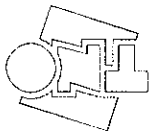


List en Bedrog in de Immunologie Over Verandering van de Afweer



Eric Claassen

De Waarheid moet Vechten om te Overleven Over Schild- en andere Klieren



Erasmus



Hemmo Drexhage

De waarheid moet vechten om te overleven.

Over schild- en andere klieren.

prof. dr. H.A. Drexhage

REDE
UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT
VAN BIJZONDER HOOGLEERAAR IMMUNOLOGIE MET ALS
LEEROPDRACHT DE AUTOIMMUUNZIEKTEN VAN
ENDOCRIENE ORGÂNEN.

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en heren,

Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Geachte toehoorders,

U zult zich wellicht hebben afgevraagd toen u de uitnodiging ontving: "Hoogleraar met de leeropdracht autoimmuunziekten van endocriene organen. Wat zijn dat: endocriene organen? Wat zijn dat: autoimmuunziekten? Wat maakt dit onderwerp zo speciaal?" Of wellicht heeft u zich minder positief afgevraagd: "Wat doen ze nu weer met al ons geld?"

Ik wil op al deze vragen ingaan in mijn openbare les getiteld "De waarheid moet vechten om te overleven, over schild- en andere klieren. Ik begin met de vraag: "Wat zijn dat voor organen, endocriene organen?"

Klieren met inwendige secretie

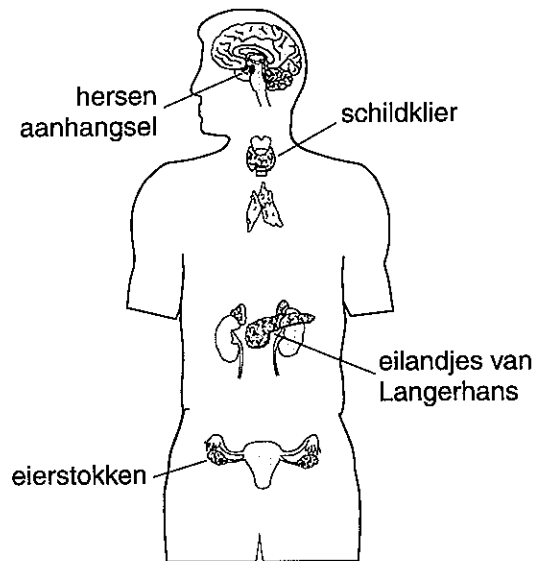


Fig. 1. Enkele voorbeelden van klieren die hormonen produceren ("endocriene klieren")

Enkele endocriene organen en voorbeelden van ziekten van endocriene organen

In figuur 1 ziet u enkele voorbeelden van endocriene organen en hun ligging; nl. de schildklier, het hersenaanhangsel of hypofyse, de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier en de geslachtsorganen. Het kenmerkende van deze organen of orgaantjes is dat zij stoffen aan het bloed afgeven, de zgn. hormonen. Deze hormonen worden via het bloed naar andere organen en weefsels getransporteerd en zijn in staat de stofwisseling van die op afstand gelegen organen en weefsels te reguleren.

Zo scheidt de schildklier het schildklierhormoon aan het bloed af. Dit hormoon is in staat de stofwisseling in vrijwel alle organen en weefsels op te jagen.

De eilandjes van Langerhans in de alvleesklier scheiden het hormoon insuline af. Dit hormoon is van groot belang voor de suikerhuishouding van ons lichaam.

De geslachtsorganen maken ook hormonen. Deze hormonen zijn van belang voor de vruchtbaarheid en vele van de uiterlijke geslachtskenmerken van mannen en vrouwen.

Laten we eens in detail met de microscoop naar de opbouw van één van deze endocriene organen gaan kijken, nl. de schildklier.

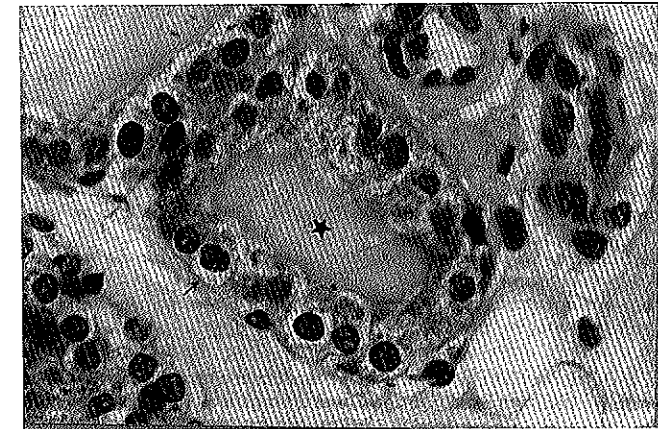


Fig. 2. Een microscopische opname van de schildklier. Aangegeven worden een schildkliercel (↑) en de holte ("follikelruimte") omzoomd door schildkliercellen (*).

In figuur 2 ziet u een microscopische opname van de schildklier. U moet zich voorstellen dat de schildklier in zeer dunne plakjes is gesneden. U ziet dat de schildklier als het ware is opgebouwd uit allerlei slappe, op elkaar gestapelde bollen. De wand van die bollen wordt gevormd door de basale bouwstenen van een orgaan, de cellen, hier de schildkliercellen. De schildkliercellen fabriceren het schildklierhormoon. De holte binnen die bollen is een opslagruimte voor de grondstoffen voor die fabricage. Een belangrijke opslagproduct is het eiwit thyreoglobuline.

De productie van het schildklierhormoon gebeurt niet zonder scherpe controle. De hersenen kunnen de geproduceerde hoeveelheid van het schildklierhormoon 'proeven'. Bij een tekort scheidt het hersenaanhangsel regelhormonen af zoals het TSH (figuur 3). De schildkliercellen hebben antennes voor dit TSH, of in meer wetenschappelijke taal: receptoren voor TSH. Als de antenne geprikkeld wordt gaat de schildklier cel meer schildklierhormoon produceren. De cel gaat zich ook delen; en de schildklier gaat groeien. Een belangrijk ander hersenhormoon is het groeihormoon. Dit hersenhormoon wordt in de lever omgezet in de groeifactor IGF-1. Voor dit IGF-1 bezit de schildklier cel ook receptoren. Prikkeling van IGF-1-receptoren betekent allereerst groei, maar het IGF-1 werkt ook samen met het TSH bij de fabricage van het schildklierhormoon.

Zo ziet u een regelkring ontstaan: te veel schildklierhormoon, minder hersenfactoren, vervolgens minder schildklierhormoon, weer wat meer hersenfactoren enz. En zo is er fijnregulatie van onze stofwisseling, net als de thermostaat bij u thuis (figuur 3).

Structuur en functie van de schildklier

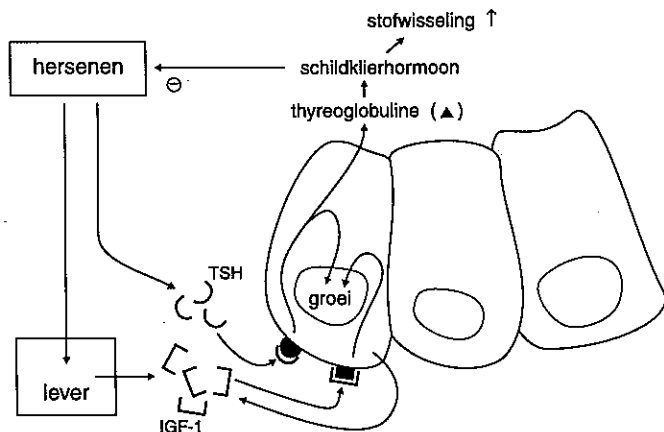


Fig. 3. De regelkring schildklier-hersenen.

Ik hoop dat u nu enige indruk heeft gekregen van wat endocriene organen zijn, wat hun functie is, en hoe ze normaal geregeld worden. Kan het ook misgaan met die organen? En welke ziekten heeft dit tot gevolg?

De schildklier kan aan de controle van de hersenen ontsnappen en veel te sterk gaan groeien (we noemen dit kropvorming of strumavorming). De schildklier produceert nu ook veel te veel schildklierhormoon. Onze stofwisseling wordt daardoor sterk gestimuleerd: we zijn bijv. te warm, trillerig, vallen af, opgejaagd, ons hart pompt te snel, en er zijn nog veel meer symptomen. Deze ziekte wordt de ziekte van Graves of de ziekte van Basedow genoemd.

Het tegenovergestelde is ook mogelijk. De schildklier houdt juist op met groeien, verschrompeld, en de schildklierhormoonproductie valt uit. Patiënten zijn nu traag, kouwelijk en nemen vaak in gewicht toe. Wij noemen deze ziekte hypothyreoïdie.

Wanneer de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier uitvallen en verdwijnen, dan wordt de suikerstofwisseling ernstig gestoord door het wegvalen van het hormoon insuline. De ziekte die dan ontstaat noemen wij type-1-suikerziekte of type-1-diabetes. Dit is één van de hoofdvormen van suikerziekte. Voor 1930 was deze ziekte dodelijk, nu kunnen patiënten - veelal kinderen - met insuline worden behandeld.

Ook de functie en groei van de eierstokken kan uitvallen. Normaal gebeurt dat na het 40ste levensjaar en raakt men in de menopauze. Wanneer dit echter op veel jeugdiger leeftijd gebeurt (bijv. al op 25 jarige leeftijd) dan is dit abnormaal en spreekt men van de ziekte 'vervroegde menopauze'. Patiënten blijven ongewenst kinderloos en hebben de vervelende klachten van de overgang.

De ziekten die hier genoemd zijn, zijn niet zo zeldzaam. Zo'n 1-2% van de Nederlandse bevolking lijdt aan één of meerdere van dergelijke aandoeningen. Alhoewel de ziekten over het algemeen redelijk tot goed behandeld kunnen worden, houdt het hebben van dergelijke ziekten echter wel vaak een levenslange, dagelijkse last van behandeling in (bijv. het dagelijks spuiten van insuline). Bovendien zijn de behandelingen door hun duur - levenslang - zeer kostbaar. Men heeft berekend dat bijv. de behandeling van suikerpatiënten alleen al zo'n 4 à 5% van de totale gezondheidskosten opsoupeert in ontwikkelde landen zoals Nederland. Een afdoende behandeling die ingrijpt in de oorzaak van de ziekte in een vroegtijdig stadium en die een volledige en totale genezing zou geven, zou zowel voor de patiënt als voor de maatschappij een enorme verbetering inhouden. Maar voor zo'n afdoende therapie moeten we wel eerst goed geïnformeerd zijn over de oorzaken van deze ziekten of m.a.w. we moeten ons eerst de vraag stellen "Wat is de oorzaak van deze endocriene ziekten?"

Intermezzo: oorzaken van ziekte in het algemeen

Nu eerst een intermezzo over het zoeken naar oorzaken van ziekten in het algemeen. In het zoeken naar oorzaken van ziekten laat men zich leiden door de manier waarop men aankijkt tegen ons lichamelijk functioneren en disfunctioneren.

Vanaf de grijze oudheid tot ver in ons millenium keek men tegen ziekten aan als uitingen van verstoringen in de harmonie met kosmische, zo u wilt goddelijke krachten. Zo'n verstoring kon dan worden afgelezen in bijv. de stand van de planeten of in de ligging van de ingewanden van een offerdier. Op die manier kon ook een diagnose worden gesteld. Therapieën hielden dan ook een verzoening met de kosmische of goddelijke krachten in middels bijv. een tempeldienst. In de oudheid waren dokters dan ook veelal priesters.

Echte genezingen kwamen door deze tempeldiensten uiteraard niet voor. Maar u moet niet denken dat dergelijke tempeldiensten het lot van de patiënten niet verbeterden. Integendeel, zou ik haast zeggen. Allereerst werd de last om dergelijke kwalen te dragen enorm verminderd door wegnemen van angst. Men voelde zich zo al een stuk beter. Daarenboven moeten we ook niet vergeten dat ons lichaam zelf een enorme potentie bezit om de meeste verstoringen weer bij te reguleren. Verreweg de meeste kwalen genezen uit zichzelf. Zo'n genezing uit zichzelf wordt dan al vlug verkeerd geduid als het effect van zo'n tempelrite of behandeling. Ofwel 'de natuur' genas, maar de dokter - in dit geval de priesterdokter - streek het honorarium op.

Werkelijk effectieve therapieën zijn pas gekomen na de 18^{de} eeuw bij de geleidelijke invoering en grote vlucht van de natuurwetenschappelijke methode in de geneeskunde. In deze methode wordt ons lichamelijk functioneren gezien als bepaald door biologisch-chemische processen. Deze biologisch-chemische processen houden zich aan ijzeren natuurwetten, de waarheid van de moderne wetenschap. Ziekten zijn in deze zienswijze meetbare verstoringen van die biologisch-chemische processen. Zo'n verstoring is bijv. een infectie van de luchtwegen door tbc-bacteriën. De remedie volgt uit dit ziektebegrip: de biologisch-chemische verstoring moet worden gecorrigeerd, in ons voorbeeld is dat het doden van de tbc-bacteriën met bijv. antibiotica. Als een verstoring volledig te corrigeren is en als het volgens de regels van de kunst wordt gedaan dan is het succes eclatant. Of met de woorden van ons voorbeeld: de tbc-bacterie was in de vorige eeuw een veelal dodelijke ziekte van vele jonge mensen in de bloei van hun leven, zoals AIDS dat nu is. Met goede technieken en antibiotica in handen is het nu een ziekte geworden die in ons land nog maar nauwelijks slachtoffers eist.

Vraag en antwoordspel met de natuur

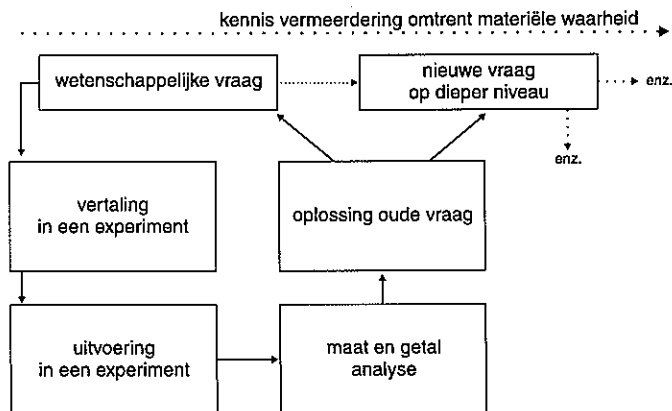


Fig. 4. Schema van de werkwijze in de experimentele natuurwetenschappelijke onderzoeksmethode.

Een van de belangrijkste kenmerken van de natuurwetenschappelijke methode is dat zij kennis verzameld via een vraag- en antwoordspel met de natuur (figuur 4). Zo is bijvoorbeeld in het verleden de vraag aan de natuur gesteld "Veroorzaken bacteriën uit de longen van tbc-patiënten de tbc?" Deze vraag is vertaald in het volgende experiment dat ook vervolgens is uitgevoerd: bacteriën uit de luchtwegen van tbc-patiënten werden gebracht naar de luchtwegen van cavia's. Deze proefdieren ontwikkelden meetbaar en objectief aantoonbaar de ziekte. Dit type experiment loste de vraag op en is één van de harde bewijzen dat bacteriën de hoofdoorzaak van tuberculose zijn. Veelal leidt de oplossing van oude vragen weer tot nieuwe vragen en zo vermeerdert onze kennis omtrent de materiële waarheid.

De hoeksteen van de natuurwetenschappelijke methode is dus het experiment, waarvan de uitkomsten meetbaar en voor anderen herhaalbaar (verifieerbaar) moet zijn. De experimentele, natuurwetenschappelijke methode heeft een enorme kennisvermeerdering gebracht en wij weten nu dat ons lichamelijk functioneren berust op een uiterst ingewikkeld stelsel van in elkaar grijpende en elkaar regulerende biologisch-chemische processen. De experimentele, natuurwetenschappelijke methode is enorm succesvol gebleken; door de kennisvermeerdering zijn bijv. ernstige ziekten middels vaccinaties uitgeroeid en teruggedrongen. Over het succes van de antibiotica heb ik al gesproken.

De enorme kennisvermeerdering via de experimentele natuurwetenschappelijke methode heeft echter ook zijn schaduwkanten, met name voor de leek-patiënt. Het begrijpen van je eigen ziekte en de ingestelde therapie vereist nogal wat. Een goed inzicht is eigenlijk alleen maar te verkrijgen na jaren intensieve studie. Daarnaast of daardoor komt de experimentele natuurwetenschappelijke methode vaak afstandelijk en zakelijk over.

Het is gevoelsmatig maar moeilijk te pruimen om zichzelf als een - zij het een hoogst ingewikkelde - chemische reactie te beschouwen. Bovendien hebben de krachtige, succesvolle therapieën ook hun nadelen en bijwerkingen, bij vaccinaties moet bijv. al worden ingegrepen als de ziekte alleen nog maar dreigt. Hierdoor kan men zich al ziek gaan voelen terwijl men helemaal niet ziek is.

Het zijn met name deze negatieve schaduwkanten die bij velen verwarring brengen over de experimentele natuurwetenschappelijke methode. Het is frustrerend voor mij als arts-onderzoeker te zien hoe in de afgelopen jaren weer op brede schaal de oude, niet-wetenschappelijke of alternatieve geneeskunde in zwang raakt. De alternatieve geneeskunde is nu juist gebaseerd op *niet* toetsbare en *niet* meetbare opvattingen. Het aantrekkelijke van deze methoden is dat ze eenvoudig te begrijpen zijn en vaak aansluiten bij de modas en gevoelens van de dag. De geschiedenis heeft echter geleerd dat deze alternatieve methoden bij lange na niet het succes halen van de natuurwetenschappelijke, experimentele methode. Een groot gevaar is bovendien dat men de deur wijd openzet voor charlatans die alleen uit zijn op eigen gewin. Men behoeft de werking van de geneeswijze namelijk niet experimenteel vast te leggen en te toetsen.

De waarheid - zoals die achterhaald kan worden via de experimentele natuurwetenschappelijke methode - moet in de geneeskunde blijkaar vechten om te overleven. Of beter gezegd, wij als wetenschappers moeten vechten om die waarheid te laten overleven ten gunste van patiënten. Verkregen gegevens moeten gedurig en kritisch op hun waarheidsgehalte getoetst worden. Het vertrouwen van leken en patiënten moet worden gewonnen door begrip en een zorgvuldige uitleg van de inzichten verkregen met de experimentele natuurwetenschappelijke methode. Een gelegenheid als deze is daar eigenlijk uitermate geschikt voor en laten we het intermezzo dan maar afsluiten en doorgaan met de endocriene ziekten waar we gebleven waren.

De oorzaak van enkele ziekten van endocriene organen: autoimmunitet

De afgelopen 30-40 jaar zijn er namelijk enorme vorderingen gemaakt met de oplossing van de wetenschappelijke vraagstelling "Wat zijn nu de verschillende medisch-biologische verstoringen die aanleiding geven tot de eerder genoemde endocriene ziekten?"

In 1956 werd er door twee artsen-wetenschappers nl. Ivan Roitt en Deborah Doniach (beiden zijn mijn leermeesters) een sleutelexperiment verricht. Bij een patiënt met een *onderfunctie van de schildklier* (hypothyreoïdie) vonden zij in een reageerbuistest antistoffen in het bloed tegen het eerder genoemde schildkliereiwit thyreoglobuline. Dit is eigenlijk een verboden afweerreactie. Afweer dien je op te bouwen tegen schadelijke indringers van buiten, zoals bacteriën, die vervolgens gedood worden. Afweer dien je niet op te bouwen tegen eigen cellen en hun nuttige eiwitten. Men ging door dit experiment beseffen dat de ziekte hypothyreoïdie veroorzaakt werd door een verkeerde en te sterke reactie van het afweersysteem tegen de eigen schildklier cellen. Men noemde deze verkeerde afweerreactie autoimmunitet (autos = zelf; immunitet = afweer).

Sinds 1956 zijn er duizenden experimenten verricht die hebben aangetoond dat een groot aantal endocriene ziekten beschouwd moeten worden als autoimmuunziekten. Hieronder vallen de eerder genoemde schildklierziekten, type-1-suikerziekte en bepaalde vormen van vervroegde menopauze (2).

Opgehelderd zijn ook de afweermechanismen waarlangs die ziekten tot stand komen. Ik geef u min of meer de stand van zaken aan de hand van een voorbeeld: de autoimmuunziekten van de schildklier.

Op het getoonde schema (figuur 5) ziet u de verschillende soorten van afweerreacties die zijn gevonden tegen schildklier cellen, en de verschillende effecten die deze teweeg brengen.

Allereerst ziet u de al in 1956 beschreven antistoffen gericht tegen het eiwit thyreoglobuline.

Vervolgens ziet u dat er ook antistoffen zijn gevonden tegen de receptoren voor TSH en IGF-1, met name wat de laatste soort antistoffen betreft heeft onze onderzoeksgroep in de afgelopen 15 jaar baanbrekend werk verricht (3). Deze antistoffen tegen TSH en IGF-1-receptoren zijn wel heel speciaal. Sommige van die antistoffen kunnen de receptoren prikkelen, en dit leidt dan tot groei van de schildklier cellen (struma) en een verhoogde schildklierhormoonproductie. Deze stimulerende antistoffen zijn de oorzaak van de ziekte van Graves-Basedow gebleken.

Het bonte beeld van schildklier auto immuun ziekten

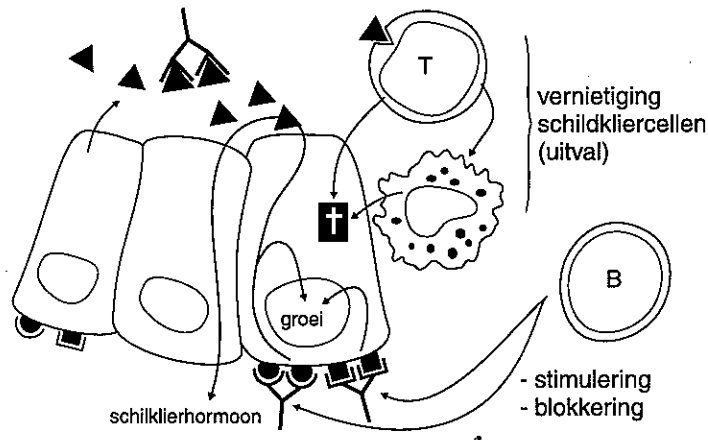


Fig. 5. Schema van de reacties van het afweersysteem tegen de schildklier leidend tot allerlei schildklier-aandoeningen variërend van uitval van de schildklier tot stimulering van groei en functie.

Andere varianten van de antistoffen tegen receptoren prikkelen de cellen juist niet, maar blokkeren deze wat hun groei en schildklierhormoonproductie betreft. Dit heeft een verschrompeling van de schildklier ten gevolge met een te lage hormoonproductie (4).

Er zijn niet alleen afweerstoffen gericht tegen de schildklier gevonden, maar ook afweercellen. Met name z.g.n. T-cellen of T-lymfocyten die gericht zijn tegen bepaalde eiwitten uit de schildklier, bijv. het thyroglobuline kunnen stoffen produceren die de schildkliercellen doden of andere afweercellen (de macrofagen) opjutten om de schildkliercellen te doden.

Uitval van de schildklier (hypothyreoïdie) wordt enerzijds veroorzaakt door een vernietiging van de schildkliercellen door de genoemde afweercellen, anderzijds ook door een blokkering van groei en functie door blokkeren de antistoffen.

Kortom, allerlei afzonderlijke afweerreacties tegen de schildklier cel bepalen afzonderlijke ziekelijke reacties, leidend tot of overfunctie of onderfunctie. Gebleken is dat dit schema niet alleen opgaat voor de schildklier, maar ook voor andere endocriene klieren zoals de bijnier (5,6) en de eierstokken (7,8). Daar worden of overfunctie of onderfunctie ook bepaald door afweercellen en afweerstoffen.

Na een 30-40-tal jaren van vele experimenten komen we langzamerhand uit de mist en is de conclusie: Een bont palet van allerlei abnormaal heftige reacties van ons afweersysteem gericht tegen onze eigen hormoonproducerende klieren veroorzaakt allerlei stoornissen in die klieren (nl. groei of juist verschrompeling, over- of juist onderfunctie tot zelfs vernietiging van de schildkliercellen, de eilandjes van Langerhans of de eierstokken). De eerder genoemde endocriene ziekten, zoals de ziekte van Graves-Basedow, de hypothyreoïdie, de type-1-diabetes en bepaalde vormen van vervroegde menopauze blijken bij elkaar te horen omdat zij eenzelfde ontstaanswijze vertonen, nl. autoimmunitet. Het is een nieuwe groep van ziekten, de autoimmuunziekten van endocriene organen (2,9).

De autoimmuunziekten van endocriene organen

Nu zult u misschien zeggen: "Dat is mooi; maar kunnen we ook wat met al deze nieuw vergaarde kennis?"

Allereerst is dit meer aan kennis en begrip over deze ziekten niet weg, want meer kennis leidt tot betere verklaringen. Een voorbeeld. Pasgeboren baby's kunnen een ernstig ziektebeeld vertonen, nl. een aangeboren enkele weken durende onderfunctie van de schildklier. Alhoewel deze onderfunctie bij deze kinderen van voorbijgaande aard is betekent de ziekte toch een enorme schade voor de verdere levensloop. Het gebrek aan schildklierhormoon in deze fase van het leven tast namelijk de hersenfunctie aan en het kind zal ernstig geestelijk gestoord worden, als het niet vlug behandeld wordt. Wij begrijpen nu dit ziektebeeld van de voorbijgaande hypothyreoïdie bij deze zuigelingen en kunnen onze maatregelen nemen. De moeder heeft nl. een hypothyreoïdie veroorzaakt door blokkerende antistoffen. In de baarmoeder zijn deze antistoffen via de placenta naar het kind toe gegaan, dat zo passief de ziekte van de moeder heeft overgenomen (10,11).

Een tweede voorbeeld. Al het geëxperimenteer heeft ook handzame technieken opgeleverd waarmee in het laboratorium al vroeg een zich ontwikkelende schildklierziekte kan worden opgespoord, soms al voordat er van een echte uitval of een versterkte functie sprake is. Uit recent onderzoek van onze groep blijkt dat deze zeer vroege schildklierziekten niet altijd zonder consequenties zijn. Wanneer er al ontregelingen zijn van bijv. de stemming (zoals depressieve gevoelens in het kraambed, of een lichte vorm van manisch-depressieve ontregeling) dan kunnen de geringe schildklierstoornissen al voldoende zijn om deze op zichzelf geringe ontregelingen van de stemming zodanig te verergeren dat ernstige psychiatrische ziektebeelden ontstaan. Het zal mij niet verbazen als door ons verder onderzoek zal blijken dat dit soort ernstige psychiatrische ziektebeelden ook behandeld dienen te worden voor de schildklier.

Ondanks deze gunstige spin-off heeft de oplossing van de vraag hoe het afweersysteem betrokken is bij endocriene ziekten nog niet geleid tot een specifieke remedie die ingrijpt in het ontstaan van de ziekten zelf. We zullen nog dieper moeten graven met ons vraag- en antwoordspel met de natuur.

Oorzaken van autoimmuunziekten van endocriene organen

Over de laatste 5 à 10 jaren hebben wij dan ook de dieper gaande vraag bestudeerd: "Waarom ontstaat er bij patiënten een dergelijk bont palet van allerlei abnormale en te heftige afweerreacties gericht tegen klieren, hun receptoren en hun producten?"

U begrijpt dat een dergelijke vraag nauwelijks aan patiënten te onderzoeken is. De ziekte is daar nl. al reeds ontstaan. Gelukkig zijn er bepaalde ratten en muizen die endocriene autoimmuunziekten ook ontwikkelen. Wij zijn door een commissie voor proefdier- onderzoek gerechtigd om dit type proefdieren te gebruiken om de vroege fasen van de ziekten te bestuderen om zo achter de diepere oorzaken van de ziekten te komen en later therapieën te ontwikkelen ten behoeve van de patiënt. Uiteraard gebeurt een dergelijk proefdieronderzoek zorgvuldig en worden wij streng gecontroleerd.

Wat is gebleken uit dit proefdieronderzoek? Het eerste teken van de ziekte is een verzameling rond de klieren van een abnormaal hoog aantal van een speciaal soort van afweercellen (12,13). Deze afweercellen zijn nog maar betrekkelijk recent ontdekt (14). Terwijl de eerder genoemde afweercellen - de T-cellen en de macrofagen - in het leger van de afweer de infanteristen zijn, kunt u dit nieuwe type afweercellen het beste zien als spionnen/verkennercellen. Zij snuffelen de omgeving af, pikken informatie op en transporteren deze informatie naar de hoofdkwartieren van ons afweersysteem, de lymfeklieren. Daar maken zij contact met en activeren de T-cellen. Gebaseerd op hun vorm met lange uitlopers noemen wij deze cellen dendritische of sluier cellen. Gezien hun functie (rondsnuffelen en transport van informatie) zijn deze afweercellen zeer beweeglijk. In figuur 6 ziet u een dergelijke verkenner cel met lange sluierachtige uitlopers van het cellichaam.

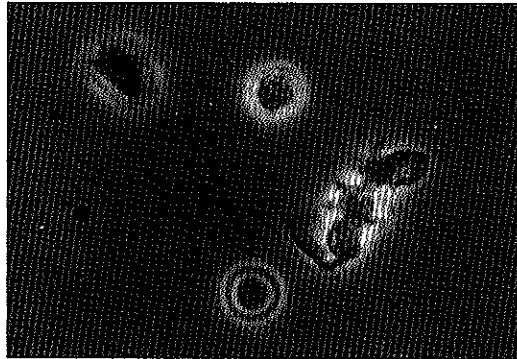


Fig. 6. Een microscopische opname van een levende verkennercel ("sluiercel"). U ziet de grillige vorm van de sterk bewegende sluiercel (linksboven) met de lange uitlopers van het cellichaam ("sluiers").

In de schildklier communiceren de verkennercellen ook intensief met de schildkliercellen. In ons laboratorium wordt niet alleen onderzoek verricht aan de vraag of de verkennercellen spioneren voor het afweersysteem, maar ook of zij in hun communicatie met de kliercellen een regelende functie hebben voor de groei en de functie van die kliercellen. Na de intensieve communicatie met de kliercellen reizen de dendritische cellen met de verzamelde informatie naar de hoofdkwartieren van ons afweersysteem, de lymfeklieren, om er contact te maken met de T-cellen. Daar gaat vervolgens heel veel mis bij endocriene autoimmuunziekten.

Waarschijnlijke keten van stoornissen leidend tot endocriene autoimmunitet

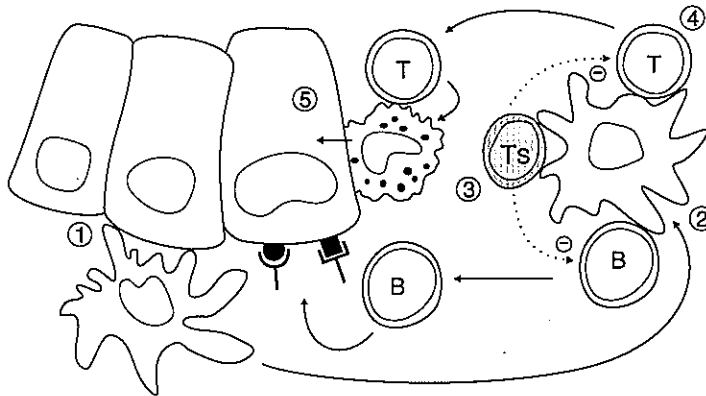


Fig. 7. De keten van stoornissen die leidt tot schildklierautoimmunitet: (1) gestoorde interactie sluiercel - schildklier, (2) gestoorde interactie sluiercel met T cellen, waardoor te weinig suppressorcellen (3) en teveel agressieve cellen (4), en (5) te grote gevoeligheid van de schildklier voor de autoimmuunaanval.

Normaal zou zijn geweest dat in de hoofdkwartieren van ons afweersysteem op de verkennercellen *niet* zou zijn gereageerd. De verkennercellen dragen immers de informatie: "Geen gevaar, eigen schildklier-cellen". In cellentaal vertaald dit zich zo: normaal zou zijn geweest als de informatie "Geen gevaar, eigen schildklier-cellen" opgepikt zou zijn geworden door een speciale groep van lymfocyten die de functie van andere afweercellen dempen, de zgn. suppressorcellen. Deze suppressorcellen herkennen het signaal "eigen" en behoren bij gezonde individuen de boventoon te voeren (figuur 7).

Echter, dit is bij de autoimmuunziekten van endocriene organen niet het geval. De rem is eraf. Ongeremd produceren de B-cellen de eerder beschreven antistoffen en rijpen de T-cellen tot agressieve cellen.

Om een lang verhaal kort te maken, wij beginnen een steeds beter inzicht te krijgen in de diepere stoornissen leidend tot autoimmuunziekten van endocriene organen. Er blijkt een keten van abnormaliteiten te bestaan:

1. Er gaan veel te veel verkennercellen naar de klieren toe, het waarom daarvan weten wij nog niet (12,13).
2. Wij hebben nu ook sterke aanwijzingen dat de verkennercellen zelf ziek zijn, zij hebben allerlei communicatiestoornissen met T-cellen (15,16,17). Door die communicatiestoornissen hebben wij mogelijk veel te weinig suppressorcellen en veel te veel agressieve afweercellen.
3. Naast al die stoornissen in de afweercellen zijn er waarschijnlijk ook stoornissen in de kliercellen zelf: zij zijn te zwak en hebben een veel te grote gevoeligheid voor de aanval van de antistoffen, de T-cellen en de macrofagen (18).

Toekomstperspectief

Maar nu de prangende vraag of deze zich ontwikkelende kennis leidt tot een nieuwe therapie. De eerste tekenen dienen zich aan. Uiteraard moet men om ethische redenen zeer terughoudend zijn bij het uitproberen en het onderzoeken van therapieën bij patiënten. Ook hier zijn de endocriene autoimmuunziekten die zich spontaan bij proefdieren ontwikkelen van grote waarde.

De grote winst zal in de toekomst verkregen worden door bij autoimmuunziekten de stoornissen in ons afweersysteem op te heffen. Als ik mij niet vergis zijn de ontwikkelingen in deze bij de proefdieren met endocriene autoimmuunziekten (19) zo bemoedigend dat verwacht mag worden dat er in de komende 10 à 20 jaar ook voor patiënten doorbraken zullen komen.

Ik zie bijvoorbeeld in zwang komen allerlei aparte vaccinatieprocedures om suppressorcellen op te wekken en op te peppen. Uit de eerder gehouden openbare les van collega Claassen mag duidelijk wezen dat de zegeningen van de vaccinaties nog niet zijn uitgeput.

Bijvoorbeeld: vaccinaties met kliercellen in een bepaald orgaan van ons afweersysteem, de zwezerik, kunnen inderdaad bij proefdieren endocriene autoimmuunziekten voorkomen. De zwezerik of thymus is in de borstholte gelegen en is bijzonder omdat ze de opleidingsplaats en leerschool is van ons afweersysteem. Suppressor-lymfocyten wordt er geleerd niet op eigen te reageren. Blijkbaar kunnen wij ons afweersysteem herscholen om niet meer te reageren op eigen kliercellen. Wij geven op dit moment microscopische steun aan dergelijke onderzoeken in Nederland en de VS die deze therapie bij proefdieren uitproberen.

Een andere interessante benadering is dat vaccinaties in de huid met opgepepte verkennercellen ook in staat zijn om de ziekte bij proefdieren te voorkomen (20). Dit type vaccinatie wekt eveneens suppressorcellen op. In de toekomst zijn wij van plan deze benadering verder uit te zoeken.

Dames en heren, aan het eind van mijn rede houd ik u een toekomstperspectief voor. De twee genoemde vaccinaties zijn succesvol in proefdieren en in principe mogelijk bij patiënten in de vroege fase van de ziekte. Sterker nog, recent is in de Lancet gepubliceerd dat BCG vaccinatie diabetes uitstelt (21). Mijn idee is dat dit gebeurt door de zieke verkennercellen weer in het gareel te brengen. Dit is in experimenten te testen, en zoals u zult begrijpen aan het eind van deze les zullen we dat zeker in de toekomst gaan doen. Na de geschetste stormachtige ontwikkeling over de laatste 30 à 40 jaar in de begripsvorming over autoimmuunziekten van endocriene organen, stappen wij een spannend en veelbelovend tijdperk in waarin

nieuwe therapieën van dergelijke ziekten zullen worden uitgetest en beproefd op hun waarheidsgehalte.

Als het tempo van onderzoek zich zo kan voortzetten als het heeft gedaan, dan kan het bijna niet anders dan dat echte verbeteringen in het lot van patiënten met endocriene autoimmuunziekten zich over zo'n 20 jaar zullen gaan aandienen. Laten wij ons geld en ons enthousiasme inzetten op die ontwikkeling, de medisch-biologische natuurwetenschappelijke onderzoeksmethoden blijven ondersteunen, zodat de waarheid kan overleven.

Tenslotte

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en het Bestuur van het Trustfonds dank ik voor de instelling van de leerstoel en mijn benoeming. Het vertrouwen dat u hiermee in mij hebt gesteld zal ik trachten waar te maken. Mijn inzet zal het zijn om met name processen te katalyseren die onze faculteit een beduidende plaats zullen geven in het verder onderzoek naar de mechanismen van autoimmuunziekten van endocriene organen en naar nieuwe therapieën van dergelijke ziekten.

Dames en heren, huidige en voormalige collega's van mijn onderzoeksgroep. Alhoewel ik hier mooie sier sta te maken, is veel van het praktische onderzoekswerk in de afgelopen jaren door u verricht. Ik prijs mij gelukkig dat we in uitstekende harmonie samenwerken.

Dames en heren, collega's van de afdeling Immunologie. Bij u heeft mijn onderzoeksgroep ruim 4 jaar geleden een goed en stimulerend onderkomen gevonden. Met elkaar vormen wij als 'Immunologie Rotterdam' een goed en kritisch team waar wetenschap ten behoeve van de patiëntenzorg tot steeds groter bloei zal komen.

Speciaal wil ik noemen prof. Benner, het hoofd van de afdeling Immunologie. Hooggeleerde Benner, de manier waarop u in het team aanwezig bent is kenmerkend. Niet boven het team, maar ernaast. De wijze waarop u leiding geeft is voorbeeldwaardig, nl. eerlijk, betrouwbaar en degelijk.

Dames en heren, collega's van de faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, met name de collega's van de onderzoeksschool Pathofysiologie van groei en differentiatie. Met velen van u heb ik prettige en stimulerende werkcontacten opgebouwd. Ik ben ervan overtuigd dat wij de wetenschapsbeoefening ten behoeve van het klinische onderzoek binnen de School en de Faculteit tot grote kwaliteit kunnen opstuwten. Een kwaliteit die zal passen binnen de beste Faculteit van het land.

Dames en heren AIO's en studenten. Mijn onderwijs zal erop zijn afgestemd om u te trainen in de medisch-biologische natuurwetenschappelijke, kritische methode. Dit is vaak een vallen en opstaan, een heen en weer geslingerd worden tussen groot enthousiasme en diepe frustratie. U zult het ervaren dat u moet vechten om de waarheid te laten overleven. Ik hoop u echter een toekomstperspectief geschetst te hebben waardoor een en ander de moeite waard wordt.

Lieve Joost, Anne-Fleur en Roosmarijn, Hoog boven onze nieuwe stad staat in neonlicht de volgende versregel van Lucebert te lezen: "Alles van waarde is weerloos". Waarheid en echtheid zijn van grote waarde, maar inderdaad o zo weerloos en kwetsbaar. Ik hoop dat ik jullie voldoende voorleef dat het de moeite waard is om die waarden van waarheid en echtheid te beschermen.

Lieve Marja, Na de turbulentie van de afgelopen maanden blijken we in een nieuwe fase van ons leven te zijn beland. Ik ben er zeker van dat er voor ons een toekomst is in een nieuwe stad. Want die toekomst is gebaseerd op oude waarden van beproefde waarheid, nl. kameraadschap voor elkaar en liefde.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, and Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* i, 820-824 (1956).
2. Drexhage HA. Endocriene Autoimmuunziekten. pp. 304-325. In "Klinische Immunologie" (eds. H. The, CGM Kallenberg, L de Leij, Bohn, Stafleu, Van Loghum, Houten/Antwerpen (1991).
3. Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, Chayen J, and Doniach D. Evidence for thyroid-growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *The Lancet* i, 287-291 (1980).
4. Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, Chayen J, and Doniach D. Thyroid growth blocking antibodies in primary myxoedema *Nature* 289, 594-596 (1981).
5. Young WF, Carney JA, Musa BV, Wulffraat NM, Lens JW, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Reinvestigation 50 years later. New Engl. J. Med.* 321: 1659-1664 (1989).
6. Wulffraat NM, Drexhage HA, Bottazzo GF, Wiersinga WM, Jeucken P, van der Gaag RD. Immunoglobulins of patients with idiopathic Addison's disease block the in vitro action of ACTH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 231-238 (1989).
7. Stokvis-Brantsma WH, van Weissenbruch MM, Wit JM, Schoemaker J, and Drexhage HA. Sexual precocity induced by ovarian follicular cysts. Is autoimmunity involved? *Clin. Endocrinol.* 32: 603-612 (1990).
8. Weissenbruch MM van, Hoek A, van Vliet-Bleeker I, Schoemaker J, Drexhage HA. Evidence for the existence of immunoglobulins blocking ovarian granula cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73:360-367 (1991).
9. Weetman AP. Autoimmune endocrine disease. Cambridge University Press, Cambridge, 1991.
10. Gaag RD vd, Drexhage HA, Dussault JH. Role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* i, 246-250 (1985).
11. Gaag RD vd, Frisch H, Weissel M, Wick G, Drexhage HA. Congenital hypothyroidism in a Turkish family: the role of immunoglobulins blocking the trophic effects of TSH and maternal-fetal relationship. *Acta Endocrinologica* 111, 44-53 (1986).
12. Kabel PJ, Voorbij HAM, De Haan M, Vd Gaag RD, Drexhage HA. Intrathyroidal dendritic cells in Graves' disease and simple goitre. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 199-207 (1988).
13. Voorbij HAM, Jeucken PHM, Kabel PJ, de Haan M and Drexhage HA. Dendritic cells and scavenger macrophages in the pancreatic islets of prediabetic BB rats. *Diabetes* 38: 1623-1629 (1989).
14. Drexhage HA, Mullink H, Groot J de, Clarke J, and Balfour BM. A study of cells present in peripheral lymph of pigs with special reference to a type of cell resembling the Langerhans cell. *Cell Tiss Res* 202, 407-430 (1979).
15. Tas MPR, de Haan-Meulman M, Kabel PJ and Drexhage HA. Defects in monocyte polarization and dendritic cell clustering in patients with Graves disease. A putative role of a nonspecific immunoregulatory factor related to retroviral p15E. *Clin. Endocrinol.* 34:441-448 (1991).
16. Voorbij HAM. Dendritic cells and the development of thyroid autoimmune disease and type 1 diabetes mellitus. *Academisch Proefschrift, V.U., Amsterdam, 1989.*
17. Hoek A, v. Kasteren Y, de Haan-Meulman M, Schoemaker J, Drexhage HA. Dysfunctions of monocytes and dendritic cells in patients with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 30: 207-217 (1993).
18. Mooij P. The thyroid, iodine and autoimmunity. *Academisch Proefschrift, EUR, Rotterdam, 1993.*
19. Bowman MA, Leiter EH, Atkinson MA. Prevention of diabetes in the NOD mouse: implications for therapeutic intervention in human disease. *Immunol. Today* 15:115-120 (1994).
20. Clare-Salzler MJ, Brooks J, Chai A, Van Herle K, Anderson C. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by dendritic cell transfer. *J. Clin. Invest.* 90:741-748 (1992).
21. Shehadeh N, Calcinaro F, Bradley B, Bruchlin I, Vardi P, Lafferty K. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet* 343:706-707 (1994).