

- 22 Tasker RR, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW. What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol* 1983;46(1-4):68-83.
- 23 Speelman JD. Parkinson's disease and stereotactic neurosurgery. Amsterdam: Rodopy, 1991:156.
- 24 Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
- 25 Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guieu JD, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992;77:62-8.
- 26 Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203-14.
- 27 Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:753-61.
- 28 Iacono RP, Shima F, Lonser RR, Kuniyoshi S, Maeda G, Yamada S. The results, indications, and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995;36:1118-27.
- 29 Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995;346:1383-7.
- 30 Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:91-127.
- 31 Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-5.

Aanvaard op 15 augustus 1997

Immunologie in de medische praktijk. VIII. De rol van cytokinen in de pathogenese van bacteriële infectieziekten

T.VAN DER POLL, P.SPEELMAN EN S.J.H.VAN DEVENTER

Cytokinen zijn kleine eiwitten die door vele celtypen geproduceerd kunnen worden. Bij infecties wordt de synthese van cytokinen gestimuleerd door bacteriën of bacteriële producten. In dit overzicht geven wij de huidige inzichten in de rol van cytokinen in de pathogenese van bacteriële infectieziekten weer. Het is echter goed zich te realiseren dat cytokinen ook een belangrijke rol spelen in de afweerreacties tegen infecties veroorzaakt door mycobacteriën, schimmels, parasieten en virussen.

PRO- EN ANTI-INFLAMMATOIRE CYTOKINEN

De belangrijkste producenten van cytokinen zijn monocytten en macrofagen, maar ook granulocyten, lymfocyten, hepatocyten, Kupffer-cellen, keratinocyten, astrocyten, fibroblasten en endotheelcellen kunnen cytokinen synthetiseren. Eén van de normale functies van cytokinen is het coördineren van de processen in gelokaliseerde ontstekingsreacties. Er zijn ontstekingsbevorderende en -remmende cytokinen (tabel).

De pro-inflammatoire cytokinen, zoals tumornecrosisfactor- α (TNF) en interleukine-1 (IL-1), hebben een ontstekingsbevorderende werking.^{1,3} De productie van pro-inflammatoire cytokinen wordt gereguleerd door een aantal mechanismen (bijvoorbeeld anti-inflammatoire cytokinen, circulerende remmers en cortisol).¹

Anti-inflammatoire cytokinen, zoals IL-10, remmen niet alleen direct ontstekingsreacties, maar kunnen bo-

SAMENVATTING

- Cytokinen zijn kleine eiwitten die geproduceerd kunnen worden door vele verschillende celtypen betrokken bij ontsteking.
- Het cytokinenetwerk bestaat uit pro-inflammatoire cytokinen, die ontsteking bevorderen, en anti-inflammatoire cytokinen, die ontsteking remmen (deels door remming van de productie van pro-inflammatoire cytokinen).
- Tijdens bacteriële infecties is de productie van cytokinen verhoogd. De balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokinen bepaalt in belangrijke mate het beloop van een infectie.
- Overmatige secretie van pro-inflammatoire cytokinen zoals tumornecrosisfactor- α en interleukine-1 kan bijdragen aan het ontstaan van orgaanfalen bij fulminante sepsis. De lokale activiteit van pro-inflammatoire cytokinen, ter plaatse van een gelokaliseerde infectie, is echter ook nodig voor een adequate afweer tegen bacteriën.
- Het is daarom aannemelijk dat neutralisatie van pro-inflammatoire cytokinen een gunstig effect heeft bij sommige patiënten met bacteriële sepsis, maar bij andere juist schadelijk kan zijn.

vendien de productie van pro-inflammatoire cytokinen reduceren. De activiteit van TNF en IL-1 wordt tevens gereguleerd door circulerende remmers: TNF kan gebonden worden door oplosbare TNF-receptoren, dat zijn in het plasma aanwezige delen van celgebonden TNF-receptoren die hun TNF-bindende capaciteit behouden hebben.² IL-1-activiteit kan geremd worden door de IL-1-receptorantagonist, een eiwit dat bindt aan IL-1-receptoren zonder een cellulair effect te induceren.³ TNF en IL-1 hebben sterk overeenkomstige biologische effecten. Toediening van hoge doses van een van beide cytokinen leidt bij proefdieren tot een beeld met orgaanfalen dat veel karakteristieken van sepsis vertoont.^{2,3} Na injectie bij mensen induceert zowel TNF als

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, AIDS en Tropische Geneeskunde, Laboratorium voor Experimentele Inwendige Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr.T.van der Poll, prof.dr.P.Speelman en prof.dr.S.J.H.van Deventer, internisten.

Correspondentieadres: dr.T.van der Poll.

De belangrijkste mediators in het cytokinenetwerk tijdens bacteriële infecties

pro-inflammatoir cytokine	anti-inflammatoir cytokine	andere remmer van pro-inflammatoir cytokine
TNF- α	IL-10	oplosbare TNF-receptoren
IL-1-(α of - β)		IL-1-receptorantagonist
IL-6*	IL-6*	
IL-12		
interferon- γ		

TNF = tumornecrosisfactor; IL = interleukine.

*IL-6 heeft zowel pro- als anti-inflammatoire eigenschappen.

IL-1 een koortsreactie en hypotensie. TNF induceert bovendien activering van het stollingssysteem, van de fibrinolyse en van de neutrofiele granulocyten (die ondergaan daardoor degranulatie);² IL-1 produceert vergelijkbare effecten met uitzondering van degranulatie van neutrofiele granulocyten.³

IL-6 heeft zowel pro- als anti-inflammatoire eigenschappen (zie de tabel): enerzijds kan toediening van dit cytokine aan mensen een aantal ontstekingsreacties te weegbrengen, zoals leukocytose en activering van de bloedstolling, anderzijds remt IL-6 de productie van TNF en van IL-1 en stimuleert het juist de synthese van oplosbare TNF-receptoren en IL-1-receptorantagonist.¹

PRODUCTIE VAN CYTOKINEN TIJDENS INFECTIE

Bij gezonde mensen zijn cytokinen normaliter niet aantoonbaar in de circulatie. Tijdens bacteriële infecties is de productie van cytokinen toegenomen, hetgeen zich uit in wel detecteerbare concentraties van deze eiwitten in het plasma van een deel van de patiënten met sepsis.⁴ Bij de meeste patiënten met sepsis (circa 90%) is IL-6 aantoonbaar, terwijl ook IL-10 dikwijls meetbaar is. De natuurlijk voorkomende remmers van cytokinen (oplosbare TNF-receptoren en IL-1-receptorantagonist) kunnen in normaal plasma gemeten worden en stijgen in concentratie bij sepsis, maar TNF en IL-1 worden bij een veel lager percentage van sepsispatiënten in het plasma gevonden. Bij meer gelokaliseerde infecties, zoals pneumonie, zijn cytokinen niet of nauwelijks meetbaar in plasma, maar kunnen hoge concentraties gevonden worden in bronchoalveolaire lavagevloeistof verkregen van de plaats waar de infectie zich voordoet.⁵ Dit maakt aannemelijk dat cytokinen vooral ter plekke van de infectie geproduceerd worden.

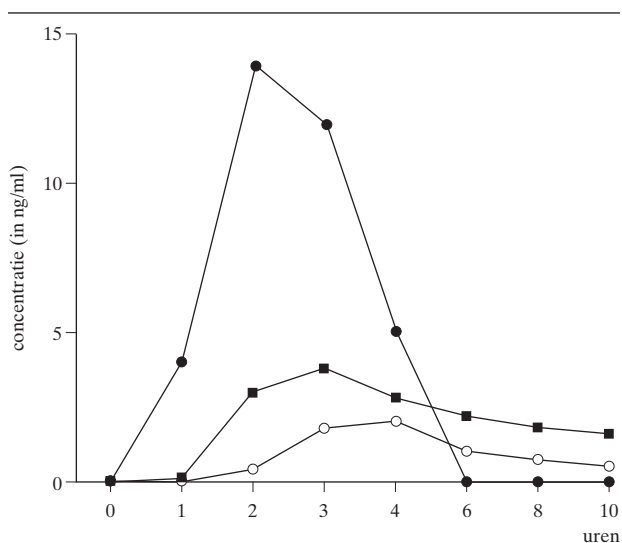
De kinetiek van de productie van cytokinen in de vroege fase van een infectie is onderzocht in experimentele modellen. Intraveneuze toediening van een hoge dosis *Escherichia coli* aan bavianen induceert een snel optredende secretie van TNF naar de bloedbaan, waarbij maximale plasmaconcentraties na ongeveer anderhalf uur gemeten worden (figuur). Pas later verschijnen andere cytokinen in de circulatie, waaronder IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 en interferon- γ .⁶ Na de initiële secretie van TNF treedt ook een stijging op van de plasmaspie-

gels van de remmers van TNF- en van IL-1-activiteit, te weten oplosbare TNF-receptoren en IL-1-receptorantagonist. Intraveneuze injectie van een lage dosis endotoxine (het toxische bestanddeel van de buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën) bij gezonde mensen of primaten leidt eveneens tot een vroege stijging van de plasmaconcentraties van TNF.⁷ Het belangrijkste verschil tussen het onderzoek met letaal verloop bij bavianen en de relatief voorzichtige onderzoeken bij gezonde menselijke vrijwilligers ligt in de hoogte van de plasmaspiegels van cytokinen, die in de eerste situatie vele malen groter is.

MODULATIE VAN CYTOKINEACTIVITEIT IN INFECTIEMODELLEN

Neutralisatie van endogene TNF-, IL-1-, interferon- γ - of IL-12-activiteit heeft in modellen van acuut verloopende infecties, veelal teweegebracht door intraveneuze infusie van hoge doses endotoxine of bacteriën, een sterk beschermende werking. Behandeling met antistoffen tegen TNF voorkomt sterfte bij bavianen na infusie van een letale hoeveelheid *E. coli*.² Het is echter belangrijk zich te realiseren dat eliminatie van TNF niet altijd een gunstig effect heeft in modellen van bacteriële infecties: anti-TNF doodt muizen met een anders subleetaal verlopen peritonitis,⁸ en vergroot evenzeer de sterfte bij muizen met pneumonie.⁹

IL-6 speelt geen grote rol bij ontstekingsverschijnselen die gemeten kunnen worden na toediening van endotoxine aan proefdieren: IL-6-deficiënte muizen vertonen geen evidente verschillen ten aanzien van stresshormoonsecretie, acutefase-eiwitreactie en sterfte.¹⁰ Bij modellen waarbij toediening van levende bacteriën tot een subacute infectie leidt, speelt endogeen IL-6 een be-



Gemiddelde plasmaconcentratie van de pro-inflammatoire cytokinen tumornecrosisfactor- α (TNF; ●) en interleukine-1 β (IL-1 β ; ○), en van het anti-inflammatoire cytokine interleukine-10 (IL-10; ■) na intraveneuze toediening van een letale dosis *Escherichia coli* aan bavianen op tijdstip 0 uur.

schermende rol: IL-6-deficiënte muizen zijn verhoogd gevoelig voor systemische infectie met *Listeria monocytogenes*, voor peritonitis door *E. coli* en voor pneumonie door *Streptococcus pneumoniae*.¹⁰

Toediening van het anti-inflammatoire cytokine IL-10 kort voor infusie van endotoxine remt bij mensen de activering van meerdere ontstekingsmechanismen, waaronder secretie van TNF en IL-6, en remt ook de activering van de bloedstolling en van neutrofiële granulocyten.⁷ Bij proefdieren die aan letale doses endotoxine blootgesteld worden, heeft IL-10 een belangrijk beschermend effect.¹¹ IL-10-deficiënte muizen hebben een sterk verhoogde gevoeligheid voor endotoxine.¹² Remmen van IL-10-activiteit tijdens pneumonie gaat echter samen met een toename van de overleving, terwijl toediening van recombinant IL-10 juist de sterfte vergroot.¹³

Deze onderzoeken maken aannemelijk dat pro-inflammatoire cytokinen toxisch kunnen zijn voor de gastheer wanneer zij in zeer grote hoeveelheden geproduceerd worden en in hoge concentraties in de circulatie verschijnen, een situatie die zich voordoet in diermodellen waarbij hoge doses bacteriën of bacteriële producten direct in de bloedbaan gespoten worden. Tijdens gelokaliseerde infecties, zoals pneumonie of peritonitis, draagt de lokale productie van pro-inflammatoire cytokinen echter bij aan de specifieke afweer tegen bacteriën.

Deze aanname verklaart waarom remming van pro-inflammatoire cytokinen, door toediening van de betreffende antistoffen of van anti-inflammatoire cytokinen, beschermend werkt in modellen van fulminant verloopende sepsis, terwijl deze strategie in modellen van gelokaliseerde infecties een averechts effect heeft.

KLINISCHE ONDERZOEKEN MET ANTI-TNF OF IL-1-RECEPTORANTAGONIST

In de laatste jaren werden meerdere onderzoeken gedaan bij patiënten met sepsis die een anti-TNF-behandeling kregen (met anti-TNF-antistoffen of met oplosbare TNF-receptoren) of aan wie IL-1-receptorantagonist werd toegediend. Deze onderzoeken, grotendeels gebaseerd op dierexperimenten waarbij hoge doses bacteriën intraveneus werden toegediend, hebben geen van alle een gunstig effect kunnen aantonen betreffende prospectief gedefinieerde onderzoeksuitkomsten.¹⁴⁻¹⁶ In een van de recentste onderzoeken, waarin een TNF-remmer (recombinant TNF-receptor-IgG-fusie-eiwit; dat is humaan IgG waaraan twee TNF-receptoren gekoppeld zijn) geïnfundeerde werd, werd zelfs een verhoogde sterfte vastgesteld op dag 28 na behandeling met de TNF-remmer: 30% sterfte in de placebogroep, en 48 en 53% onder de patiënten behandeld met respectievelijk een lage en een hoge dosis TNF-remmer.¹⁵

CONCLUSIE

Bacteriële infecties leiden tot stimulatie van het cytokinenetwerk, waarin de balans tussen de activiteit van pro-inflammatoire cytokinen en die van hun remmers (anti-inflammatoire cytokinen, receptorantagonisten, oplos-

bare receptoren) het netto-effect op ontstekingsprocessen bepaalt. De opvatting dat de productie van pro-inflammatoire cytokinen noodzakelijkerwijs een belangrijke rol speelt bij een ernstig verloop van een bacteriële infectie is achterhaald. Recente onderzoeksresultaten maken aannemelijk dat tijdens de vroege fase van een infectie de lokale productie van pro-inflammatoire cytokinen nodig is voor een adequate afweer tegen bacteriën.

Bij sommige patiënten treedt een ongecontroleerde, excessieve productie van TNF en IL-1 op en kunnen hoge concentraties van deze potentieel toxische cytokinen in de circulatie gevonden worden. Het is echter twijfelachtig dat deze, waarschijnlijk kleine, subgroep van patiënten in voldoende mate wordt afgebakend door de thans gehanteerde klinische criteria voor sepsis. Daarom kan van veel patiënten met 'sepsis' niet verwacht worden dat zij gebaat zullen zijn bij een behandeling gericht op remming van de activiteit van pro-inflammatoire cytokinen.

Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen.

ABSTRACT

Immunology in medical practice. VIII. The role of cytokines in the pathogenesis of bacterial infections

– Cytokines are small proteins that can be produced by many different cell types involved in inflammation.

– The cytokine network consists of pro-inflammatory cytokines, facilitating inflammation, and anti-inflammatory cytokines, reducing inflammation at least in part by inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines.

– The production of cytokines is enhanced during bacterial infections. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines critically determines the outcome of infection.

– Excessive systemic release of pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor α and interleukin 1 may contribute to organ failure in patients with fulminant sepsis. On the other hand, the local action of pro-inflammatory cytokines, at the site of a compartmentalized infection, is required for an adequate host antibacterial defence.

– Therefore, neutralization of pro-inflammatory cytokines may benefit some patients with bacterial sepsis but harm others.

LITERATUUR

- 1 Poll T van der, Lowry SF. Endogenous mechanisms regulating TNF and IL-1 during sepsis. In: Vincent JL, editor. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1995. New York: Springer, 1995:385-97.
- 2 Poll T van der, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock 1995;3:1-12.
- 3 Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996;87:2095-147.
- 4 Lowry SF, Calvano SE, Poll T van der. Measurement of inflammatory mediators in clinical sepsis. In: Sibbald WJ, Vincent JL, editors. Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. New York: Springer, 1995:86-105.
- 5 Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:710-6.

- 6 Jansen PM, Pouw Kraan TCTM van der, Jong IW de, Mierlo G van, Wijdenes J, Chang AA, et al. Release of interleukin-12 in experimental Escherichia coli septic shock in baboons: relations to plasma levels of interleukin-10 and interferon-gamma. *Blood* 1996;87:5144-51.
- 7 Pajkrt D, Poll T van der, Deventer SJH van. Inflammatory responses during human endotoxemia. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1997. New York: Springer, 1997:14-30.
- 8 Echtenacher B, Falk W, Mannel DN, Krammer PH. Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis. *J Immunol* 1990;145:3762-6.
- 9 Poll T van der, Keogh CV, Buurman WA, Lowry SF. Passive immunization against tumor necrosis factor-alpha impairs host defense during pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:603-8.
- 10 Poll T van der, Deventer SJH van. The role of interleukin 6 in endotoxin-induced inflammatory responses. *Prog Clin Biol Res* [ter perse].
- 11 Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenaabeele P, Delvaux A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50.
- 12 Berg DJ, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Menon S, Davidson N, et al. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Shwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest* 1995;96:2339-47.
- 13 Poll T van der, Marchant A, Keogh CV, Goldman M, Lowry SF. Interleukin-10 impairs host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1996;174:994-1000.
- 14 Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995;273:934-41.
- 15 Fisher jr CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
- 16 Fisher jr CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994;271:1836-43.

Aanvaard op 9 juli 1997

Communicatieve stoornissen bij kinderen; ervaringen met multidisciplinaire poliklinische diagnostiek

S.M.GOORHUIS-BROUWER, F.W.J.ALBERS EN H.P.WIT

Communicatieve stoornissen bij kinderen manifesteren zich veelvuldig als stoornissen op het gebied van de gehoor- en (of) de spraaktaalfunctie: op basis van een niet goed gehoor of een onvoldoende spraak- en taalontwikkeling verloopt het contact met de omgeving niet optimaal. Wat communicatieve stoornissen betreft, gaf de hulpverlening aanvankelijk de meeste aandacht aan dove en slechthorende kinderen.¹ Wanneer geschreven of gesproken werd over communicatieve stoornissen kon de (onder)titel zijn: 'Hoorstoornis, auditieve perceptie en taalstoornis',² of: 'Communicatie door spraak en taal, ook met een slecht gehoor'.³

Halverwege de jaren zeventig werd op de consultatiebureaus in Nederland een standaard voor gehoorscreening ingevoerd,⁴ teneinde kinderen met een verminderd gehoor tijdig te kunnen opsporen en op die manier te voorkomen dat de spraaktaalontwikkeling niet goed verloopt.

Sinds het begin van de jaren tachtig wordt ook omgekeerd het signaleren van een niet goed verloopende spraaktaalontwikkeling van belang geacht om eventuele gehoorstoornissen op te sporen.^{5,6} Weliswaar worden gehoorstoornissen soms al vroeg ontdekt – doordat ouders merken dat een kind onvoldoende alert reageert op geluiden in de omgeving, of doordat er bij de gehoor-

SAMENVATTING

– Communicatieve stoornissen bij kinderen kunnen worden veroorzaakt door onvoldoende gehoor, maar ook door andere factoren die de spraaktaalontwikkeling in negatieve zin beïnvloeden, zoals mentale retardatie, onvoldoende taalstimulatie en anatomische defecten aan de spraakorganen.

– De spraaktaalontwikkeling kan gezien worden als een symptoom. Daarom is een multidisciplinaire diagnostische aanpak noodzakelijk om een adequate behandeling mogelijk te maken. – In Nederland is er een grote variëteit aan diagnoses en behandelingen. Een kind met een communicatieve stoornis wordt doorgaans door 5 specialisten gezien en het interval tussen de signalering door de ouders en de definitieve diagnose, waarna men met therapie kan beginnen, bedraagt soms bijna 3 jaar. Daarnaast krijgen veel kinderen een logopedische behandeling.

– Om dit proces op een positieve manier te beïnvloeden is men in het Academisch Ziekenhuis Groningen een prospectief onderzoek met een protocollair multidisciplinair programma begonnen. De eerste resultaten laten zien dat bij 89% van 209 kinderen bij wie een communicatieve stoornis werd vermoed al na één bezoek aan de polikliniek een diagnose werd gesteld.

screening op het consultatiebureau twijfels zijn gerezen omtrent het gehoor –, maar toch blijkt bij veel kinderen de onvoldoende spraaktaalontwikkeling het eerste signaal te zijn dat er iets niet in orde is met het gehoor van het kind. Men meldt kinderen die voor hun leeftijd onvoldoende spreken derhalve ook vaak aan bij een KNO-arts of een audiologisch centrum, vanuit de verwachting dat zij minder goed horen.

Academisch Ziekenhuis, afd. KNO-Communicatieve Stoornissen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Mw.dr.S.M.Goorhuis-Brouwer, orthopedagoog-spraakpatholoog; prof.dr.F.W.J.Albers, KNO-arts; prof.dr.ir.H.P.Wit, fysisch-audioloog.

Correspondentieadres: prof.dr.F.W.J.Albers.