonden jodium. Zonder in te gaan op alle eventueel mogelijke problemen is het een bekend feit, dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen de bepaling soms jarenlang kunnen storen. Ideaal is T-3 en T-4 afzonderlijk te bepalen.

Een indirecte methode voor het bepalen van de hormoonconcentratie in het serum is de hars „uptake”. Bij deze bepaling wordt in vitro aan het serum van de patiënt een overmatige hoeveelheid gemerkt trijodo-thyronine toegevoegd, dat de bindingsplaatsen aan eiwit verzadigt. Het overblijvende deel wordt aan hars gebonden en gemeten. Een verhoogde hars „uptake” betekent dus een verminderd aantal vrije bindingsplaatsen aan eiwit. Het serum is dientengevolge meer met hormonen verzadigd dan normaal, dus moet de concentratie verhoogd zijn. Deze bepaling wordt onbetrouw-

baar wanneer door bijvoorbeeld graviteit de hoeveelheid „drager” eiwit toeneemt.

Een veelgebruikte maat is de zogenaamde vrije-thyroxine-index. Dit is het mathematische produkt van P.B.I. en het percentage hars „uptake” in vergelijking met normaal serum. Dit „kunst”-produkt correleert fraai met het vrije T-4 gehalte.

Een tweede aangrijpingspunt voor bestudering van de schildklierwerking is het meten van de opneming van een speurdosis radioactief jodium in de schildklier. Na bijvoorbeeld 5, 24 en 48 uur kan de hoeveelheid radioactiviteit over de schildklier worden gemeten en kan worden berekend welk percentage van de toegediende hoeveelheid in de schildklier is opgenomen. Dit is bij hyperthyreoïdie verhoogd. Tijdens dit onderzoek kan in het serum van de patiënt bijvoorbeeld na 24 uur de hoeveelheid aan eiwit gebonden J^{131} worden gemeten. Is dit gehalte hoger dan normaal, dan bestaat kennelijk een snelle jodium „turn-over”.

Het bestaan van autonomie van de schildklier kan worden nagegaan door „uptake” waarden te vergelijken voor en na toediening van schildklierhormoonpreparaten. Normaal moet de „uptake” hierdoor zeer duidelijk dalen, blijft deze echter op hetzelfde niveau dan werkt de schildklier autonoom. Door middel van „scanning” kan men vaststellen op welke wijze het radioactieve jodium in de schildklier is gedistribueerd. Bij de ziekte van Graves is de verdeling egaal. Het beeld bij de toxische multinodulaire struma toont ophelderingen op plaatsen waar nodi aanwezig zijn met weinig of geen activiteit. Ook het verdere beeld is bij deze strumavorm wat meer onregelmatig dan bij de ziekte van Graves. Bij het toxische adenoom blijkt de radioactiviteit zich vrijwel alleen in het adenoom te bevinden. De rest van de schildklier vertoont geen of zeer weinig activiteit. Opvallend is, dat bij het toxische adenoom bij 30 tot 70 procent van de patiënten een normale radioactieve jodium „uptake” wordt gevonden. Wel kan er een snelle jodium „turn-over” bestaan.

Therapie. De behandeling van hyperthyreoïdie was voor de jaren '40 een chirurgische aangelegenheid. Het was bekend dat sedativa en jodium — reeds door Basedow toegepast — een gunstig effect op het ziektebeeld hadden, maar als definitieve vorm van behandeling kwam alleen subtotaal thyreoïdectomie in aanmerking. Hiermede werden en worden goede resultaten verkregen.

Het ontdekken van onbloedige, maar zeker niet altijd conservatief te noemen methoden, heeft ertoe geleid dat huisarts en internist meer en meer de behandeling hebben kunnen overnemen.

Jodium. In de laatste jaren zijn er weinig nieuwe gezichtspunten bijgekomen wat betreft het gebruik van jodium bij de behandeling van hyperthyreoïdie. De behandelingsvorm die bekend staat als „plummen” berust op de grote gevoeligheid van de hyperactieve schildklier voor jodium. Dit wordt

reeds bereikt met doseringen van 6 mg jodium per dag en dus zeker met 250 mg per dag volgens het schema van Plummer (solutio Lugoli fortior).

Op een normale schildklier heeft jodium geen klinisch merkbare, remmende invloed. De vascularisatie van de schildklier wordt na jodiumtoediening minder. Dit lijkt niet eenvoudig door T.S.H.-remming te kunnen worden verklaard, omdat bij gelijktijdige toediening van jodium en T.S.H. hetzelfde effect wordt bereikt. Onder invloed van een overmaat jodium vermindert de hormoonsecretie (*Wartofsky en medewerkers*), maar ook de hormoon synthese wordt geremd. Door therapeutische hoeveelheden jodium wordt de overmatige hormoonproductie juist tot het normale niveau teruggebracht. Dit is nog niet verklaard. Het effect wordt enkele dagen na het begin van de behandeling reeds duidelijk, het is meestal maximaal na 10 tot 14 dagen. Vooral bij ernstige hyperthyreoïdie kan dit maximum ook later optreden.

Jodium kan maandenlang met goed gevolg worden doorgegeven, maar uiteindelijk ontstaat meestal toch weer hyperthyreoïdie. De zogenaamde jodium-Basedow, een verergering van de hyperthyreoïdie tijdens jodiumtoediening, is berucht. Toch heeft dit ziektebeeld door zijn zeldzaamheid nauwelijks klinische betekenis. Jodiumtherapie is nog steeds van grote waarde voor het snel onder controle krijgen van de thyreotoxische crisis. In de preoperatieve periode is jodiumtherapie belangrijk, vooral door het effect op de vascularisatie.

Kaliumperchloraat. De affiniteit van de schildklier voor perchloraat is groter dan voor jodide. Het mechanisme dat voor de opneming van jodide in de schildklier zorgdraagt, de zogenaamde jodiumpomp, wordt door perchloraat geblokkeerd en het aanwezige jodide wordt uitgedreven. Hierop berust het therapeutische effect. Van dit werkingsmechanisme wordt bij congenitale vormen van struma door enzymstoornissen een diagnostisch gebruik gemaakt.

De behandeling met kaliumperchloraat heeft geruime tijd in het centrum van de belangstelling gestaan. Ernstige bijverschijnselen bleken echter een groot nadeel. *Barzilai en Sheinfeld* zagen vijf patiënten met ernstige beenmergbeschadiging onder 76 met kaliumperchloraat behandelde patiënten. Twee patiënten overleden.

Thiouracil en imidazol-preparaten. Thiouracil-derivaten en middelen als methimazol en carbimazol remmen de oxydatie van het door de jodiumpomp in de schildklier cel opgenomen jodide tot elementair jodium. Als gevolg hiervan kan geen inbouw in het tyrosine molecuul plaatsvinden.

De behandeling wordt begonnen met hoge doseringen tot de patiënt euthyreoot is. Dit kan enkele weken tot verscheidene maanden duren, hetgeen afhankelijk is van de hoeveelheid reeds in de schildklier aanwezig hormoon. Doorgaans begint de hyperfunctie na twee weken aantoonbaar af te nemen

en is na een maand het resultaat volledig. Wordt na verloop van een maand nog geen effect gezien, dan is het aan te raden de dosis te verdubbelen. Een te drastische behandeling leidt tot hypothyreoïdie en schildkliervergroting (*Solomon en medewerkers*). Is de patiënt door de aanvankelijk hoge doseringen euthyreoot geworden, dan zal een onderhoudsdosering moet worden gezocht. Deze onderhoudsdosering kan met goed gevolg jarenlang worden doorgegeven.

Goodwin en medewerkers vervolgden 105 patiënten tot zes jaar na het begin van de behandeling. Al deze patiënten bleven euthyreoot. Een dergelijke vorm van therapie lijkt echter voorbehouden voor de groep patiënten, bij wie behandelingsvormen met meer risico's moeten worden afgeraden. Meestal worden deze thyreostatica echter in de vorm van een kuur gegeven, waarbij de onderhoudsdosering na een tot twee jaar wordt gestaakt. Veertig tot zeventig procent van de patiënten blijkt dan lange tijd euthyreoot te blijven (*Mc.Cullagh en Cassidy; Reveno en Rosenbaum*). Er zijn remissies van tientallen jaren bekend.

Een recidief van hyperthyreoïdie komt hoofdzakelijk voor binnen vijf maanden na het staken van de behandeling. Van de patiënten met een recidief krijgt weer 40 tot 50 procent een langdurige remissie na een tweede kuur; 75 tot 80 procent van de patiënten zal dan lange tijd zonder behandeling kunnen. Na een derde en volgende kuur neemt het percentage lang aanhoudende remissies sterk af. In het algemeen wordt dan ook geadviseerd bij het tweede recidief een andere vorm van behandeling te zoeken, namelijk of toediening van radioactief jodium, meestal ^{131}J , of operatie (*Hershman en medewerkers; Richards; Astwood*).

Langdurige remissies na therapie met thyreostatica doen zich vooral voor bij milde vormen van hyperthyreoïdie van korte duur. Volgens *Solomon en medewerkers* mag ook een goed resultaat worden verwacht wanneer de schildklier tijdens de behandeling kleiner wordt. *Alexander en medewerkers* zagen vooral langdurige remissies wanneer de schildklier tijdens de behandeling de autonome werking bleek te hebben verloren. Door thiouracil en imidazol-preparaten is wel de oxydatie van jodiumionen gestoord, maar niet de opname van jodium in de schildklier. Wanneer de „uptake” van ^{131}J twintig minuten na toediening wordt gemeten in plaats van zoals gebruikelijk na 5 tot 24 uur na toediening, kan men over deze jodiumpomp informatie verkrijgen.

Ook de jodiumpomp staat onder invloed van T.S.H.. Op grond hiervan is het mogelijk tijdens behandeling met thyreostatica een suppressietest uit te voeren. Volgens *Alexander en de zijnen* blijken vooral die patiënten, bij wie de twintig minuten „uptake” door trijodo-thyronine kan worden onderdrukt, een goede kans te hebben op een langdurige remissie. Toch komen ook bij hen recidieven voor. Genoemde auteurs bevelen dan ook

aan deze test na een half jaar behandeling uit te voeren. Blijkt geen autonomie meer te bestaan, dan kan van een voortgezette kuur een goed resultaat worden verwacht. In de andere gevallen kan zonder tijdverlies een andere vorm van therapie worden gekozen.

Van thiouracil-derivaten en imidazol-preparaten worden bij 3 tot 5 procent van de patiënten bijwerkingen gezien zoals hoofdpijn, gewrichtsklachten, temperatuurverhoging en huidverschijnselen. Ernstige beenmergremmingen komen bij 0,3 tot 0,7 procent van de patiënten voor. Agranulocytose is onafhankelijk van de dosering en ontstaat abrupt. Zelfs door wekelijks het aantal leukocyten te controleren kan men deze levensbedreigende toestand niet zien aankomen. Een kwart van de patiënten met agranulocytose overlijdt.

Bij multinodulair toxisch struma en de ziekte van Graves zijn de resultaten van de behandeling ongeveer gelijk. Hyperthyreoïdie bij toxisch adenoom kan veel moeilijker met thyreostatische middelen worden bestreden. Het duurt veel langer voordat de patiënt klinisch euthyreoot is en na het staken van de behandeling recidiveert de hyperthyreoïdie vrijwel altijd. De genoemde resultaten gelden dan ook alleen voor de ziekte van Graves en voor de multinodulaire toxische struma.

Radioactief jodium. Door behandeling met een radioactief jodiumisotoop, doorgaans ^{131}J , kunnen juist de actieve schildkliercellen aan een ioniserende straling worden blootgesteld.* Het reproductieve element van de cel is gevoeliger voor straling dan het hormoonproducerende. Dit kan verklaren waarom vele jaren na de behandeling nog hypothyreoïdie kan optreden. Met de behandeling wordt beoogd de overmatige hormoonproductie te verminderen door de hormoonproducerende cellen te beschadigen. In wezen is deze therapie dus even weinig conservatief als de chirurgische.

Door de grote affiniteit van de schildklier voor de jodiumionen is het niet waarschijnlijk dat elders in het lichaam belangrijke stralingseffecten kunnen worden verwacht. Extrathyreoïdale bijwerkingen werden steeds gevreesd, maar het ontstaan ervan is nog niet overtuigend bevestigd. Leukemie komt bij patiënten met hyperthyreoïdie meer voor dan bij groepen controlepersonen, maar dit is evenzeer het geval na operatie als na behandeling met ^{131}J (*Saenger en medewerkers*). Er wordt nog steeds rekening gehouden met eventuele genmutaties, waardoor ^{131}J -behandeling in de fertile periode bij voorkeur wordt vermeden, zeker bij graviditeit. De kans op mutaties lijkt over een gehele populatie berekend, sinds het invoeren van ^{131}J -therapie echter nauwelijks te zijn toegenomen.

Enkele dagen na toediening van de therapeutische dosis kan de schildklier enigszins in grootte toenemen en pijnlijk zijn bij palpatie. Kortdurende

* N.B. Therapeutisch is de bètastraling van belang; bij de diagnostiek wordt van de gammastraling gebruik gemaakt.

verergering van de hyperthyreoïdie en ook stoornissen in de calciumstofwisseling kunnen complicerende factoren zijn, maar deze worden zelden gezien. Als een laat optredende complicatie is het ontstaan van schildkliercarcinoom genoemd. Dit is wel bij kinderen beschreven, maar slechts in enkele gevallen bij volwassenen. *Burke en medewerkers* zagen dit ziektebeeld bij een patiënt, tien jaar na toediening van ¹³¹J.

In tegenstelling tot de operatieve behandeling vormt het blijven bestaan van hyperthyreoïdie geen ernstig probleem. In deze gevallen kunnen aanvullende doses worden gegeven. Na de therapeutische „slok” duurt het enkele weken tot maanden voordat het effect duidelijk wordt. Er moet dus zeker niet te vroeg van een blijvende hyperthyreoïdie worden gesproken. De periode tussen toediening en effect van de therapie kan worden overbrugd met thyreostatica. Hiermede kan enkele dagen na de ¹³¹J-toediening worden aangevangen. Omdat de duur van de „latentietijd” afhankelijk is van de dosisgrootte kan, indien dit noodzakelijk is, toch snel een resultaat worden bereikt door veel hogere dan de gebruikelijke doses te geven. Een grotere kans op hypothyreoïdie moet dan evenwel worden ingecalculeerd.

Het grote struikelblok bij de behandeling met ¹³¹J is de bepaling van de dosis bij de individuele patiënt. Het meest doelmatig lijkt de hoeveelheid straling per gram actief schildklierweefsel te berekenen, uitgaande van de gemeten opname van een speurdosis ¹³¹J, de biologische en radioactieve halfwaardetijd en de schildklier grootte. Toch is men nooit zeker ervan dat de „uptake” bij het toedienen van de therapeutische dosis gelijk is aan die van de tracer-dosis en dat de verdeling gelijkmatig is. Zoals vermeld is het laatste bij nodulaire strumavormen zeker niet het geval. De belangrijkste bron van fouten is de bepaling van de schildklier grootte, waarvoor men van de palpatie afhankelijk is. Berekent men de dosis per gram weefsel zonder rekening te houden met halfwaardetijden, dan wordt de onzekerheid nog groter, terwijl dit a fortiori het geval is bij het geven van een vaste dosis zonder meer. Het grote gevaar op de achtergrond is het ontstaan van hypothyreoïdie en niet zozeer het onvoldoende bestrijden van hyperthyreoïdie. Alle drie methoden worden toegepast (*Freedberg en medewerkers; Segal en medewerkers, Hagen en medewerkers*).

Uit gegevens van *Belting en Einhorn* en *Van Dunn en Chapman* blijkt het percentage patiënten met hypothyreoïdie in de periode na de behandeling jaarlijks met 1 tot 3 procent toe te nemen. *Belting en Einhorn* vonden na een jaar bij 7,5 procent van de patiënten hypothyreoïdie, maar na zeven jaar was dit percentage opgelopen tot 26,5. Deze stijgende lijn blijkt zelfs na een dergelijke lange controleperiode geen neiging te vertonen om af te buigen. Dit onrustbarende cijfermateriaal heeft er

toe geleid de dosering te verlagen. Het nadeel hiervan is, dat het langer duurt voordat euthyreoïdie wordt bereikt en dat een grotere kans bestaat op noodzakelijke tweede of derde doses. *Hagen en medewerkers* zagen bij halvering van de dosering van 160 mC per gram weefsel naar 80 mC, het percentage patiënten met hypothyreoïdie na anderhalf jaar dalen van 33 naar 6. Het gemiddelde tijdsverloop tot het ontstaan van euthyreoïdie nam echter toe van 79 tot 112 dagen. Alhoewel hypothyreoïdie gemakkelijk is te behandelen, ontstaat de afwijking zo sluipend, dat voortdurende controle noodzakelijk is. De behandeling met verscheidene lage doses ¹³¹J met tijdelijke bijvoeging van thyreostatica, lijkt voor de nabije toekomst de beste kansen te hebben.

Ook wat deze behandelingsvorm betreft, neemt het toxische adenoom ten opzichte van de multinodulaire toxische struma en de ziekte van Graves een speciale plaats in. Behandeling met ¹³¹J is mogelijk, maar vereist hoge doseringen. Bij het toxische adenoom worden immers frequent lage „uptake”-waarden gevonden. Om effect te verwachten moeten echter ook hoge concentraties in de schildklier worden bereikt. *Skillern en medewerkers* adviseren de dosis zo aan te passen dat 20 mC in de schildklier komt. Hiervoor zijn soms giften van 100 tot 120 mC nodig. Het lijkt in deze gevallen beter een andere vorm van therapie te kiezen, zeker bij patiënten in de fertile levensfase.

Algemene richtlijnen. Bij verdenking op hyperthyreoïdie kunnen in afwachting van verdere diagnostiek, sederende middelen worden gegeven. Het laboratoriumonderzoek wordt hierdoor niet gestoord. De laatste jaren is duidelijk geworden dat bèta-adrenergische blokkade, bijvoorbeeld met propranolol, de klinische toestand sterk kan verbeteren. Bij een thyreotoxische storm kan met dit middel binnen enkele uren een dramatisch effect worden bereikt (*Das en Krieger*). Voor het overbruggen van de periode waarin de diagnose wordt gesteld, maar ook bij het inleiden van de gekozen therapie, lijkt propranolol het middel der keuze te worden. Door de huisarts kan propranolol in plaats van sedativa worden gegeven in een dosering van bijvoorbeeld 80 mg per dag.

Is de diagnose gesteld, dan zullen — met uitzondering van hyperthyreoïdie door toxisch adenoom — in de eerste plaats middelen als thiouracil of carbimazol in aanmerking komen. In enkele gevallen verdient het aanbeveling naast thyreostatica ook hormoonpreparaten te geven. Dit zal noodzakelijk zijn wanneer de patiënt met thyreostatica alleen niet stabiel euthyroot kan worden gemaakt en steeds wisselt tussen hypo- en hyperthyreoïdie. Ook indien gevaren zijn verbonden aan het mogelijk ontstaan van hypothyreoïdie, heeft deze behandelingsvorm de voorkeur.

Een en ander geldt zeer duidelijk in de graviditeit. Het kind kan namelijk eveneens hypothyroot worden met mogelijk (reversibele?) cerebrale stoor-

nissen. Ook speelt dit een rol bij mechanische problemen door grote struma's, daar immers bij hypothyreoïdie de struma groter wordt. Is de patiënt met een onderhoudsdosering van thyreostatica gedurende een tot twee jaar euthyreoot gebleven, dan zal bij de meeste patiënten kunnen worden geprobeerd of het ziektebeeld spontaan in remissie blijft. Is dit niet het geval — wat meestal in het eerste half jaar blijkt — dan is een tweede kuur aan te bevelen. Treedt na verloop van tijd weer hyperthyreoïdie op, dan zullen sommige patiënten goed zijn geholpen met voortzetting van een onderhoudsdosering.

Bij de meeste patiënten komt dan echter tot het 40e jaar operatieve therapie op de eerste plaats. Na de fertiele periode kan behandeling met radioactief jodium worden gekozen. Het blijven bestaan van hyperthyreoïdie na partiële strumectomie is een indicatie voor ¹³¹J-behandeling. Daar het toxische adenoom moeilijk langs conservatieve weg kan worden behandeld, komt operatie vóór alles in aanmerking. Bij het samengaan van hyperthyreoïdie met graviditeit geven de meeste klinici de voorkeur aan operatieve behandeling in de eerste helft van de zwangerschap. Anderen prefereren thyreostatica, waarbij de patiënte in lichte mate hyperthyreoot wordt gehouden of geven een combinatie van thyreostatica en hormoonpreparaten (*Werner*).

De grote winst sinds de jaren veertig is, dat thans voor de individuele patiënt een keuze kan worden gemaakt uit een aantal acceptabele vormen van behandeling.

Alexander, W. D., R. Mc. G. Harden en J. Shimmins (1966) *Lancet* II, 1041-1043.
Astwood, E. B. (1969) *J. Amer. med. Ass.* 207, 2109.

Barzilai, D. en M. Sheinfeld (1966) *Israel J. med. Sci.* 2, 453-456.
Beling, U. en J. Einhorn (1961) *Acta radiol.* 56, 275-288.
Burke, G., M. J. Levinson en I. H. Zitman (1967) *J. Amer. med. Ass.* 199, 247-251.
Carneiro, L., K. J. Dorrington en D. S. Dunro (1966) *Clin. Sci.* 31, 215-221.
Mc.Cullagh, E. P. en C. E. Cassidy (1953) *J. clin. Endocr.* 13, 1507-1512.
Das, G. en M. Krieger (1969) *Ann. intern. Med.* 70, 985-988.
Doniach, D. en I. M. Roitt, *Clinical aspects of immunology*. P. G. H. Gell and R.R.A. Coombs, sec. ed. Oxford, 1968.
Dunn, J. T. en E. M. Chapman (1964) *New. Engl. J. Med.* 271, 1037-1042.
Freedberg, A. S., G. S. Kurland, D. L. Chamovitz en A. L. Ureles (1952) *J. clin. Endocr.* 12, 87-111.
Gibson, J. G. (1962) *J. psychosom. Res.* 6, 93-116.
Goodwin, J. F., H. Steinberg en A. Wilson (1954) *Brit. med. J.* I, 422-425.
Gurney, C., R. Hall, M. Harper, S. Griffith Owen, M. Roth en G. A. Smart (1970) *Lancet* II, 1275-1278.
Hagen, G. A., R. P. Ouelette en E. M. Chapman (1967) *New. Engl. J. Med.* 277, 559-562.
Hershman, J. M., J. R. Givens, C. E. Cassidy en E. B. Astwood (1966) *J. clin. Endocr.* 26, 803-807.
McKenzie, J. M. (1968) *Physiol. Rev.* 48, 252-310.
McLarty, D. G., W. D. Alexander, R. Mc. G. Harden en J. W. K. Robertson (1971) *Lancet* I, 6-9.
Lipman, L. M., D. E. Green, N. J. Snijder, J. C. Nelson en D. H. Solomon (1967) *Amer. J. Med.* 43, 486-498.
Reveno, W. S. en H. Rosenbaum (1964) *Ann. intern. Med.* 60, 982-989.
Richards, J. B. (1968) *Ann. intern. Med.* 69, 1030-1033.
Saenger, E. L., G. E. Thoma, E. A. Tompkins (1968) *J. Amer. Med. Ass.* 205, 855-862.
Segal, R. L., S. Silver, S. B. Yohalem en S. Feitelberg (1961) *Amer. J. Med.* 31, 354-364.
Silverstein, G. E., G. Burke en R. Cogan (1967) *Ann. intern. Med.* 67, 539-548.
Skillern, P. G., E. P. Mc. Cullagh en M. Clamen (1962) *Arch. intern. Med.* 110, 888-897.
Solomon, D. H., J. C. Beck, W. P. Van der Laan en E. B. Astwood (1953) *J. Amer. med. Ass.* 152, 201-205.
Solomon, D. H. (1968) *Ann. intern. Med.* 69, 1023-1026.
Wartofsky, L. W., B. J. Ransil en S. H. Ingbar (1970) *J. clin. Invest.* 49, 78-87.
Werner, S. C. (1967) *J. clin. Endocr.* 27, 1637-1654.