

Schildklierhormoon werkt ook

Schildklierhormoon heeft niet alleen een direct effect op de productie van glucose door de lever. Het hormoon blijkt zijn boodschap ook af te geven via de hersenen. 'Met deze bevinding bevestigen we nu pas voor het eerst iets dat artsen honderd jaar geleden al intuïtief gebruikten', zegt promovendus Lars Klieverik.

Er zijn van die experimenten die je nooit, maar dan ook nooit op mensen zult kunnen doen. Het doorsnijden van een gezonde zenuwverbinding tussen de hersenen en de lever is zo'n experiment. De laboratoriumrat is in zo'n geval een aanvaard alternatief. 'Met dit experiment wilden we onderzoeken of het schildklierhormoon T₃ de stofwisseling in de lever kan reguleren via de hypothalamus', vertelt arts-onderzoeker Lars Klieverik. 'Maar dat was al met al nog een hele onderneming. Want de hersenen van een rat zijn natuurlijk fors kleiner dan die van een mens, en zijn hypothalamus is dus helemaal minuscuul: slechts enkele kubieke millimeters. En dan ging het ons ook nog eens om maar een klein deelgebiedje van die hypothalamus: de paraventriculaire kern of PVN. Die is belangrijk voor het aansturen van de sympathische zenuwen die we wilden onderzoeken. Met verfijnde technieken die onder andere door mijn co-promotor Dries Kalsbeek zijn ontwikkeld, konden we schildklierhormoon héél precies in die paraventriculaire kern toedienen. We zagen dan een razendsnelle verhoging van de glucoseproductie door de lever. Maar sneden we vervolgens de sympathische zenuw door die de hypothalamus met de lever verbindt, dan bleef die reactie uit.'

Dit nieuwe inzicht – een hormoon stuurt de hersenkern, die op zijn beurt sympathische zenuwen stimuleert – zal het metier van de endocrinologen nou niet meteen aan het wankelen brengen. 'Maar we gaan met de publicatie van dit nieuws in *PNAS*, het prestigieuze blad van de Amerikaanse Academie van Wetenschappen, wel degelijk de nodige aandacht trekken', verwacht professor Eric Fliers, hoogleraar Endocrinologie en promotor van Klieverik. 'Natuurlijk, alle artsen zijn

opgeleid met kennis over de hypothalamus en de regulatie van schildklierhormoonconcentraties in het bloed. Maar een endocrinoloog denkt in hormonen, die een orgaan via het bloed beïnvloeden. Met deze experimenten tonen we aan dat er meer is, namelijk een neurale component in de werking van het schildklierhormoon.'

ZIEKTE VAN GRAVES

Klieverik heeft niet bepaald een marginaal probleem gekozen als onderwerp voor zijn promotieonderzoek. Hyperthyreoïdie, een over-actieve schildklier, is een vrij veel voorkomende aandoening. 'Hyper' in de spreekwoordelijke zin van het woord is de meest eenvoudige omschrijving van de klinische symptomen. 'De auto-immun ziekte van Graves is de meest voorkomende en bekendste oorzaak van hyperthyreoïdie', vertelt Klieverik. 'Je ziet bij patiënten een breed scala aan symptomen zoals een versnelde stofwisseling, een verhoogde hartslag, overmatig zweten en ook nerveus gedrag. Het is precies het beeld dat ook past bij activiteiten die samenhangen met het sympathische zenuwstelsel: de spreekwoordelijke vecht-, vlucht- en angstreacties.' 'Vroeger werd in de ergste gevallen - de thyreotoxische storm - de schildklier weggenomen. Maar als dat niet kon, bijvoorbeeld bij professionele zangers wier hals en strottenhoofd absoluut niet beschadigd mochten raken, was er een alternatieve behandeling: het doorsnijden van een cruciale sympathische zenuw. Dat werkte op zichzelf uitstekend. Tot het moment dat in 1924 het schildklierhormoon werd geïsoleerd en er geleidelijk verschillende schildklierhormoon-remmende medicijnen konden worden ontwikkeld. Vanaf dat moment werd een overactieve schildklier medicamenteus behandeld en de even drastische als intuïtieve neurochirurgische oplossing verdween van het toneel.' Toch is de *sympathicus* nooit helemaal uit beeld verdwenen bij de behandeling van schildklierproblemen. Hyperthyreoïdie wordt nu doorgaans behandeld volgens het principe 'blokkeren-en-ervangen': de eigen (over)productie van schildklierhormoon wordt platgelegd, en op gecontroleerde wijze wordt precies genoeg schildklierhormoon teruggegeven. Maar tot het moment dat er weer een stabiel niveau van stofwisseling is ingesteld – meestal na één of twee maanden – krijgen patiënten ook een bèta-blocker om het sympathisch systeem snel te remmen.

tussen de oren

'Het besef dat er naast de bekende en directe endocrinologische effecten van hormonen, ook indirecte, neurale effecten een rol spelen, is pas een paar jaar geleden ontstaan', vertelt Fliers. 'Het eerste hormoon waarvoor dit recent werd aangetoond, is insuline. Lars laat met zijn publicatie nu voor het eerst overtuigend zien dat het ook voor schildklierhormoon geldt.'

NIEUW STUKJE BIOLOGIE

Deze nieuwe rol voor de hypothalamus in het schildklierhormoonstelsel is allereerst een logische verklaring voor wat artsen blijkbaar al meer dan een eeuw in de praktijk brengen. Maar daarbij is het vooral ook een 'nieuwe laag' in het begrip van de endocrinologie in het algemeen, denkt Fliers. 'We leggen hier een nieuw stukje biologie bloot. Het is nog te vroeg om daar meteen al klinische consequenties aan te verbinden. Maar we snappen nu al wel bepaalde symptomen beter. Zo zijn er veel patiënten met hyper- of hypothyreoïdie, die wat betreft hun hormoonspiegels goed ingesteld lijken, maar toch bijvoorbeeld last hebben van nachtelijk zweten of hartkloppingen. Nu we weten hoe belangrijk de effecten van schildklierhormoon via de sympatische zenuwen zijn, zou het ook wel eens kunnen, dat een minuscule verhoging of verlaging van het schildklierhormoon ter plaatse, in de hersenen, een veel groter effect heeft dan we tot nu toe voor mogelijk hielden.'

Wat klinici vervolgens met die kennis kunnen, dat zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen. 'Hier liggen vooral nog heel veel vragen open', benadrukt Fliers. 'Zo zullen we deze mechanismen in de toekomst ook bij mensen willen onderzoeken. Uiteraard niet door zenuwen door te snijden en hormonen in de hersenen te injecteren, maar door gebruik te maken van steeds betere beeldvormende technieken. Als de resolutie van bijvoorbeeld functionele MRI of andere functionele imaging technieken zoals SPECT of PET over een aantal jaren hoog genoeg is, kunnen we wellicht op een niet-invasieve manier de activiteit van de paraventriculaire kern in de hypothalamus bij schildklierpatiënten zichtbaar maken.'

Voor Lars Klieverik markeert de *PNAS*-publicatie ook zijn start als internist in opleiding in het AMC. 'Een droomstart', beaamt hij. 'Het is natuurlijk prachtig om met zo'n endocrinologische piketpaal je promotie-

periode af te sluiten en je opleiding te beginnen. De neuro-endocrinologie, en het concept dat hormonen direct via het brein werken, maken een stormachtige ontwikkeling door. Het is fantastisch om daar een steentje aan bij te dragen', aldus Klieverik. Toch laat de promovendus tussen de regels door merken dat hij er wel weer naar uitziet om zich na al die jaren tussen de ratten weer op 'echte patiënten' te richten.

Voor volgende promovendi heeft professor Fliers al de nodige nieuwe projecten klaarliggen. 'We gaan in de komende jaren ook kijken wat de precieze rol is van de neurale verbindingen van de hypothalamus in andere hormonale systemen. Zo heeft oestrogeen een effect op de verdeling van vet in het lichaam, wat weer een rol speelt in cardiovasculaire risico's. Het Laboratorium voor Experimentele Endocrinologie heeft inmiddels drie onderzoeksbeurzen van NWO binnen – VENI, VIDI en TOP – voor onderzoek dat zich concentreert op de hypothalamus. Dus de komende jaren wordt het wat ons betreft volle kracht vooruit in dit onderzoeksveld!'

Lars Klieverik: 'Een droomstart.'

FOTO: HENNY ALLIS

Rob Buiters

