

# The revival of the hypothalamus

**D**it nummer van Arts Assistent besteedt aandacht aan grote ontdekkingen in de medische wereld. Een huidige ontwikkeling in de maatschappij is het alsnog toenemende overgewicht en het metabool syndroom. Dit is een combinatie van een verhoogde bloedsuikerspiegel met overmatig buikvet, een abnormale vetsamenstelling van het bloed en een hoge bloeddruk, dat bij een bepaalde glucosewaarde uitmond in diabetes mellitus type 2.

Felix Kreier, als onderzoeker werkzaam bij het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH) in Amsterdam, is op 7 september 2005 gepromoveerd aan de Universiteit van Amsterdam (UvA) met zijn onderzoek getiteld 'Autonomic nervous control of white adipose tissue'. Zijn centrale hypothese bepaalt dat de hypothalamus een rol speelt bij de verdeling van het lichaamsvet. Dit zou een grote ontdekking kunnen zijn in de visie op en de behandeling van diabetes.

## Geboorte hypothese

De 38-jarige Felix Kreier werkte tien jaar geleden nog als afdelingshoofd bij een computerbedrijf. Daar werd de drang naar wetenschap sterker. Kreier wilde de steeds wisselende beleidsverandering van de 'chief executive officers' (CEO's) uit Amerika niet meer volgen, die hij erg mode-afhankelijk vond en niet te onderbouwen op wetenschappelijke gronden. In 1996 be-

gon hij met de studie geneeskunde aan de UvA. Uit interesse naar de complexe structuren van het menselijke brein en met de gedachte kinderarts te worden, sloot hij zich in 2000 aan bij de 'Hypothalamic Intergration'-groep van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek. Hij deed zijn promotie-onderzoek onder leiding van professor R. Buijs, professor Eric Fliers, professor Hans P. Sauerwein (Academisch Medisch Centrum Amsterdam) en professor Johannes A. Romijn (Leids Universitair Medisch Centrum) met de werktitel 'Autonomic innervation of fat tissue'. Het doel was te toetsen of hersenen een rol spelen bij de verdeling van lichaamsvet en bij de aan de vet-distributie gerelateerde stofwisselingsziekten, zoals diabetes mellitus type 2.

## Gescheiden innervatie

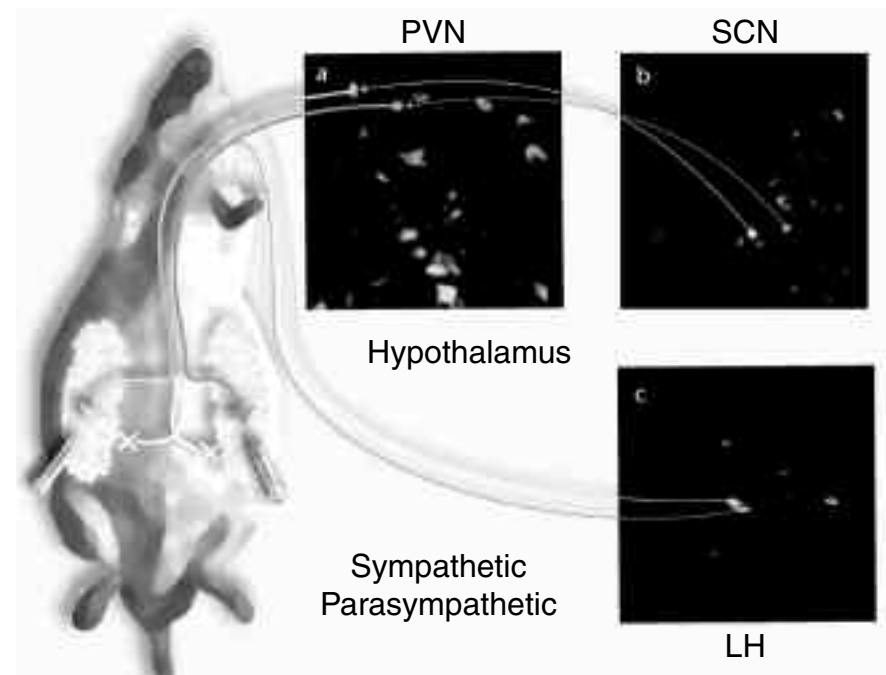
De hypothalamus, het centrale regelcentrum voor het autonome zenuwstelsel, stuurt via hormonen en het autonome zenuwstelsel het functione-

ren van de inwendige organen aan. Dit gebeurt buiten de wil om. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit twee tegengestelde systemen: het sympathische en het parasympathische zenuwstelsel. Het sympathische zenuwstelsel zorgt voor de aanpassing van ons lichaam bij activiteit, terwijl het parasympathische zenuwstelsel het lichaam aanpast tijdens rust. Van vetweefsel was al bekend dat er sympathische zenuwen heen lopen. Bij een nauwkeurige anatomische analyse van ratten meenden Kreier en collega's ook parasympathische zenuwvezels op vetkwabben te zien uitkomen. Ze bewezen dit door alle zenuwen behalve de parasympathische door te snijden. Vervolgens injecteerden ze de vetkwab met een virus dat neuronen infecteert met onder andere een kleurstof. Het virus werd uiteindelijk in het gebied in de hersenstam aangetoond waar de parasympathische neuronen ontspringen, de dorsale motor nucleus van de hersenzenuw nervus vagus (DMV). Daarmee was de parasympathische innervatie van vetkwabben sluitend aangetoond.

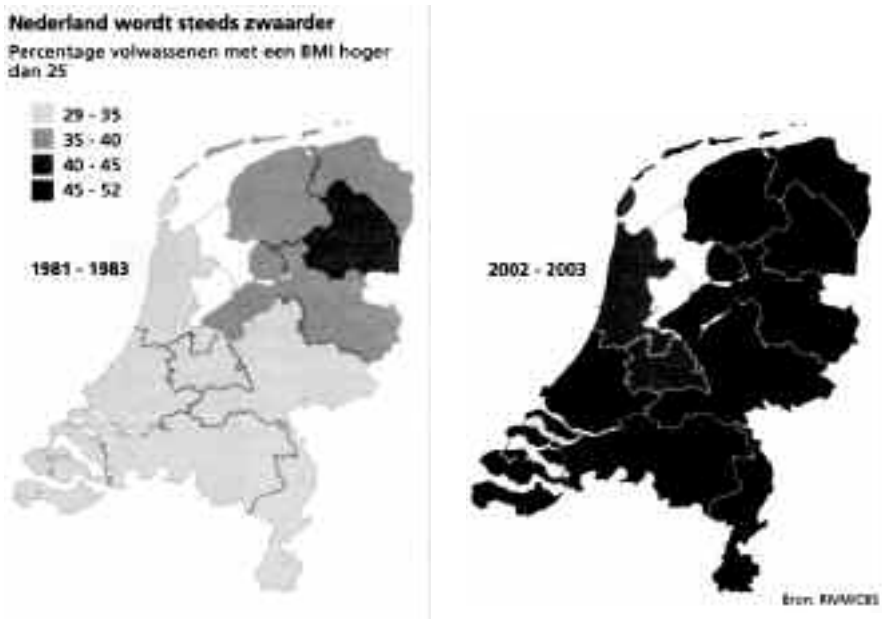
## Kleurstofdragend virus

Vervolgens sneden Kreier en collega's bij ratten alle vetzenuwen door behalve de parasympathische. Ook injecteerden ze de vetkwabben met een kleurstofdragend virus. De buikvetkwabben werden geïnfecteerd met een 'groen' virus en onderhuidse vetlagen kregen een 'rood' virus toegediend. Als de kleurstoffen samen in één zenuw terechtkwamen, leverde dat een gele kleur op.

In de kern waar de neuronen ontspringen, verscheen een patroon van rode en groene stipjes (figuur 1). De mengkleur geel was in de controle-groep zichtbaar. De conclusie was, dat vanuit de DMV gescheiden zenuwen lopen naar buik- en naar huidvet. De tot dan toe gebruikelijke hersenloze endocriene modellen zijn nu definitief vervangen.<sup>1</sup>



Figuur 1: De buikvetkwabben werden geïnfecteerd met een 'groen' virus en onderhuidse vetlagen kregen een 'rood' virus toegediend. Als de kleurstoffen samen in één zenuw terechtkomen, levert dat een gele kleur op. Vanuit de DMV lopen gescheiden zenuwen naar buik- en naar huidvet. Helaas zijn de kleuren in deze afbeelding niet te zien; de afbeelding dient dan ook om een indruk te geven van hoe het eruit ziet.



Figuur 2: Nederland wordt steeds zwaarder. Illustratie van de toename van overgewicht in twintig jaar tijd.

### Functie vetzenuwen

De volgende stap was het achterhalen van de functie van deze vetzenuwen. Om daar achter te komen sneden de onderzoekers juist de parasymphatische zenuwen door. In het vetweefsel daalde hierdoor de opname van glucose en vrije vetzuren, terwijl de activiteit van het vetafbrekende enzym 'hormonesensitieve lipase' juist sterk steeg. Ook daalde de productie van het hormoon 'leptine' in het vetweefsel. Dit hormoon vertelt de hersenen hoeveel vet er in het lichaam is. Kreier: "De parasymphatische zenuw duwt het vetweefsel normaliter in een anabole of energiesparende toestand." In een volgende stap vonden Kreier en collega's, met behulp van de neuronale tracers, dat de lever, de pancreas en het buikvet samen bestuurd werden, gescheiden van het subcutane vet. Kreier: "Wat de rol van het autonome zenuwstelsel bij diabetes is, weten wij niet. Alle studies meten maar op één plek in het lichaam." Bij het hart is de balans richting sympathicus verschoven, in de buik kan buikvet, hyperinsulinemie en mogelijk de vette lever gedeeltelijk aan de parasymphaticus tak worden toegeschreven.<sup>2</sup>


### Verontrustend toekomstbeeld

Essentieel bij de autonome regulatie is de centrale biologische klok in de

hypothalamus. Deze reageert op daglicht en zorgt ervoor dat de sympathische en parasymphatische activiteit elkaar ritmisch afwisselen. Door het drastisch veranderd leefpatroon in de Westerse wereld de afgelopen eeuw, zijn er maar weinig schommelingen meer tussen activiteit en inactiviteit. Dit resulteert in tegenstrijdige informatie voor de biologische klok in de hersenen. Bij patiënten met een metabool syndroom is het dag-en-nachtritme verstoord: de bloeddruk daalt bij hen 's nachts niet zo sterk en er zijn minder schommelingen in de glucoseopname in de weefsels. Kreier en collega's denken dat die onbalans oorzaak is van het metabool syndroom. Dit voorspelt een zeer verontrustend toekomstbeeld, dat voor artsen in de Westerse wereld een 'worst case scenario' lijkt te worden (figuur 2). De enige remedie tegen het metabool syndroom is een betere en gezondere leefstijl. Iets minder vet eten, of in plaats daarvan meervoudig onverzadigde vetten, plus elke week in totaal 150 minuten stevig wandelen is al genoeg.

### Vervolgonderzoek

Van belang is nu om een reeks testen te ontwikkelen, die kinderen met overgewicht opspoor in het voorstadium van het metabool syndroom en dus van diabetes mellitus type 2. Niet ieder

kind met overgewicht krijgt namelijk het metabool syndroom. Kreier is van plan om bloedtesten naar hormonen en metabole factoren te verrijken met functietests van het autonome zenuwstelsel. Aangezien bij het metabool syndroom het autonome zenuwstelsel door een gedissocieerde tonus in thorax en abdomen verstoord lijkt te zijn, moeten deze tests de tonus in verschillende gebieden van het lichaam tegelijkertijd opsporen. De autonome tonus in de thorax kan met behulp van hartritme-analyse onderzocht worden, voor het abdominale compartiment is er echter geen goede test. Een mogelijk alternatief hiervoor is de galblaas: bekend is dat via de nervus vagus de galblaas contraheert, wanneer men een glas mineraalwater drinkt. Bij insuline-resistente patiënten is gebleken dat de galblaas veel minder dan normaal contraheert en de circadiane ritmiek afwezig is. In een toekomstige trial zal moeten blijken of een combinatie van endocriene en autonome tests een voorspellende factor zou kunnen zijn in het opsporen van kinderen, die in de toekomst diabetes ontwikkelen. Deze gedachte doet denken aan een studie door Campbell in Canada.<sup>3</sup> Daar kregen 14-jarige kinderen een pijnprikkel toegediend waarbij de hartslag en de bloeddruk werden geregistreerd. Een abnormaal grote stijging van de bloeddruk bleek een voorspellende waarde te zijn voor het ontwikkelen van hypertensie, gemiddeld acht jaar later. 

### Robert Minnee

### Referenties

1. Felix Kreier, Autonomic nervous control of white adipose tissue, Proefschrift, Universiteit Amsterdam, 2005.
2. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, Buijs RM. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003 Nov; 52(11):2652-6.
3. Campell TS, Ditto B, Sequin JR et al. Adolescent pain sensitivity is associated with cardiac autonomic function and blood pressure over 8 years. *Hypertension* 2003 Jun; 41(6):1228-33.