



OVER KIKKERVISJES, TOVERDRANK EN DE SPIN
IN HET WEB VAN DE GEZONDHEIDSZORG

ROBIN PEETERS

OVER KIKKERVISJES, TOVERDRANK EN DE SPIN
IN HET WEB VAN DE GEZONDHEIDSZORG

Oplage	500
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6233-7

© Robin Peeters, oratiereeks Erasmus MC
12 februari 2016

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

**OVER KIKKERVISJES, TOVERDRANK EN DE SPIN
IN HET WEB VAN DE GEZONDHEIDSZORG**

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Schildklierziekten
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 12 februari 2016

door

ROBIN PEETERS

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
zeer gewaardeerde patiënten, familie, vrienden, collega's, studenten en overige
toehoorders,*

Tijdens mijn opleiding tot medisch specialist, die begon hier aan de Erasmus Universiteit in 1993 met mijn propedeuse Geneeskunde en die eindigde in het Erasmus MC in 2009, heb ik geleerd dat het vak van dokter meer behelst dan alleen het leren van rijtjes en toepassen van protocollen. Enerzijds weten we steeds meer en is informatie veel makkelijker toegankelijk. Daardoor is het soms moeilijk om de relevante zaken te filteren uit alle informatie.

Anderzijds is het zo dat we ondanks een exponentiële toename aan kennis, nog steeds ontzettend veel niet weten. In de spreekkamer zien we dagelijks patiënten met symptomen en ziektebeelden die we nog onvoldoende begrijpen. Als arts is het belangrijk om je daar niet bij neer te leggen, en om je continu, gedreven door een verwondering over het onbekende, af te vragen hoe iets echt zit.

Met de titel van dit college heb ik geprobeerd ook bij u iets van verwondering te creëren: “Over kikkervisjes, toverdrank, en de spin in het web van de gezondheidszorg”.

Allereerst wil ik u meenemen naar 1837. In dat jaar tekende Charles Darwin een schets van een evolutionaire boom, ruim 20 jaar voordat hij in zijn beroemde boek, “On the origin of species”, overtuigend bewijs over de evolutietheorie publiceerde. In een dergelijke boom wordt weergegeven dat alle organismen als het ware afstammen van een gemeenschappelijke voorouder. De positie in de boom is een maat voor de overeenkomsten tussen verschillende diersoorten, waarbij het logisch is om te veronderstellen dat de raakvlakken tussen de mens en de mensaap groter zijn dan

die tussen de mens en de muis, of de mens en de kikker (Figuur 1). Erg mooi is dat er "I think" boven de schets staat, omdat het aangeeft dat zaken die we inmiddels voor waarheid aannemen, ooit begonnen zijn met een goede gedachte bij een briljante wetenschapper.

Inmiddels is dit algemeen geaccepteerd lesmateriaal. En als we bedenken dat wij als mens een lange route hebben afgelegd sinds de oerknal, is het logisch dat ons genetisch materiaal voor een groot deel hetzelfde als dat van verschillende diersoorten.

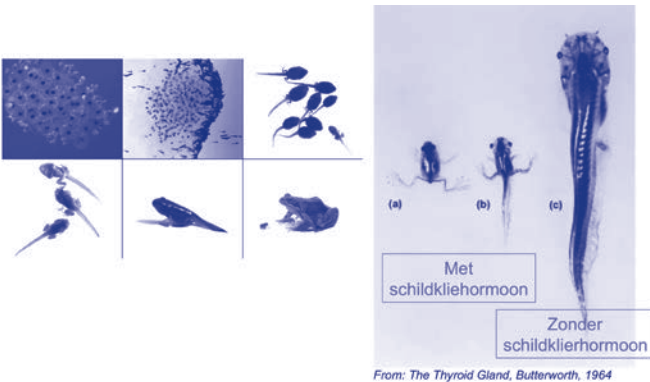
Ons genetisch materiaal is gecodeerd opgeslagen in ons DNA. Verschillende genen op het DNA coderen vervolgens voor verschillende eiwitten, die zijn opgebouwd uit aminozuren. Wat u in figuur 2 ziet, is een deel van de aminozuurcode van type 1 deiodase, een eiwit dat belangrijk is voor de activering van schildklierhormoon. Onmiddellijk valt het op dat er een enorme overlap is tussen de coderende letters, weergegeven in zwart. Voor het meest belangrijke deel van dit eiwit zijn de aminozuren bij de mens voor 86% gelijk aan die van de muis en zelfs voor 72% gelijk met die van het zebrafisje. Hoewel het verschil tussen een kikker en een prins toch wel iets meer is dan een kus, is ook hier de code bij de kikker voor 68% gelijk aan die van de mens.



Figuur 1: Schets door Charles Darwin van een evolutionaire boom met toegevoegd een aantal diersoorten ter illustratie.

		Overlap met de mens:
Mens:	RPLVLNFGSCTUPSFMKFDQFKRLIEDFSSIADFLVIYIEEAHASDGW	
Muis:	RPLVLNFGSCTUPSFLKFDQFKRLVDDFASTADFLIIYIEEAHATDGW	86%
Zebraavis:	RPLVLSFGSCTUPPFLYKLDEFKQLVKDFS NVADFLIVLAEAHATDAW	72%
Kikker:	RPLVLSFGSCTUPPFLFRLGEFNKLVNEFNSIADFLIIYIDEAHADEW	68%

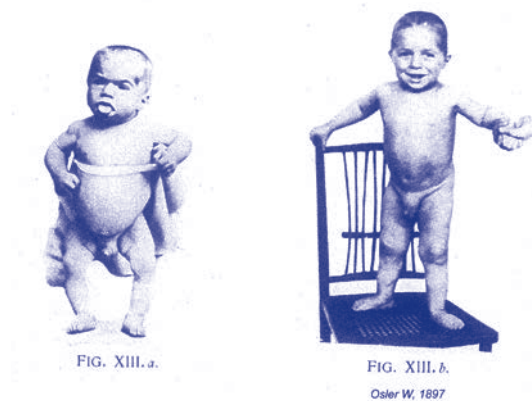
Figuur 2: Grote overlap in de eiwitcode van het schildklierhormoon activerend eiwit type 1 deiodase tussen mens en dier.



Figuur 3: Gestoorde metamorfose zonder schildklierhormoon.

In veel wetenschappelijk onderzoek maken we gebruik van deze overlap tussen de mens en verschillende diersoorten. Want u kunt zich voorstellen dat niet alleen DNA en eiwitcodes, maar ook regelmechanismen behouden zijn in de evolutie. Regelmechanismen die vrijwel hetzelfde zijn in alle diersoorten, zijn daarbij zó belangrijk dat we niet zonder kunnen.

Een goed voorbeeld van een regelsysteem dat behouden is vanaf het begin van de evolutie, en dat voor ons mensen nog steeds essentieel is, is schildklierhormoon. Schildklierhormoon wordt gemaakt door de schildklier, een klein orgaan net onder de adamsappel. Het speelt een cruciale rol in de ontwikkeling; gedurende het leven regelt het onze energiehuishouding (het basaalmetabolisme); en ook is het belangrijk in het verouderingsproces. Tekorten in schildklierhormoon kunnen leiden tot een forse gewichtstoename, terwijl patiënten met teveel schildklierhormoon juist vaak afvallen.



Figuur 4: Een 4 jaar oude jongen, voor en 5 maanden na behandeling met schildklierhormoon.

Maar eerst wil ik u wat meer vertellen over het belang van schildklierhormoon voor de ontwikkeling. Wat u ziet in figuur 3 is de ontwikkeling van kikkerdril naar kikkervisje en uiteindelijk van kikkervisje naar kikker. Het belang van schildklierhormoon voor de ontwikkeling wordt weergegeven door het plaatje ernaast. Want daar ziet u diezelfde ontwikkeling. Links op dat plaatje zien we een kikkertje net na de metamorfose, de gedaantewisseling. In het midden zien we een kikkervisje vlak voor deze metamorfose. En rechts zien we ook een plaatje van een kikkervisje, maar dan een die is opgegroeid zonder schildklierhormoon. In de afwezigheid van schildklierhormoon kunnen bepaalde cruciale stappen van de metamorfose niet plaatsvinden. Daardoor kan een kikkervisje nooit een kikker worden, maar groeit het uit tot een hele grote kikkervis.

En dat schildklierhormoon niet alleen noodzakelijk is voor de ontwikkeling van kikkers, maar ook voor vrijwel alle andere diersoorten inclusief de mens, blijkt wel uit figuur 4. Wat u daar ziet is een jongetje van 4 jaar oud, met een te langzaam werkende schildklier. Het tekort aan schildklierhormoon bij deze jongen van 4 jaar uit zich door een ernstige ontwikkelingsachterstand, waarbij hij op deze leeftijd nog niet zelfstandig kan staan, niet kan lopen, en niet kan praten. Daarnaast ziet u dezelfde jongen, 5 maanden na het starten van de behandeling met schildklierhormoon. En wat onmiddellijk opvalt, is de spectaculaire verbetering. Hij kan nu zelfstandig staan en lopen, en spreekt ook korte zinnen.

Omdat in Nederland alle pasgeboren baby's gescreend worden op een te langzame schildklierfunctie, zien wij dit soort voorbeelden gelukkig nauwelijks meer in de dagelijkse praktijk. Voor de bovenstaande plaatjes moest ik dus terug in de oude literatuur, en kwam ik op een geweldige publicatie van William Osler uit 1897 waarin hij verschillende patiënten met een tekort aan schildklierhormoon beschrijft.

Tijdens het lezen van deze publicatie vallen twee dingen op: Ten eerste zijn we de afgelopen 120 jaar in de wetenschap gelukkig wat meer politiek correcte termen gaan gebruiken. De woorden imbeciel en idioot zul je niet zo snel meer aantreffen in een klinische beschrijving. Ten tweede valt weer op hoe ontzettend veel een goede klinische observatie je kan vertellen over de fysiologie. Het is ongelooflijk hoeveel Osler in deze klinische beschrijvingen kon concluderen over de effecten van schildklierhormoon, zonder dat op dat moment überhaupt bekend was wat een hormoon was. Zo geeft hij bijvoorbeeld duidelijk het advies om de dosis te verlagen als de patiënt een snelle hartslag of temperatuursverhoging krijgt; iets wat wij nu nog steeds doen.

Voor mij illustreert dit het belang van de universitair medisch specialist. Een goede en systematische klinische observatie kan ons nog steeds ontzettend veel leren over fysiologie en pathofysiologie, waarbij de universitair medisch specialist een brugfunctie kan en moet vervullen tussen de kliniek en het basale onderzoek.

Een mooi voorbeeld hiervan is een publicatie uit de jaren '80, waarin mijn voorgangers hier in het Erasmus MC in de Lancet een patiënt van 8 jaar beschreven met een bijzonder klinisch syndroom. Zij gaven daarbij aan dat er mogelijk sprake zou kunnen zijn van een defect in de omzetting van schildklierhormoon, waarbij er uit de voorloper T₄ onvoldoende van het actieve hormoon T₃ gemaakt zou worden.

Dankzij de enorme vooruitgang van de techniek, is het inmiddels mogelijk om vrij eenvoudig het hele DNA te lezen van een patiënt; iets wat 33 jaar geleden nog ondenkbaar was. Wij hebben recent het DNA geanalyseerd van de inmiddels 41-jarige man, en hij blijkt inderdaad een defect te hebben in een gen dat betrokken is bij de omzetting van schildklierhormoon.

Deze afwijking ligt in het gen SECISBP2, waarvan we het bestaan pas hebben ontdekt in de jaren '90. Dit gen blijkt inderdaad essentieel te zijn voor de omzetting van schildklierhormoon.

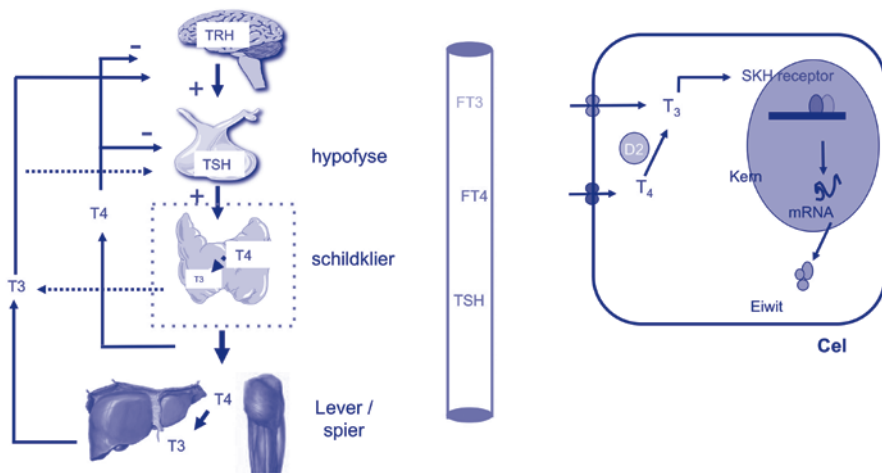
Een ander voorbeeld betreft een patiënt, die naar ons werd verwezen vanuit Griekenland. In haar voorgeschiedenis had zij o.a. een grote tong, een vertraagde groei en een ontwikkelingsachterstand. Allemaal tekenen die ook aanwezig waren bij het 4-jarige jongetje met een te langzaam werkende schildklier van wie ik u net een plaatje liet zien. Op 6-jarige leeftijd was er tevens sprake van een droge huid, trage reflexen en een verhoogd cholesterol. Hoewel de behandelend arts in Griekenland het gevoel had dat er iets met de schildklier aan de hand was, bleek dit niet duidelijk uit de bloedtesten.

Sinds 1897 hebben we gelukkig een hoop geleerd over schildklierhormoon. De productie van schildklierhormoon door de schildklier wordt aangestuurd door de hypofyse, een klein kliertje onder de hersenen dat het hormoon TSH maakt. TSH staat

voor Thyroid (oftewel schildklier) Stimulerend Hormoon. Als reactie op TSH, maakt de schildklier schildklierhormoon, oftewel T₄. T₄ is niet biologisch actief; het moet daarvoor eerst worden omgezet naar het actieve hormoon T₃. Dit gebeurt slechts voor een klein deel in de schildklier zelf. Het T₃ in ons bloed komt dus met name uit andere weefsels zoals de lever en de spier, die T₄ lokaal omzetten naar T₃. Als een soort van thermostaat, hebben zowel T₄ als T₃ uiteindelijk via een terugkoppelingsmechanisme een remmend effect op hun eigen productie (figuur 5).

In de kliniek bepalen we met name het TSH en T₄, omdat dit de beste markers zijn voor het stellen van de diagnose. Echter, als we ons bedenken dat schildklierhormoon zijn effect heeft doordat het actieve hormoon T₃ in de kern van de cel bindt aan de schildklierhormoonreceptor, kun je je voorstellen dat wanneer er een probleem is met 1) de opname van schildklierhormoon de cel in, of 2) met de omzetting van T₄ naar T₃ in de cel, of 3) met het binden aan de receptor, dat er een verminderde werking van schildklierhormoon is in de cel, zonder dat je dit hoeft terug te zien aan de uitslagen van het bloedonderzoek (Figuur 5).

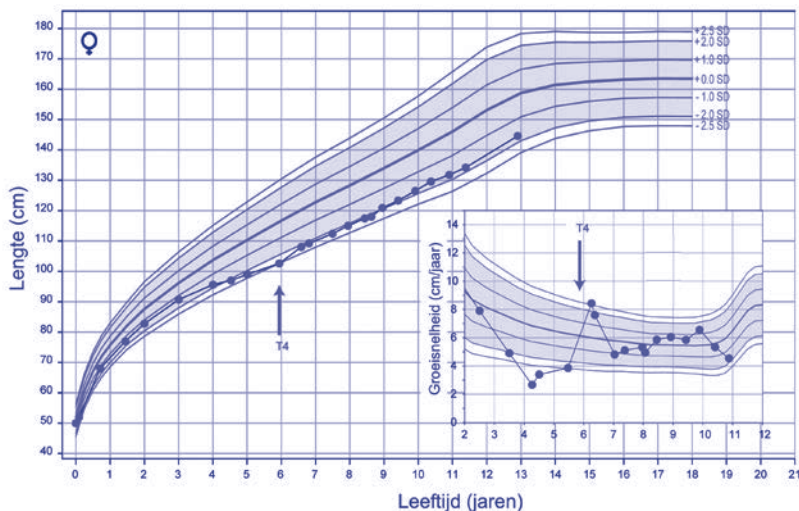
Schildklierhormoon werkt dus in iedere cel in ons lichaam door te binden aan receptoren. Hiervan zijn twee verschillende vormen, de zogeheten alfa- en de bèta-vorm. De alfa-vorm is vooral belangrijk in de hersenen, de botten, het hart en de darmen; terwijl de bèta-vorm met name in de lever, nier en hypofyse klier een belangrijke rol speelt.



Figuur 5: Regulatie van schildklierhormoon actie.

Ik moet zeggen, het heeft even geduurd, maar uiteindelijk realiseerden we ons dat deze Griekse patiënt weliswaar tekenen had van een tekort aan schildklierhormoon, maar dat dit zich alleen uitte in kenmerken die afhankelijk zijn van de alfa-receptor; namelijk ontwikkelingsachterstand, groeivertraging en obstipatie. Op basis daarvan vroegen we ons af of zij niet specifiek een defect zou kunnen hebben in deze alfa-receptor.

En toen we in het laboratorium de DNA-code onderzochten van de alfa-receptor, bleek deze patiënt hierop inderdaad een mutatie te hebben. Het betreft een zogeheten insertie, een extra coderend stukje. De DNA-code wordt uiteindelijk vertaald in eiwit. Door de mutatie is het eiwit niet alleen korter, maar bestaat het ook uit volledig andere aminozuren. Om vervolgens te bestuderen wat de gevolgen zijn van deze mutatie voor de functie van de receptor, hebben we in het laboratorium de mutatie nagemaakt. Daarna hebben we cellen geïnfecteerd met ofwel niks (als controle), ofwel een normale receptor, ofwel een receptor met de mutatie van de patiënt; en de cellen blootgesteld aan verschillende concentraties van het actieve schildklierhormoon T₃. En waar je in het normale geval bij lage concentraties schildklierhormoon al een hoog effect ziet, is er bij de cellen die geïnfecteerd zijn met de gemuteerde receptor ook bij veel hogere concentraties nog steeds geen signaal te zien.

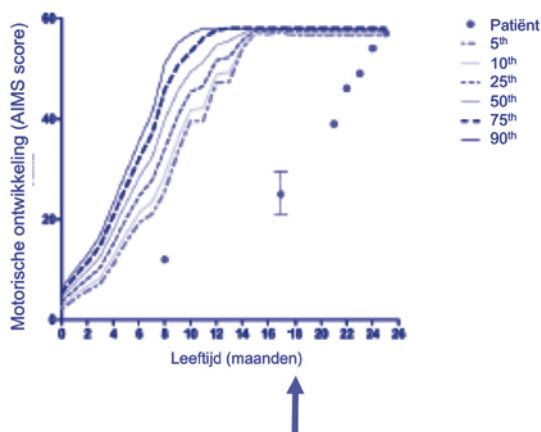


Van Mullem et al. 2012 *N Engl J Med*

Figuur 6: Groei vertraging door schildklierhormoon ongevoeligheid, met een gunstig effect van behandeling met extra T₄.

Van vrijwel alle genen op ons DNA hebben we twee kopieën. Je zou je dus kunnen voorstellen dat wanneer je een defect gen voor de receptor hebt, het andere gen dat over kan nemen. Om dat te testen hebben we vervolgens cellen geïnfecteerd met ofwel twee normale kopieën, ofwel met een normale en een gemuteerde receptor. En dan zie je dat de normale receptor het effect niet kan compenseren, en dat er dus als het ware een dominant negatief effect van de gemuteerde receptor is. Dit verklaart waarom de Griekse patiënt, die slechts een mutatie heeft in een van de twee genen voor de alfa-receptor, al zo'n duidelijk klinisch beeld heeft.

Deze bevinding is extra belangrijk, omdat je door het verhogen van de concentratie schildklierhormoon een belangrijk effect kunt bereiken. Figuur 6 toont een voorbeeld van de groei van de Griekse patiënt, voor en na het starten van behandeling. Op de Y-as staat de lengte, en op de X-as de leeftijd van de patiënt. En dan zie je dat de groei vanaf een jaar of 3 begint af te zwakken, en dat die rond een jaar of 6 de -2.5SD lijn kruist, hetgeen betekent dat ze echt te klein is voor haar leeftijd. Wanneer we dan starten met schildklierhormoon (T4), zie je een duidelijke verbetering in groei, die het meest duidelijk naar voren komt in het kleinere plaatje, waar de groeisnelheid is weergegeven. Na het starten met behandeling is er dus een tijdelijke inhaalgroei, en gaat de groei vervolgens verder op een hoger niveau dan daarvoor. Bijzonder is dat deze therapie slechts 30 euro per jaar kost. Ter vergelijking: behandeling met groeihormoon, dat normaal gesproken gegeven wordt voor een groei achterstand en bij deze patiënt geen enkel effect had, kost duizenden euro's per jaar.



Van Gucht et al, Thyroid 2016

T4

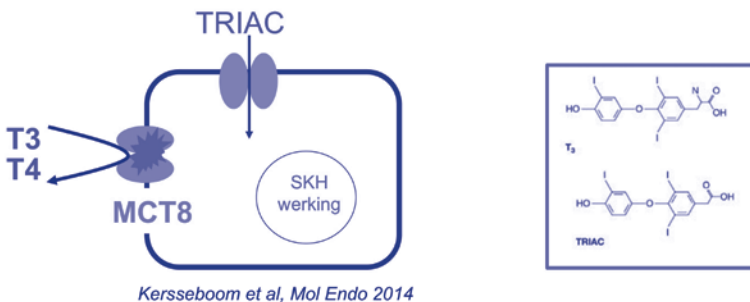
Figuur 7: Schildklierhormoon behandeling en motorische ontwikkeling.

Sinds deze eerste patiënt hebben we inmiddels een flink aantal andere patiënten gevonden met vergelijkbare mutaties in de alfa-receptor. In figuur 7 ziet u een plaatje van de motorische ontwikkeling van een andere patiënt, de jongste die tot nu toe gevonden is. Deze patiënt hebben we samen met Paul van Trotsenburg in het AMC geïdentificeerd en behandeld. Op de Y-as staat de motorische ontwikkeling, op de X-as de leeftijd. De bovenste lijnen geven weer wat een normale motorische ontwikkeling is, de rode stippen zijn de ontwikkeling van de patiënt. Net als bij dat jongetje van wie we de foto al zagen in figuur 4, zien we ook hier een duidelijke verbetering van de motorische ontwikkeling na starten van behandeling met schildklierhormoon.

Hoewel nog voorbarig, lijkt het er dus op dat patiënten -en met name jonge patiënten met relatief milde mutaties- veel baat hebben bij behandeling met schildklierhormoon.

Een laatste voorbeeld van de brug tussen kliniek en lab dat ik wil noemen, zijn patiënten met een defect in een schildklierhormoon-transporter. Ook dit syndroom is ons lab ontrafeld. Waar bij de vorige patiënten het probleem zat op het niveau van de receptor, kan bij dit syndroom schildklierhormoon de hersencellen niet inkomen door een defect in de transporter, genaamd MCT8. Dit leidt tot een tekort aan schildklierhormoon in de hersenen en daardoor tot een zeer ernstige mentale retardatie.

De afgelopen jaren heeft ons lab aangetoond dat een op schildklierhormoon gelijkende stof, genaamd Triac, ook in afwezigheid van MCT8 de cel in komt. Ook hebben we aangetoond dat je in cellen met een defect in MCT8, waardoor schildklierhormoon de cel niet in kan, toch een schildklierhormoon-werking kunt krijgen met Triac (Figuur 8). Onder leiding van Edward Visser en Stefan Groeneweg leiden wij nu de eerste internationale clinical trial waarin patiënten met dit zeldzame ziektebeeld worden behandeld met Triac. Deze trial wordt voor een deel gefinancierd door een Stichting, die is opgezet door de grootvader van twee patiënten. Dit geeft aan hoe belangrijk dit type onderzoek is voor patiënten en hun familieleden.

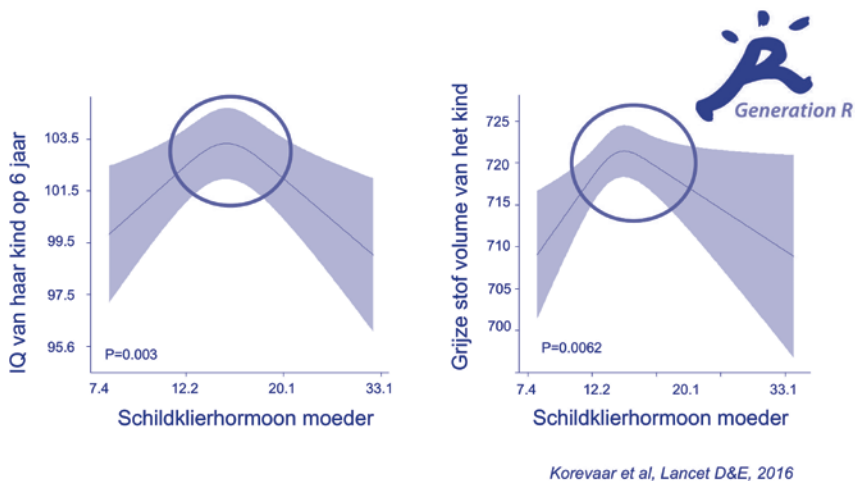


Figuur 8: Internationale klinische trial naar een therapie voor patienten met MCT8 mutaties.

Dat het niet alleen mogelijk is om voor patiënten met relatief zeldzame ziektebeelden de behandeling te verbeteren, wil ik illustreren aan de hand van onderzoek dat ik dankzij een Erasmus MC fellowship heb kunnen doen in de Verenigde Staten.

Vanwege de dramatische gevolgen van een tekort aan schildklierhormoon voor de hersenontwikkeling, is er de laatste jaren een tendens ontstaan in de kliniek om zwangere vrouwen heel laagdrempelig te behandelen met T₄. Dit onder het motto: baat het niet dan schaadt het niet; terwijl er op basis van oude studies in proefdieren uit de jaren '70 aanwijzingen waren dat teveel SKH ook niet goed was voor de hersenontwikkeling. Dat laatste heb ik tijdens mijn onderzoek in de Verenigde Staten kunnen bevestigen. We hebben daar aangetoond dat als je lokaal in de hersenen teveel schildklierhormoon hebt, dit leidt tot kleinere hersenen met minder vouwingen. Wanneer we vervolgens de receptor voor schildklierhormoon uitschakelden -zodat het teveel aan schildklierhormoon geen effect meer kon hebben- leidde dat tot een verbetering van het hersenvolume en herstel van de vouwingen.

Dit was voor ons aanleiding om vervolgens in de Generation R studie, een unieke wetenschappelijke populatie hier in Rotterdam onder leiding van Vincent Jaddoe, samen met Henning Tiemeier te kijken naar de relatie tussen schildklierhormoon van de moeder en IQ van het kind. Links ziet u in figuur 9 de relatie tussen het schildklierhormoon van de moeder op de X-as en het IQ van het kind op de Y-as. En inderdaad, waar alle onderzoeken zich tot op heden richtten op de nadelige effecten



Figuur 9: Schildklierhormoon van de moeder is belangrijk voor IQ en hersenvolume van het kind.

van te weinig schildklierhormoon, vonden wij dat er sprake lijkt te zijn van een optimum, waarbij het zonder meer verhogen van de concentratie zeker niet zonder risico's is. Rechts in figuur 9 zien we dat deze verandering in IQ ook gepaard gaat met veranderingen in de hoeveelheid grijze stof in de hersenen van het kind, gemeten door middel van MRI.

De verwachting is dat deze studie, en vergelijkbare onderzoeken die we gedaan hebben, ertoe zullen leiden dat de nieuwe behandelrichtlijnen zoals we die op dit moment aan het opstellen zijn met de Amerikaanse richtlijn-commissie, veel conservatiever zullen worden. Opnieuw geeft dit het belang aan van de koppeling tussen basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek.

In dit deel over kikkervisjes heb ik geprobeerd om aan de hand van de effecten van schildklierhormoon voor de ontwikkeling duidelijk te maken hoe belangrijk het is om je als dokter, en zeker als universitair medisch specialist, te blijven verwonderen over alles wat we nog niet weten. Welke symptomen van patiënten kunnen we nog niet verklaren met onze beschikbare kennis? Door het continu blijven stellen van de juiste vragen kan de universitair medisch specialist bij uitstek een brug vormen tussen de kliniek aan de ene kant, en het basale onderzoek aan de andere kant.

Van kikkervisjes dan nu naar de toverdrank. Om die reden neem ik u mee naar een tijd dat heel Gallië bezet werd door de Romeinen. Heel Gallië? Nee, een klein dorpje hield standvastig stand, mede dankzij een geheime toverdrank. Wat u zich waarschijnlijk nooit heeft gerealiseerd, is dat de belangrijkste effecten van deze toverdrank verliepen via de werking van schildklierhormoon. Schildklierhormoon is namelijk niet alleen essentieel voor een normale ontwikkeling, maar ook voor het functioneren van alle cellen in ons lichaam. Het regelt daar de energiehuishouding. Zodoende leidt een tekort aan schildklierhormoon tot klachten als somberheid en extreme vermoeidheid. Klachten die ook Asterix ontwikkelde als hij een tijdje geen toverdrank had gehad.

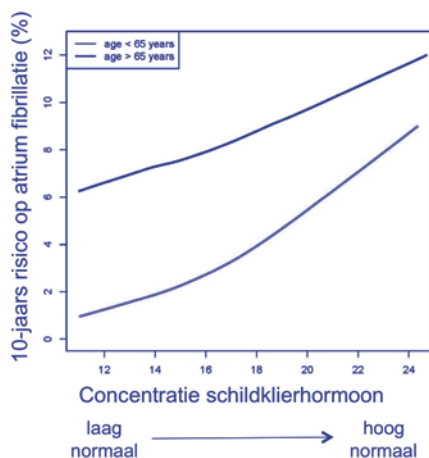
Je kunt je voorstellen dat een tekort of overschot aan dit hormoon belangrijke gevolgen heeft voor de kwaliteit van leven en het ontstaan van ziekte. Een andere belangrijke onderzoekslijn binnen ons Schildkliercentrum, als onderdeel van de welbekende ERGO-studie, richt zich daarom op schildklierhormoon in relatie tot veroudering en het ontstaan van ziekte.

De afgelopen jaren hebben wij binnen het ERGO-onderzoek laten zien dat zelfs schildklierfunctie binnen het normale gebied (iets wat dus niet behandeld wordt) duidelijk gerelateerd is aan risico op verschillende ziekten. Zo is het risico op atriumfibrillatie voor mensen onder de 65 met een laag-normale schildklierfunctie 1%, en voor mensen met een hoog-normale schildklierfunctie ongeveer 8% (Figuur 10, de rode lijn). Een enorme toename dus. En vergelijkbaar: het risico op plotse hartdood neemt

meer dan 2,5 keer toe van een laag-normale naar een hoog-normale schildklierfunctie. Wanneer we beter begrijpen via welke mechanismen schildklierziekten leiden tot bepaalde ziekten, kunnen we vervolgens door de concentraties van SKH te manipuleren, sommige ziekten wellicht voorkomen.

Maar goed, terug naar de toverdrank. Schildklierhormoon wordt T₄ genoemd, omdat het 4 jodium-atomen bevat. Wanneer T₄ wordt geactiveerd naar T₃, wordt er een jodide afgesplitst. Jodium is dus een essentieel onderdeel voor de werking van schildklierhormoon.

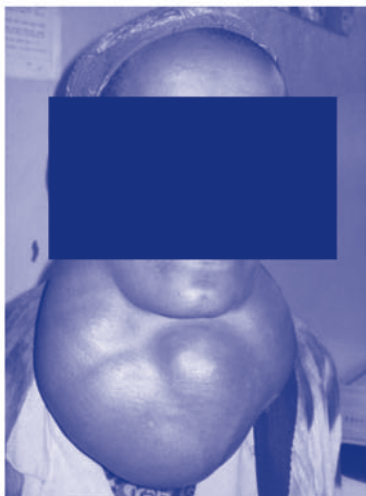
Mensen die opgroeien in gebieden met een tekort aan jodium krijgen op termijn een enorm vergrote schildklier, om maar te kunnen zorgen dat er voldoende hormoon wordt aangemaakt (Figuur 11). En wanneer je wordt blootgesteld aan te weinig jodium vroeg in het leven, kan dat zelfs leiden tot ernstige groeiachterstand en mentale retardatie. Rechts in figuur 11 ziet u 4 kinderen van 17 jaar, waarbij 3 van de 4 zijn blootgesteld aan een ernstig jodium tekort. Het zielige is, dat dit eenvoudig voorkomen had kunnen worden.



ROTTERDAM
STUDY

Chaker et al, JCEM 2016

Figuur 10: Schildklierhormoon en het risico op atrium fibrillatie.



www.thyroidmanager.org

Figuur 11: Gevolgen van jodiumtekort.

Dat is de reden waarom in Nederland aan vrijwel al het keukenzout en bakkerszout jodium is toegevoegd. In gebieden waar het jodium niet wordt aangevuld, komt de jodium-inname uit de rest van de voeding, waarbij vis en zuivelproducten een hele belangrijke rol spelen (Figuur 12). Als we bedenken dat er ten tijde van de Romeinen nog geen gejodeerd zout was; dat Asterix niet bekend stond om zijn enorme zuivel inname; en dat de kwaliteit van de visboer in het betreffende dorpje in Gallië op zijn zachtst gezegd beneden de maat was, kunnen we ons voorstellen dat een ernstig jodiumtekort hier op de loer lag.

En net zoals het gebrek aan vis in het Gallisch dorpje waarschijnlijk veel meer problemen heeft gegeven dan men zich realiseerde, ligt ook nu een tekort aan jodium weer op de loer. Dankzij het joderen van bakkerszout heeft Nederland de afgelopen jaren gezorgd voor een adequate jodiuminname in de populatie (Figuur 12). Nu we een steeds duidelijker trend zien ontstaan om minder brood te eten, en mensen als onderdeel van een dieet er zelfs voor kiezen om helemaal geen brood meer te eten, ligt een jodiumtekort voor bepaalde bevolkingsgroepen, met name voor zwangere vrouwen, ook in Nederland weer op de loer (Figuur 13).



Figuur 12: Verschillende bronnen van jodium inname via ons voedsel.

De broodconsumptie is met 2,3% gedaald
 Dat blijkt uit cijfers van onderzoeksbureau GfK over de 1e 3 kwartalen van dit jaar.

We eten minder brood - 'dat komt door populaire dieetboeken'



de Volkskrant

Kunnen we zomaar stoppen met brood?

Beter eten

Kunnen we ongestraft de boterham uit de lunchtrommel weren?

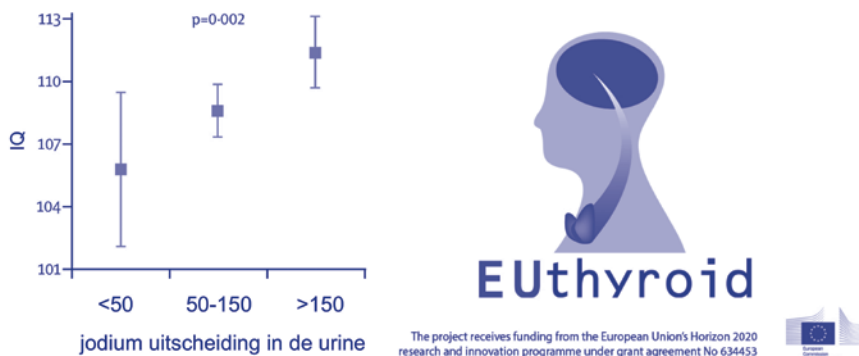
Door: Ellen de Visser 23 mei 2015, 02:00

Er zijn aanwijzingen, zegt Peeters, dat een gebrek aan jodium tijdens de zwangerschap of kort na de geboorte problemen oplevert bij de hersenontwikkeling van kinderen. 'Zelfs een subtiel tekort aan jodium leidt tot een lager IQ.'

Figuur 13: Afname van broodconsumptie kan leiden tot een tekort aan jodium.

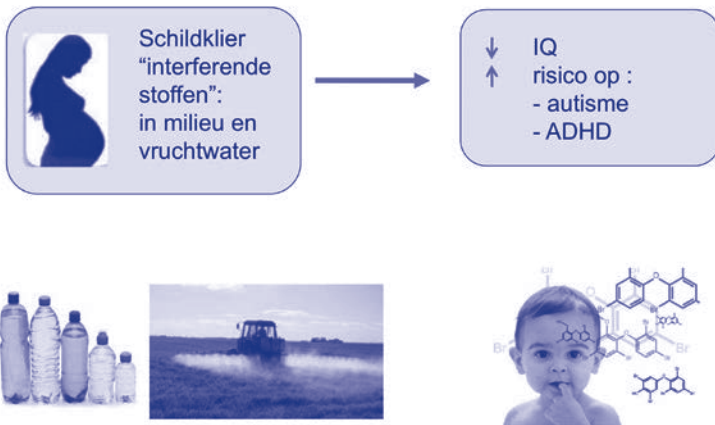
Dat dit niet zonder gevolgen zal blijven, blijkt wel uit een recente studie uit Engeland, waarbij wordt aangetoond dat ook in de moderne westerse wereld moeders met de laagste jodium-inname kinderen krijgen met gemiddeld het laagste IQ (figuur 14), ook na correctie voor allerlei factoren zoals het opleidingsniveau van de ouders. Om deze reden zullen we met het zogeheten EUthyroid consortium de komende periode de jodium-status in de EU meer inzichtelijk maken, en verwachten we een belangrijke stap te zetten om jodium-tekort binnen Europa uit te roeien. Vandaar mijn pleidooi voor de terugkeer van de boterham, waarover u de afgelopen dagen in de media wellicht het een en ander heeft gehoord.

Het belang van een adequate jodium-status wordt nog meer onderstreept door een aantal recente studies. Verschillende chemische stoffen uit onder andere plastic en bestrijdingsmiddelen kunnen worden aangetoond in het vruchtwater van zwangere vrouwen. Van deze stoffen is in het laboratorium aangetoond dat zij de opname van jodium en de productie van schildklierhormoon remmen. Er zijn veel indirecte aanwijzingen dat deze chemische stoffen, door het remmen van de werking van schildklierhormoon in het foetale brein, ervoor zorgen dat we in nieuwe generaties meer vormen van ontwikkelingsachterstand en psychiatrische ziektebeelden zien (Figuur 15).



Bath et al, Lancet 2013

Figuur 14: Lager IQ bij kinderen van moeders met een laag jodium gehalte.



Figuur 15: Toxische stoffen die jodium opname en werking van schildklierhormoon remmen zijn meetbaar in het vruchtwater van zwangere vrouwen.

Hoewel de mensheid tot voor kort steeds slimmer werd, zie je de afgelopen jaren juist een stilstand of zelfs achteruitgang ontstaan. Echter, zo lang er geen direct bewijs is, is het bijna onmogelijk om de regelgeving omtrent het gebruik van deze stoffen aan te passen. Vanuit het Schildkliercentrum zullen wij de komende jaren ook hier in Europa een leidende rol spelen om wetenschappelijk bewijs te leveren over wat de effecten zijn van deze stoffen op de hersenontwikkeling. Een daling van 1 IQ-punt in Europa heeft enorme gevolgen voor economische groei, en kost de EU enkele miljarden per jaar.

Ik hoop u hiermee duidelijk gemaakt te hebben dat schildklierhormoon een cruciale toverdrank is. Als een ware spin in het web beïnvloedt het vrijwel alle processen in het menselijk lichaam. En van de spin in het web van ons lichaam, wil ik tenslotte overgaan naar de spin in het web van de gezondheidszorg.

De afgelopen jaren hebben de verzekeraars een steeds belangrijkere rol gekregen in de regie van de gezondheidszorg, hetgeen heeft geleid tot een enorme toename van de registratielast. Verpleegkundigen zijn gemiddeld 2-3 uur per dag kwijt aan administratieve handelingen. Het feit dat hierdoor voor de echte kwaliteit, het leveren van zorg, steeds minder tijd over blijft, baart mij grote zorgen. Meten lijkt voor de buitenwereld soms een doel op zich geworden.

Maar goed, soms is het vrij eenvoudig om te signaleren dat iets niet goed gaat. Dat wil niet altijd zeggen dat de oplossing ook gelijk duidelijk is. Wat dat betreft kijk ik vol interesse naar Denemarken, waar men vorig jaar heeft besloten om het systeem

van accreditatie van ziekenhuizen af te schaffen. Men hoopt door een deel van de overbodige bureaucratie af te schaffen, de ziekenhuizen meer tijd te geven voor echte kwaliteitsverbetering. Ik ben heel benieuwd wat dit op termijn zal betekenen.

Ik vind in ieder geval dat wij als medische professionals het initiatief weer veel meer naar ons toe moeten trekken. Daar waar schildklierhormoon alle processen in het menselijk lichaam aanstuurt, moeten wij medische professionals dat weer gaan doen in de zorg. In plaats van te wachten op de volgende lijst met criteria waar we aan moeten voldoen, moeten we zorgen dat wij weer leidend zijn in de definitie van kwaliteit.

Vanuit die gedachte ben ik erg blij met de aandacht voor bundeling van expertise. De ontwikkeling van de NFU expertise-centra voor zeldzame aandoeningen, alsmede de European Reference Networks, zijn hier goede voorbeelden van. Net als de samenwerking die wij hebben binnen de Medical Delta met het LUMC en de TU Delft. Maar vanuit het Erasmus MC juich ik met name de opzet van de nieuwe multidisciplinaire, afdelingsoverstijgende Academic Centers of Excellence (ACEs) van harte toe. Hier bepalen wij uiteindelijk met elkaar waar de echte expertise zit. Samenwerken, zowel binnen het ziekenhuis als in de regio, zal de komende jaren het toverwoord zijn.

Een mooi voorbeeld van hoe multidisciplinair samenwerken de zorg kan verbeteren is het Schildkliercentrum Rotterdam, dat oncologisch chirurg Pim Burger en ik, in nauwe samenwerking met vele anderen, hebben opgericht. Binnen dit centrum werken we met 10 klinische afdelingen intensief samen rondom de optimale zorg voor iedere patiënt. Dit kan alleen dankzij de continue inzet van diverse specialisten per afdeling.

Door ons te focussen op een drietal multidisciplinaire zorgpaden (diagnostiek en behandeling van SK kanker; Graves opthalmopathie en zeldzame signaaltransductie-defecten) wisten we in het eerste jaar al een halvering van de doorlooptijd te bewerkstelligen van meer dan 50%. Doordat alle patiënten reeds in een vroeg stadium multidisciplinair worden besproken, hebben we bovendien een enorme reductie in onnodige diagnostiek bereikt. Ook kunnen we direct beslissen of een patiënt het beste gezien kan worden op een gecombineerd spreekuur met in dit geval zowel internist als chirurg en kan aanvullend onderzoek op dezelfde dag worden ingepland. Geheel volgens de gedachte uit koers 018, wordt alle patiënten gevraagd of zij toestemming geven om restmateriaal te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek, zodat we in de toekomst andere patiënten nog beter kunnen helpen.

Het Schildkliercentrum is georganiseerd rond drie zorgpaden, met daarbij per zorgpad verschillende PI's. Via kenniscentra zijn de zorgpaden gekoppeld aan verschillende laboratoria, wat uiteindelijk leidt tot verschillende onderzoekslijnen. En het mooie is: samenwerken met een dergelijk groot team leidt tot nieuwe inzichten, waarbij je dingen ziet die je in je eentje nooit had opgemerkt.

Een vraag die mij mateloos intrigeert: waarom voelt ca 15% van de patiënten met een schildklieraandoening zich nooit meer helemaal de oude, ondanks maximale behandeling? Als je bedenkt dat er in Nederland ongeveer 600.000 patiënten zijn met een schildklierziekte, gaat het om bijna 100.000 patiënten met blijvende klachten.

Maakt de schildklier soms een ander hormoon dat we (nog) niet kennen? Kunnen we betere markers vinden die ook iets zeggen over de werking van schildklierhormoon? Deze vragen proberen wij op dit moment onder leiding van Elske Massolt te beantwoorden. Dankzij de patiënten van het Schildkliercentrum Rotterdam heeft zij een grote biobank kunnen aanleggen met gedetailleerde informatie over kwaliteit van leven. Wij verwachten hiermee de komende jaren beter te begrijpen waar deze blijvende klachten vandaan komen, zodat we deze patiënten in de toekomst beter kunnen behandelen.

Onder leiding van Tessa van Ginhoven hopen we binnenkort te starten met een studie waarbij we, samen met het Radboud UMC en UMC Groningen als eerste in Europa een nieuwe moleculaire test kunnen aanbieden aan patiënten, waarmee we door betere diagnostiek het aantal diagnostische schildklieroperaties verwachten te kunnen halveren.

Tenslotte wil ik nog ons onderzoek naar de oogziekte van Graves noemen, waarbij nieuwe mogelijke therapieën zijn ontwikkeld en worden getest in het immunologie-laboratorium. Weefsel van de patiënt wordt in kweek gebracht en vervolgens blootgesteld aan een nieuwe therapie, in dit geval dasatinib. Het effect van de therapie wordt vervolgens geanalyseerd door te kijken naar gen-expressie in het weefsel van de patiënt. Als eerste in de wereld hebben wij vervolgens een patiënt behandeld met dit middel.

Omdat wij ons als academisch instituut niet alleen willen inzetten voor de zorg in ons eigen ziekenhuis, maar het belangrijk vinden dat er in de hele regio excellente zorg wordt geleverd aan schildklierpatiënten, wordt de komende periode het Schildkliernetwerk uitgerold. Binnen dit netwerk werken we met alle ziekenhuizen in de regio Rotterdam -met verschillende specialismen per ziekenhuis- samen door middel van vastomlijnde, transmurale zorgpaden (Figuur 16).

De zorg vanuit de verschillende ziekenhuizen is hierbij georganiseerd rondom de individuele patiënt. Door middel van teleconferencing vinden er daarbij ziekenhuis-overstijgende Multi Disciplinaire Overlegmomenten plaats. Het voordeel is dat het als patiënt niet meer uitmaakt in welk ziekenhuis je terecht komt, omdat de zorg in de hele regio uniform geregeld is.



Figuur 16: Binnen het SchildklierNetwerk alle ziekenhuizen in de regio Rotterdam samen door middel van vastomlijnde, transmurale zorgpaden.

Binnen dit netwerk zullen we niet alleen samenwerken op het gebied van de patiëntenzorg, maar ook op het gebied van innovatie en wetenschap. Door daarnaast eigen kwaliteitscriteria op te stellen, resultaten openbaar te maken en ons toetstaar op te stellen, verwachten wij weer zelf leidend te worden in de discussie over kwaliteit. Met andere woorden, als wij net als schildklierhormoon in het lichaam, als een ware spin in het web de zaken goed regelen en zelf cijfers aanleveren die dit bevestigen, verwacht ik dat er geen verzekeraar zal zijn die dit niet zal beamen. Alleen als wij een afwachtende houding aannemen, zullen anderen de criteria van kwaliteit voor ons gaan formuleren.

Dankwoord

Via kikkervisjes, toverdrank en de spin in het web van de gezondheidszorg kom ik dan nu bij het dankwoord.

Allereerst wil ik de leden van de Raad van Bestuur en van het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam, alsmede mijn afdelingshoofd Jan van Saase, bedanken voor het door hen gestelde vertrouwen in mij. Het is overduidelijk, dat ik hier vandaag nooit had gestaan zonder de hulp en grote inzet van heel veel mensen. Hoewel het onmogelijk is om iedereen te noemen, zijn er toch een paar mensen die ik specifiek naar voren wil brengen, zonder daarbij de anderen tekort te doen.

Als eerste mijn mentor, Theo Visser. Theo, al vanaf mijn afstudeeronderzoek werken we samen. Ik heb in al die jaren nog nooit iemand ontmoet bij wie zoveel originele en creatieve ideeën per dag naar boven komen, of het nu 's ochtends vroeg is bij het ontbijt op congres, of 's avonds laat in de kroeg. Echt geweldig! Wat mij betreft blijven we nog vele jaren samenwerken.

Daarnaast Aart Jan van der Lelij en Wouter de Herder, die als mentor en vraagbaak in de academische kliniek altijd klaar staan als ik even wil sparren. Ook mijn twee mentoren op afstand, Ernst en Huib, wil ik van harte bedanken voor hun goede adviezen.

Minstens zo belangrijk: de rest van het schildklierlab met alle promovendi en postdocs van onze groep. De kwaliteit en momentum van het onderzoek worden voor een belangrijk deel bepaald door de kwaliteit van de onderzoekers, en wat dat betreft heb ik de afgelopen jaren ontzettend veel geluk gehad met zoveel goede en ambitieuze mensen in mijn groep. Zonder jullie was ik nog niet half zo ver geweest als nu; super veel dank.

Een deel van de partners in het Schildkliercentrum heb ik gedurende de oratie al genoemd, maar expliciet wil ik nogmaals het hele ERGO-onderzoek noemen. Alle deelnemers, de medewerkers van het onderzoekscentrum, het ERGO-MT, de ERGO PI's en onderzoekers met wie ik de afgelopen periode zeer vruchtbaar en prettig heb samengewerkt. In het bijzonder wil ik daarbij noemen Bert Hofman, Arfan Ikram, Oscar Franco, Andre Uitterlinden en Bruno Stricker. Hetzelfde geldt voor Generation R, en al zijn PI's en onderzoekers met wie ik heb samengewerkt, waarvan ik met name Vincent Jaddoe, Henning Tiemeier, Eric Steegers, Fernando Rivadeneira en Tonya White wil noemen. Beide cohorten van de afdeling epidemiologie zijn een essentieel onderdeel van mijn onderzoek.

Daarnaast wil ik nogmaals alle experts danken die zich vanuit hun expertise inzetten in het Schildkliercentrum voor patiënten met schildklieraandoeningen.

Daarnaast wil ik ook alle internationale partners noemen. Verder zijn natuurlijk heel belangrijk: alle verwijzend artsen uit de hele wereld, en uiteraard ook onze nationale partners.

Ook de verschillende partners in het Erasmus MC met wie ik met veel plezier samenwerk, maar die niet verbonden zijn aan het Schildkliercentrum, wil ik noemen. Daarnaast wil ik de prettige samenwerking noemen met de patiëntenvereniging, de SON, net als die met mijn dagelijkse collega's van de sectie endocrinologie; met mijn paranimf Sebastian Neggers, en natuurlijk ook Richard Feelders, Liesbeth van Rossum, Carola Zillikens en Joop Janssen.

Ook het personeel van de afdelingen 5 midden en 5 noord, alsmede van de polikliniek inwendige geneeskunde en Aleida van de poli heelkunde wil ik van harte bedanken. En uiteraard ook Karin van der Zwaan en met name Anneke Hokke voor alle enorme organisatorische en logistieke steun.

Als laatste noem ik mijn superfijne familie en schoonfamilie, die er altijd zijn als dat nodig is. De onvoorwaardelijke steun van mijn vader, en al helemaal van mijn moeder, als ik weer eens in 7 sloten tegelijk liep (of loop), heeft ervoor gezorgd dat ik in bepaalde cruciale fases van mijn leven toch altijd weer in de juiste richting verder ging. Ik kan alleen maar hopen dat Stijn en Liza later net zo blij zijn met mij als ik ben met jullie. Onwijs bedankt voor alles.

Als allerlaatste Hannelore, wat ben ik blij dat jij mijn vrouw bent. Samen kunnen we genieten van de kleinste dingen, als we maar even samen zijn. Ooit hebben we afgesproken dat we later samen in het bejaardenhuis portjes zullen gaan drinken en bingo-en, en ik moet zeggen: soms verheug ik me daar nu al op. Maar eerst gaan we nog heel veel mooie jaren genieten van elkaar en ons gezin, met die twee kleine draakjes van ons.

Ik heb gezegd.



*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6233-7

