



P.Bol

Multipele sclerose 2

Samenvatting

Trefwoorden:

- Multipele sclerose
- Neurodegeneratieve aandoeningen
- Axonenverlies

Datum van acceptatie:

10 juni 1999.

Adres:

Dr. P. Bol

Cliestraat 26-I

1077 KH Amsterdam

Na de algemene inleiding in het ziektebeeld van multipele sclerose (MS) in de vorige aflevering van deze rubriek volgt hier een signalement van recente onderzoeken en hun resultaten. De grootste doorbraken zijn de laatste jaren geboekt op het terrein van de etiologie (o.a. de neuropathologie) en de therapie. Uiteraard zijn die twee gebieden hecht verbonden; pas bij beter begrip van wat er zich bij MS op microniveau afspeelt en de mogelijke oorzaken van die processen, kunnen gerichte therapieën ontwikkeld worden.

Bol P. Multipele sclerose 2. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 276-277.

De etiologie nader bekeken

Steeds meer tekent zich genetische predispositie als belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van MS af. In Canada werd het risico van familieleden van indexpatiënten bepaald (Pirisi, 1998). Tegen de achtergrond van het risico om te eniger tijd MS te krijgen voor de algemene bevolking (0,2%; in Nederland is dit minder dan 0,1%) vinden zij kansen van 1 tot 5% (dus 5-tot 25-voudig). Broers van mannen met MS hadden een veel grotere kans (1,5%) op MS dan broers van vrouwen met MS (0,6%). Hoe jonger ouders MS hadden gekregen, des te meer risico liepen hun kinderen. Wie een ouder heeft met MS en bovendien een broer of zus met MS, loopt uiteraard een flink risico op de ziekte; een ouder en een zus met MS geeft voor vrouwen een kans van 8%!

In Cambridgeshire werd onderzocht wat de kans op MS is indien beide ouders de aandoening hebben (Robertson *et al*, 1997). Het risico in de bevolking is 0,12% wat overeenkomt met de kans voor adoptiefkinderen van ouders met MS. Vijf van de 86 kinderen van 45 paren met MS hadden de ziekte (6%) en nog eens 5 toonden verschijnselen zonder aan de diagnose te voldoen. Als zij ooit MS ontwikkelen komen we op 12% ofwel een honderdvoudige kans vergeleken met willekeurige kinderen. Is dit nu een bewijs van een genetische basis van MS? Hier stuiten we op een bekend probleem in de epidemiologie. Familieleden plegen eenzelfde omgeving te delen, dus hoe 'nature' en 'nurture' te onderscheiden? Vandaar dat onderzoek naar tweelingen die gescheiden opgroeiden zo populair is onder medici en psychologen.

In het Deense gehucht Fjelsø in de kop van Jutland blijken 8 van de 145 leerlingen die van 1952 tot en met 1964 op zevenjarige leeftijd op het lagere schooltje kwamen MS te hebben gekregen (Haahr *et al*, 1997). Ze waren 24 tot 38 jaar oud bij het begin van hun ziekte; 2 paren van de 8 waren gerelateerd (tante/neefje, broertje/zusje). Alle 8 waren bij de verkennerij geweest. Het is verleidelijk om te denken dat hier een gezamenlijke milefactor heeft gespeeld. De onderzoekers suggereerden een infectie met een 'MS-retrovirus' vroeg in de jeugd gevolgd door een infectie met het Epstein-Barr-virus (EBV, de verwekker van de ziekte van Pfeiffer) in de puberteit. Maar juist omdat hier sprake was van een stabiele kleine gemeenschap met ongetwijfeld geneti-

sche samenhang kan deze epidemie net zo goed als steun voor de genetische theorie worden gezien.

Niet alleen EBV krijgt aandacht als etiologische factor, ook herpesvirussen zitten in de beklagden-bank (Moore, 1997). Een bepaald antigeen van het humane herpesvirus 6 (HHV6) roept antistoffen van de IgM-klasse op. Bij 73% van MS-patiënten werden die antistoffen aangetroffen tegen 18% onder gezonde mensen. Ook werd DNA van het virus bij 30% van de MS-patiënten gevonden tegen 0% van de gezonden. De onderzoekers suggereren dat HHV6 een gepostuleerd jong-verworven MS-retrovirus activeert.

Het ziekteproces nader bekeken

MS is altijd beschreven als een ziekte van de witte stof; het hoofdkenmerk is het teloorgaan van de myelineschedes rond de axonen (de lange zenuwimpulsuitvoerende neuronuitlopers). Maar de eerste onderzoekers, waaronder de Franse neuroloog Charcot die de aandoening in 1868 beschreef, wezen reeds op schade aan de axonen zelf (Scolding en Franklin, 1998). In 1936 beschreven Greenfield en King al het verlies aan axonenmassa en de breuken in deze uitlopers. Onlangs zijn Trapp *et al* in Cleveland erin geslaagd om dit proces tot in details te beschrijven (Trapp *et al*, 1998; Waxman, 1998).

Eerst een stukje neurocytologie. Ongemyeliniseerde zenuwuitlopers kunnen een impuls vervoeren doordat golfsgewijs over hun hele lengte natrium- en kaliumionen over de membraan migreren. Dit proces kan versneld worden door het isolerend materiaal van de myelineschede. Daar zitten slechts enkele 'poorten' in waarin de ionuitwisseling plaatsvindt. Dat betekent dat de geleiding sprongsgewijs geschiedt en tientallen meters per seconde kan bedragen. Als reactie op het verval van het myeline gaan axonen bij MS-patiënten het aantal ionenkanalen opvoeren. In feite vallen ze daarmee terug op het evolutionair oudere stadium van voor de myelinisatie.

Maar helaas gebeurt er nog meer: ontstekingscellen en enzymen vreten door de axonen heen en verbreken de continuïteit. De losse uiteinden vertonen een trommelstokachtige verdikking. In zekere mate kunnen axonen nog herstellen door te 'spruiten' en tijdens een

remissie ziet men tal van herstelwerkzaamheden. Maar de schade kan na verloop van tijd niet meer gekeerd worden; dan gaat de patiënt van het stadium van MS met exacerbaties en remissies naar de tweede en laatste fase: die van voortschrijdende neurodegeneratie zonder remissies. Trapp et al (1998) vonden in actieve ontstekingsgebieden wel elfduizend axonbreuken per kubieke millimeter tegen minder dan één in gezond hersenweefsel.

Zo is door voort te borduren op oude waarnemingen het beeld van MS ineens duidelijker. De boodschap van deze bevindingen is evident. Er is alles aan gelegen om exacerbaties te onderdrukken en indien ze zich voordoen onmiddellijk agressief het proces te stoppen.

De therapie nader bekeken

Corticosteroïden zijn een logische medicatie tijdens exacerbaties (Rudick et al, 1997). Ze herstellen de bloedbreinbarrière, zodat ontstekingscellen en autoreactieve T-cellen worden tegengehouden, ze reduceren oedeem en wellicht verbeteren ze ook de axonleiding. Momenteel is er veel discussie over orale dan wel intraveneuze toediening. Per infuus heeft het voordeel van gedwongen rust voor de patiënt en bovendien worden de maagbezwaren van orale toediening voorkomen.

Interferon is een lichaamseigen stof die onder andere virusinfecties tegengaat. Het werkt op onbekende wijze tegen MS in het stadium van exacerbaties en remissies (Bol, 1999). Er worden twee verschillende interferonen ingezet, β -1a dat gemaakt wordt door gerecombineerde zoogdiercellen en β -1b geproduceerd door gerecombineerde bacteriën (Rudick et al, 1997). Omdat deze dure middelen op de markt worden gebracht door twee verschillende farmaceutische giganten is er een soort publicitaire oorlog gaande over welk middel het beste is. Veel is echter nog onduidelijk. Rudick et al (1997) geven een lijstje met nog onvoldoende beantwoorde vragen inzake MS-therapie met interferon. Wanneer beginnen, hoe lang behandelen, is de dosis individueel te optimaliseren, hoe werken de middelen, wat is het heil op langere termijn, welk soort interferon is het best?

Een groot Europees-Canadees onderzoek richtte zich vooral op de dosering van β -1a interferon bij MS van het exacerbatie/remissie-karakter (PRISMS, 1998). Vergeleken met een dosering van 6 miljoen internationale eenheden en placebo, bleek subcutane toediening van 12 miljoen eenheden het best zowel wat betreft het aantal exacerbaties als de invaliditeitsscore. Uiteraard is er een verdere verfijning van de dosis-effectrelatie nodig.

Een wat kleiner Europees onderzoek onderzocht het effect van β -1b interferon op secundaire progressie-

ve MS (European Study group, 1998). Het middel was tot dan toe slechts bestudeerd en gunstig bevonden bij exacerbatie/remissie MS. Ontwikkeling van invaliditeit werd duidelijk vertraagd door het middel; er was een afname van de progressie met ongeveer een derde. Het onderzoek werd zelfs voortijdig gestopt vanwege de goede resultaten bij interim-evaluatie.

Nog een therapie met onbekend werkingsmechanisme vormt intraveneuze toediening van ongemodificeerde immunoglobulinen (Fazekas et al, 1997; Rudick et al, 1997). Ze worden ingezet tegen MS met een exacerbatie/remissiekarakter. Dat geldt ook voor Copolymer-1, ontwikkeld in 1968 en nog steeds onderwerp van klinisch onderzoek (Fricker, 1998). En voor het eveneens dure azathioprine (Palace en Rothwell, 1997).

Ten slotte is er nog beïnvloeding van de thalamus, ter bestrijding van de tremor die bij MS veel voorkomt; de therapie kan bestaan uit elektrische stimulatie, respectievelijk verwijdering van delen van de thalamus (Whittle et al, 1998; Hooper et al, 1998).

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Literatuur

- BOL P. Multipel sclerose 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 231-232.
- EUROPEAN STUDY GROUP (on interferon β -1b in secondary progressive MS). Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491-1497.
- FAZEKAS F, DEISENHAMMER F, STRASSER-FUCHS S, ET AL. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1997; 349: 589-593.
- FRICKER J. The copolymer-1 story so far. Lancet 1998; 351: 1792.
- HAAHR S, MUNCH M, CHRISTENSEN T, ET AL. Cluster of multiple sclerosis patients from Danish community. Lancet 1997; 349: 923.
- HOOPER J, WHITTLE IR. Long-term outcome after thalamotomy for movement disorders in multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1984.
- MOORE P. Herpesvirus 6 might trigger multiple sclerosis. Lancet 1997; 350: 1685.
- PALACE J, ROTHWELL P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1997; 350: 261.
- PIRISI A. Study defines multiple-sclerosis risk for relatives. Lancet 1998; 351: 963.
- PRISMS (Prevention of relapses and disability by interferon β -1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1498-1504.
- ROBERTSON NP, O'RIORDAN JL, CHATAWAY J, ET AL. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. Lancet 1997; 349: 1587-1590.
- RUDICK RA, COHEN JA, WEINSTOCK-GUTTMAN B, ET AL. Management of multiple sclerosis. N Engl J Med 1997; 337: 1604-1611.
- SCOLDING N, FRANKLIN R. Axon loss in multiple sclerosis. Lancet 1998; 351: 340-341.
- TRAPP BD, PETERSON J, RANSOHOFF R, ET AL. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998; 338: 278-285.
- WAXMAN SG. Demyelinating diseases - new pathological insights, new therapeutic targets. N Engl J Med 1998; 338: 323-325.
- WHITTLE IR, HOOPER J, PENTLAND B. Thalamic deep-brain stimulation for movement disorders due to multiple sclerosis. Lancet 1998; 351: 109-110.