

Neurotransmitteronderzoek in het kader van de diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten

R.A. WEVERS

Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen

De catecholamine-biosynthese vanaf phenylalanine vereist de activiteit van vele enzymen en de aanwezigheid van tetrahydrobiopterine (= BH₄) als co-factor. Recent zijn enkele erfelijke ziekten gevonden die berusten op defecten in de genen van twee van de betrokken enzymen, tyrosine hydroxylase (= TH) en aromatisch L-aminozuur decarboxylase (= AADC). Ook in de biosynthese van BH₄ zijn een aantal erfelijke defecten bekend. Deze erfelijke ziekten kunnen niet opgespoord worden met conventionele screeningstechnieken als organisch zuur- of aminozuuranalyse. De defecten in de BH₄-biosynthese zijn op te sporen door de vaak verhoogde spiegel van phenylalanine in bloed en door meting van pterines in urine. De diagnostiek van de beide enzymdefecten berust op analyse van neurotransmittermetabolieten in de liquor cerebrospinalis. HVA, 5-HIA en MHPG (= 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol) zijn van belang om te demonstreren dat er een defect in de pathway aanwezig is. 3-Methoxytyrosine, L-Dopa en 5-

hydroxytryptofaan zijn van belang voor een nadere plaatsbepaling van het defect. Voor een goede interpretatie van deze metingen is het van belang rekening te houden met de sterke concentratiegradiënt van HVA en 5-HIA in de liquorkolom (van lumbaal naar ventrikel), waardoor een gestandaardiseerd afnameprotocol voor de liquor vereist is. Referentiewaarden voor veel van de genoemde stoffen zijn leeftijdsafhankelijk. Meting van HVA, VMA en 5-HIA in urine speelt in de diagnostiek geen rol daar bij veel patiënten normale metabolietconcentraties in de urine worden gevonden. Klinisch gaat het om ernstige neurologische ziekten. Vroegdiagnostiek is voor de patiënt van groot belang omdat er goede therapeutische mogelijkheden zijn. TH-deficiëntie is goed te behandelen met L-Dopa in lage dosering in combinatie met een Dopa-decarboxylaseremmer. Enzymdefecten in de BH₄-biosynthese zijn eveneens goed te behandelen maar met de behandeling van AADC-deficiëntie zijn nog geen grote successen geboekt.

Ontwikkelingen in de immunologie

Organisator: Dr. T. A. Out, Amsterdam. Voorzitters: Dr. T. A. Out en Dr. A. J. van Houte

Eigenschappen van subklassen van immunoglobuline G en A

T.A. OUT

Klinisch Immunologisch Laboratorium, AMC, en Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie, CLB,

Immunoglobulinen spelen een essentiële rol bij de afweer tegen microorganismen. Voor het inzicht in de eigenschappen van de afweer is het belangrijk de hoeveelheden van de verschillende klassen en subklassen van immunoglobulinen in het bloed te weten, en inzicht te hebben in hun functies.

Voor de bepaling van de subklassen van IgG zijn voldoende reagentia verkrijgbaar. IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4, komen bij gezonde volwassenen in de verhouding 55%, 35%, 5%, 5% voor. Bij kinderen zijn de concentraties vanaf de leeftijd van circa 6 maanden heel laag. IgG1 en IgG3 nemen eerst geleidelijk toe; de toename van IgG2 en IgG4 gaat langzamer. Pas in de tweede decade zijn de concentraties overeenkomstig de volwassen waarden. De bepalingen van subklassen van IgA vereisen nu nog een in het eigen laboratorium ontwikkelde bepalingmethode. IgA1 en IgA2 komen bij gezonde volwassenen in de verhouding 85%, 15% voor. Kinderen hebben heel lage IgA

concentraties; pas in de tweede decade worden volwassen concentraties bereikt.

Deficiënties van IgG zijn vrijwel altijd geassocieerd met het voorkomen van ernstige recidiverende infecties. Verlaagde concentraties van IgG subklassen en van IgA kunnen asymptomatisch zijn. Met name de IgG2 deficiëntie is veel besproken omdat IgG2 deficiëntie relatief vaak voorkomt. Uit recent onderzoek blijkt dat de celreceptoren waar IgG subklassen aan binden om hun effectorfunctie uit te kunnen voeren in verschillende vormen kunnen voorkomen. Lage IgG2 concentraties gecombineerd met het type receptor dat slecht IgG2 bindt, of een combinatie van zo'n receptor met stoornissen van complementeiwitten zijn duidelijker geassocieerd met ernstige recidiverende infecties dan afwijkingen in slechts één onderdeel van de afweer. Het immuunsysteem lijkt reserve capaciteit te hebben zodat dysfunctie van één onderdeel niet noodzakelijkerwijs aanleiding geeft tot klinische symptomen.

Autoimmuunziekten: het onderscheid tussen 'mijn' en 'dijn'

A.J. van HOUTE

Afdeling Klinische Chemie, Hematologie en Immunologie, Medisch Centrum Alkmaar

Een belangrijk kenmerk van het immuunsysteem is dat het lichaamsvreemde elementen herkent en elimineert en lichaamseigen bestanddelen ongemoeid laat (immunologische tolerantie). Auto-immuniteit kan worden beschouwd als het verlies van tolerantie ten opzichte van 'mijn' met als gevolg immunologische reacties tegen auto-antigenen. Deze reacties veroorzaken de symptomen van autoimmuunziekten.

Een voorbeeld is het syndroom van Sjögren. Dit is een autoimmuunziekte waarbij met name de traan- en speekselklieren zijn aangetast, zich uitend in droge ogen en een droge mond (primair syndroom van Sjögren). Kenmerkend zijn de lymfocyttaire infiltraten in deze exocriene klieren en een overproductie van autoantistoffen tegen bestanddelen van de cel-

kern en het cytoplasma.

M. Sjögren kan tevens secundair aan andere autoimmuunziekten zoals reumatoïde artritis of gesystematiseerde lupus erythematoses voorkomen.

De opname van de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA), antistoffen tegen SS-A/Ro en SS-B/La en reumafactoren in de classificatiecriteria voor het syndroom van Sjögren zal de vraag naar testen hiervoor doen toenemen. Voor de bepaling van deze en andere autoantistoffen staan het immunologisch laboratorium vele mogelijkheden ter beschikking (indirecte immunofluorescentie, geldiffusie, immunoblotting, ELISA). De betekenis van autoantistoffen voor de diagnose van het syndroom van Sjögren zal worden toegelicht.

Cytokinen

L. AARDEN

Experimentele en Klinische Immunologie UVA en CLB, Amsterdam

Bij meercellige organismen zoals de mens is communicatie tussen de verschillende 'onderdelen' van levensbelang. Cellen die in elkaars nabijheid zijn en contact met elkaar maken doen dat via speciale receptoren op de membraan of via zogenaamde 'gap-junctions'. Voor cellen die op grote afstand van elkaar liggen is het zenuwstelsel ontwikkeld, met name voor die situaties waarin snelheid van communicatie van levensbelang is. Het derde systeem maakt gebruik van oplosbare hormonen die door de cel geproduceerd en uitgescheiden worden en die andere cellen signaleren via specifieke receptoren. Tot zo'n twintig jaar geleden leek dit mechanisme voorbehouden aan een aantal hormonen die in gespecialiseerde organen worden geproduceerd, zoals insuline, de hypofysehormonen etcetera. Uit recent onderzoek blijkt dat vrijwel elke cel in staat is oplosbare hormoonachtige (glyco)proteïnen te produceren. Deze factoren, die cytokinen worden genoemd, werken via specifieke receptoren die op de membraan van zeer veel cellen tot expressie kunnen komen. Dit uitermate gecompli-

ceerde netwerk van oplosbare factoren is betrokken bij de regulatie van vrijwel elk proces in het lichaam. Dankzij de nieuwe technologische ontwikkelingen in de moleculaire biologie en de celbiologie heeft het onderzoek aan cytokinen de laatste 20 jaar een enorme vlucht genomen. Op dit moment zijn er meer dan 100 cytokinen bekend. Tot op heden is de diagnostische waarde van cytokinemetingen in biologische vloeistoffen gering. Sommige cytokinen zoals IL2 en IL4 zijn niet of uiterst zelden aantoonbaar. Andere zoals IL6, IL8, LIF, IFN γ zijn aantoonbaar in serum of plasma van patiënten terwijl gezonde donoren negatief zijn. Echter, de meerwaarde ten opzichte van bijvoorbeeld het meten van een acute fase eiwit zoals CRP lijkt gering. Een uitzondering is de meting van IL6 in beginnende sepsis patiënten. Hoge plasma IL6-gehalten zijn sterk geassocieerd met een letaal verloop van de ziekte. Verder onderzoek, waarbij uiteraard ook nieuwe cytokinen betrokken zullen worden moet uitwijzen of, en zo ja, welke cytokinenbepalingen diagnostisch relevante informatie verschaffen.

T- and B-celactivatie bij kinderen met allergie. Een transversale studie over cytokinen en immunoglobulinen

H. F. J. SAVELKOUL

Afdeling Immunologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Gedurende de eerste levensjaren bestaat er een verhoogd risico op allergische sensibilisatie, hetgeen kan leiden tot ontwikkeling van allergieën op de kindertijd en in het latere leven. Het feit dat het immuunsysteem van jonge kinderen nog sterk in ont-

wikkeling is, draagt bij tot dit verhoogde risico. Om meer inzicht te krijgen in de ontwikkelingen van allergieën, onderzochten wij het immuunsysteem van jonge kinderen (0-4 jaar) door middel van een transversale studie.

De ratio tussen naïeve en geactiveerde/geheugen T-cellen speelt een belangrijke rol in de cytokine expressie en switching naar IgE. Bij kinderen met atopische dermatitis zijn relatief meer geactiveerde/geheugen T-cellen aanwezig; B cellen in deze kinderen zijn al geswitcht naar IgE en relatief onafhankelijk geworden van IL-4. Bij kinderen met niet-allergisch astma domineren naïeve T-cellen en vindt er relatief weinig switching naar IgE plaats. Kinderen met allergisch astma blijken kenmerken te hebben van kinderen met niet-allergisch astma en van kinderen met atopische dermatitis. Zij hebben zowel normale percentages naïeve als geactiveerde/geheugen T-cellen. Onze bevindingen vormen geen ondersteuning voor

de wijdverbreide gedachte dat alleen Th2-achtige cellen selectief worden geactiveerd in allergische ziekten. In plaats daarvan wijzen onze bevindingen op een activatie van zowel Th1- als Th2-achtige cellen, waarbij een grote verschuiving in de IL-4/IFN- γ ratio optreedt. De dysbalans tussen IL-4- en IFN- γ -secretie in patiënten met atopische dermatitis reflecteert mogelijk een algemene T-celactivatie, in combinatie met een intrinsiek defect in IFN- γ -secretie.

De verlaagde IL-10 expressie bij kinderen met astma en atopische dermatitis kan resulteren in een verminderde immunosuppressieve functie van de T-cellen, hetgeen ertoe leidt dat het, onder andere door verhoogde IL-4- en IL-5-expressie veroorzaakte, ontstekingsproces minder geremd wordt.

Magnesium, een magisch metaal

Organisatoren en voorzitters: Prof. dr. G. T. B. Sanders, Amsterdam en Dr. J. L. Willems, Nijmegen

De plaats van magnesium in de klinische chemie

G.T.B. SANDERS

Afdeling klinische chemie, AMC, Amsterdam

Ook al is magnesium een van de meest voorkomende kationen in het menselijk lichaam en neemt het aantal aanvragen naar magnesiumbepalingen toe, toch is relatief weinig bekend over de functie ervan. In deze eerste voordracht van het symposium "magnesium, een magisch metaal" zal worden ingegaan op een aantal aspecten die samenhangen met de mogelijke rol van magnesium in het lichaam en in de cel. Daarbij komen homeostase, mogelijke hormonale regulatie en interacties van Mg met andere kationen aan de orde. Ook zal het werkingsmechanisme van magnesium mede aan de hand van klinische situaties waarbij het een mogelijke rol speelt in de pathologie worden belicht. Omdat magnesium in een aantal fracties in plasma voorkomt is met name de rol van het vrije, geïoniseerde magnesium onderwerp van studie op ons laboratorium, waarbij gebruikt wordt gemaakt van een ion selectieve elektrode. Daarnaast worden

metingen verricht in leukocyten, erythrocyten en trombocyten om het intracellulaire niveau van totaal en geïoniseerd magnesium vast te stellen. De resultaten en referentiewaarden van magnesiumbepalingen in de verschillende fracties zullen worden besproken in het bijzonder om het belang ervan voor het voorspellen, het optreden en de uitkomst van pathologische situaties te kunnen belichten. De nadruk zal daarbij liggen op depletie en deficiëntie, mede ten gevolge van medicamenteuze behandeling. Daarbij richten wij ons uiteindelijk op het beantwoorden van de vraag welke fractie van het magnesium in het lichaam de 'werkelijke' magnesium concentratie weergeeft op grond waarvan klinische acties al of niet genomen kunnen worden.

In de overige drie lezingen van dit symposium zullen specifieke klinische situaties worden belicht waarbij magnesium een belangrijke rol speelt.

Magnesium, magie in de cardiologie. Over de rol van magnesium in het ontstaan en in de behandeling van hartritme stoornissen

A.A.M. WILDE

Afdeling Klinische en Experimentele Cardiologie, AMC, Amsterdam

De twee belangrijkste vragen die gesteld worden met betrekking tot de rol van magnesium in het ontstaan en in de behandeling van hartritme stoornissen zijn de volgende:

- is hypomagnesiemie aritmogeen?
- is magnesium therapie zinvol in de behandeling van ritme stoornissen?

Het antwoord op de eerste vraag is nee. In dierexperimentele modellen leidt volledige afwezigheid van magnesium nauwelijks tot verandering van de configuratie van de actiepotentiaal en leidt een chronisch tekort (of een geïsoleerd laag serum Mg²⁺) niet tot ECG veranderingen of tot het ontstaan van ritme stoornissen. In combinatie met een laag serum Ca²⁺