

**RICHARD GONSETTE**

# **MULTIPLE SCLEROSE**

**De ziekte, hoop en werkelijkheid**

**CHARCOT STICHTING**

**Uitgever**

## INHOUDSTAFEL

<b>INLEIDING</b>	<b>6</b>
<b>HISTORISCHE SITUERING</b>	<b>8</b>
<b>HOE LEREN WIJ EEN ZIEKTE KENNEN : DE EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>14</b>
Algemene epidemiologie	14
Onderzoek naar familiale predispositie	20
Tweelingen	20
Het familiaal risico	21
Echtparen	22
Verschillen naar gelang van het geslacht	22
<b>OVERDRACHT VAN ERFELIJKE FACTOREN</b>	<b>25</b>
Hoe gebeurt die overdracht ?	25
De genetische ziekten	30
Mutaties	30
Lokalisatie van de genen	31
Een beloftevolle ontwikkeling : de inplanting van genen	35
<b>DE IMMUNITEIT</b>	<b>38</b>
Wat verstaat men onder immuniteit ?	38
De auto-immuunziekten	41
<b>DE GENETISCHE GRONDSLAGEN VAN DE MS</b>	<b>44</b>
Bestaat er een MS-gen ?	44
Genetische programmatie van de immunitaire anomalieën	45
Het "major histocompatibility complex" (MHC), of "human leucocyte antigen" (HLA)	45

De T-lymfocytenreceptor of T-cellenreceptor (TCR)	46
De immunoglobulines (IgG)	46
De myeline-basische proteïne (MBP)	47
<b>DE IMMUNITAIRE ACHTERGRONDEN VAN DE MS</b>	<b>50</b>
Multiple sclerose : een auto-immuunziekte ?	50
Wat gebeurt er bij multiple sclerose ?	51
<b>UITWENDIGE FACTOREN DIE MS KUNNEN DOEN ONTSTAAN</b>	<b>53</b>
Infectieuze factoren	53
Voeding	55
Kwik	56
Klimatologische factoren	56
IJzer	56
Vitamine B12	56
Organische solventen	57
Jodium	57
Selenium	58
Vitamine D	58
Calcium	58
Borstvoeding	59
<b>DE SYMPTOMEN VAN MS</b>	<b>60</b>
Aanvankelijke ziekteverschijnselen	60
Latere symptomen	61
<b>Bijzondere verschijnselen</b>	<b>62</b>
Neuritis retrobulbaris (neuritis optica)	62
Internucleaire oftalmoplegie	63
Tekenen van Lhermitte	63
Myelitis transversa	63
Syndroom van de nutteloze hand	63

Paroxystische symptomen	64
Pijn	64
Spasticiteit	65
Vermoeidheid	66
<b>Geassocieerde stoornissen</b>	<b>67</b>
Urinaire problemen	67
Stoornissen van de darmfuncties	68
Sexuele stoornissen	69
Psychiatrische stoornissen	70
Stoornissen van de intellectuele functies	71
Stoornissen van het perifeer zenuwstelsel (PZS)	74
Stoornissen van het sympatisch zenuwstelsel	74
<b>MET MS GEASSOCIEERDE ZIEKTEN</b>	<b>75</b>
<b>Auto-immuunziekten</b>	<b>75</b>
<b>Kanker</b>	<b>75</b>
<b>Epilepsie</b>	<b>75</b>
<b>Courante ziekten</b>	<b>76</b>
<b>Endocriene stoornissen</b>	<b>76</b>
<b>ZIEKTEVERLOOP BIJ MS</b>	<b>78</b>
<b>Verschillende klinische vormen van het ziekteverloop</b>	<b>78</b>
<b>Beschrijving van het natuurlijk verloop van de MS-ziekte</b>	<b>80</b>
<b>Factoren die de evolutie van MS kunnen beïnvloeden</b>	<b>82</b>
Trauma's	82
Infecties	83
Inenting	83
Stress en tegenkantingen	84
Zwangerschap	86
Fysieke inspanningen, vermoeidheid en temperatuur	89
<b>DIAGNOSE</b>	<b>91</b>
<b>Klinische diagnose</b>	<b>91</b>
<b>Paraklinische diagnose</b>	<b>92</b>
Het cerebro-spinaal vocht	92
De opgewekte potentialen	92

Gecomputeriseerde axiale tomografie (CAT - computerized axial tomography)	94
De kernspintomografie (KST)	95
<b>BEHANDELING</b>	<b>102</b>
De eerste pogingen	102
Alternatieve geneeswijzen en officiële geneeskunde	103
Hoe kunnen wij een afdoende behandeling tegen MS vinden ?	107
Onderzoek "in vitro"	107
Onderzoek "in vivo"	108
Klinische proeven	109
Factoren die aan de basis liggen van de recente therapeutische vorderingen	116
Nieuwe geneesmiddelen	116
Recente toevoegingen aan onze kennis inzake immunitaire mechanismen.	119
De behandeling van MS	122
De behandeling van de opflakkingen	122
Symptomatische behandeling	124
Causale behandeling	125
Reconstructieve behandeling	140
<b>MULTIPLE SCLEROSE OP DE DREMPEL VAN DE XXI-STE EEUW</b>	<b>142</b>
<b>AFKORTINGEN</b>	<b>153</b>
<b>LEXICON</b>	<b>156</b>

## INLEIDING

Is multiple sclerose nog steeds een grote onbekende ? Blijkbaar wel, want honderd vijftig jaar nadat de ziekte voor het eerst werd beschreven, hebben zowel het grote publiek als de artsen nog menig vraagteken over die aandoening.

In een in 1992 verschenen Amerikaanse wetenschappelijke publicatie staat immers nog te lezen : " Multiple sclerose is bij jonge volwassenen de meest voorkomende neurologische aandoening. De oorzaak ervan is onbekend. De evolutie vertoont geen vast patroon, de diagnosestelling is een moeilijk probleem, de prognose is onvoorspelbaar en er bestaat tot dusver geen enkele efficiënte behandeling. "

Als ook vandaag nog sommige wetenschappelijke kringen er nog zo'n pessimistische visie op nahouden, dan is het niet verwonderlijk dat het grote publiek multiple sclerose ( hierna afgekort tot MS ) beschouwt als een ziekte die onafwendbaar een progressieve verlamming veroorzaakt, die spoedig leidt tot bedlegerigheid en een vroegtijdige dood. Die al te dramatische kijk op het ziekteverloop is te wijten aan een gebrek aan informatie, een toestand die des te spijtiger is daar hij begrijpelijkerwijze de MS-patiënten en hun familieleden opzadelt met zware angstgevoelens.

Zoals de meeste neurologische aandoeningen die de fysieke integriteit aantasten, werd MS tot voor kort beschouwd als een ziekte die een schande werpt op de getroffene, en werd MS door de media - in tegenstelling tot kanker en leukemie - nooit onder de welwillende aandacht van het grote publiek gebracht.

Die context maakt het een patiënt nog moeilijker om, nadat hem door de arts werd verteld dat hij aan MS lijdt, de schok van die diagnosestelling psychologisch te verwerken, een verwerkingsproces dat van zieke tot zieke verschilt en dat verloopt in fasen, gaande van droefheid tot woede, ongeloof, isolement en depressie. Na verloop van tijd komt dan uiteindelijk de aanvaarding.

Maar ook na die aanvaarding blijven vele patiënten vaak nog opgescheept met een gevoel van frustratie over hun fysieke toestand, hun toekomstplannen, hun financiële veiligheid en hun onafhankelijkheid. Zij voelen zich bedreigd in hun lichamelijke integriteit, zij hebben angst dat zij hun verstandelijke capaciteiten zullen verliezen, en die - al dan niet gegronde - angst wordt door hun omgeving gedeeld.

Ook de onzekerheid over de te verwachten evolutie, een specifiek kenmerk van het verloop van MS, is een bron van angst : niet alleen is er de permanente dreiging dat zonder enig voorteken de ziekte weer eens zal toeslaan met een plotse opflakking, maar dan is er ook nog het feit dat de fysieke conditie van de ene dag op de andere, en soms zelfs in de loop van een zelfde dag, helemaal kan overslaan.

Verder heeft de zieke af te rekenen met symptomen zoals vermoeidheid, of met onaangename gewaarwordingen die hem in grote mate hinderen, maar die de personen uit zijn omgeving vaak niet juist weten te interpreteren. Die situatie geeft de zieke het gevoel dat men hem niet begrijpt, wat soms zelfs tot schuldgevoelens leidt.

Vaak mijden MS-patiënten contacten met andere patiënten, omdat ze vrezen dat ze de moed zouden verliezen bij het zien van iemand die er nog erger aan toe is. De vrees voor die confrontatie is zo sterk dat ze met tegenzin naar een consultatie komen in een gespecialiseerde kliniek.

Hoewel daar thans wel enige verandering in komt, moet een patiënt doorgaans zeer lang wachten voor hij verneemt waaraan hij precies lijdt. Terecht doen de patiënten er dan later hun beklag over dat ze slecht werden ingelicht over wat MS nu precies is, over de implicaties van die ziekte op korte en lange termijn, en over de middelen waarover de geneeskunde beschikt om hen te helpen. Dat gebrek aan informatie is slechts ten dele te wijten aan de arts, want vaak is het zo dat de zieke - uit schuchterheid, uit verlegenheid of uit vrees dat men hem dom zou vinden - geen vragen durft te stellen.

De zieke gaat die informatie dan opzoeken in medische of pseudowetenschappelijke boeken, en de informatie die hij daarin vindt is dan bovendien soms ook nog tegenstrijdig. Tot nauwelijks meer dan tien jaar geleden was MS immers nog een mysterie voor de moderne wetenschap. Sedertdien heeft men thans echter op veel punten een duidelijk inzicht gekregen in de oorzaken, het natuurlijk verloop, de diagnose en zelfs de te verwachten evolutie. Sedert 1993 is het bovendien zo dat wetenschappelijke kringen, voor het eerst in de geschiedenis van de MS, thans stellen dat het, door in te grijpen op het immuunsysteem, mogelijk is geworden de evolutie van de ziekte in gunstige zin te beïnvloeden.

Dit boek wil een overzicht brengen van de stand van zaken en van de nieuwe inzichten waartoe de wetenschap is gekomen in de loop van de laatste jaren, waarin overigens bijzonder veel vorderingen werden gemaakt. Het boek is in de eerste plaats bestemd voor de zieken en voor de leden van hun gezin, maar ook voor huisartsen om hen te helpen de patiënten zo goed mogelijk te informeren en antwoord te geven op hun vragen. Dit werk is geen geneeskundig leerboek, maar het valt evenmin te bestempelen als vulgariserende medische literatuur. Wel wil dit boek zich daar ergens tussenin profileren, in die zin dat het op bevattelijke wijze, maar toch zo volledig en zo wetenschappelijk mogelijk, een overzicht wil brengen van alle tot dusver verworven inzichten over multiple sclerose.

## HISTORISCHE SITUERING

Sommige ziekten, zoals kanker, tuberculose en reuma, bestonden reeds in de oudheid en in de prehistorie. Dat weten wij omdat die ziekten sporen nalaten op het skelet, en die sporen nu nog te zien zijn op sommige uit die tijd stammende skeletten die bewaard zijn gebleven. Maar die skeletten leren ons niet of MS in die tijd reeds bestond, want MS laat enkel sporen na op organen die na de dood spoedig vergaan. Het is dus enkel uit oude geschriften waarin over of door een beroemd personage wordt verteld dat hij geplaagd was met bepaalde lichamelijke kwalen, dat wij kunnen vermoeden dat MS toen reeds bestond.

De oudste geschriften waarin sprake is van klinische stoornissen die mogelijk te wijten zijn aan MS, dateren van 1421. Ze brengen het levensverhaal van de Heilige Lidwina van Schiedam, die in 1380 in die stad werd geboren. Toen ze 16 jaar was, kwam het meisje ten val terwijl zij aan het schaatsen was, en brak zij een rib. Wegens een infectie duurde het lang voor ze genas. Korte tijd nadien ondervindt Lidwina moeilijkheden bij het lopen, zodanig dat ze zich aan de meubelen moet vasthouden om zich te verplaatsen. Zij klaagt ook over vlijmende gelaatspijn.

De toenmalige artsen kennen geen middel om haar leed te verlichten, en zien in haar toestand " de hand des Heren ". De ziekte tast haar lichaam langzaam maar zeker meer en meer aan. Het begint met een verlamming van haar rechterarm; dan wordt ze aan één oog blind, haar beide benen worden lam, zij wordt geteisterd door doorligwonden en ze krijgt problemen bij het doorslikken. Lidwina is 53 jaar als ze sterft, als gevolg - naar het schijnt - van complicaties met de nierwerking, misschien in verband met urinaire problemen. Uit het onderzoek van het skelet van de Heilige, dat in 1947 werd teruggevonden, is gebleken dat het inderdaad gaat om een persoon wiens benen jarenlang verlamd zijn geweest.

Die beschrijving kan, als wij het achteraf bekijken, inderdaad beantwoorden aan de progressieve vorm van MS. En aangezien er redenen zijn om aan te nemen dat het in Scandinavië is dat zich vóór de X<sup>de</sup> eeuw de eerste gevallen van MS hebben voorgedaan, en dat de ziekte vervolgens door de Vikings over Europa en zelfs elders in de wereld werd verspreid, is het heel aannemelijk dat de ziekte reeds in de XV<sup>de</sup> eeuw werd beschreven.

Aan het manuscript dat ons werd nagelaten door Auguste d'Este (1794-1848), kleinzoon van George III van Engeland en neef van Koningin Victoria, is een wonderbaarlijk verhaal verbonden. Tijdens de laatste wereldoorlog werd in Engeland een grootscheepse inzameling van boeken en papier gehouden, om het papier te recycleren. Het manuscript werd uit die papierberg gered door een neuroloog die het heel toevallig in handen kreeg en die, toen hij erin bladerde, tot de vaststelling kwam dat het ging om een historisch document dat op medisch vlak van het allergrootste belang was.



Het is wel interessant hier een korte samenvatting te geven van dat dagboek dat vanaf 1822 werd bijgehouden door een man die tot dan toe een zeer actief leven had geleid. Hij had een moeilijk en onstabiel karakter, en de overbescherming die hij vanwege zijn moeder had moeten ondergaan zal daar wel niet vreemd aan zijn geweest. Hij nam deel aan diverse militaire veldtochten, onder meer in de Verenigde Staten. Zo bevond hij zich ook te New Orleans toen de Britse troepen er in 1815 werden verslagen.

In december 1822 - hij is dan 28 jaar oud - beslist hij een goede vriend te gaan bezoeken. Als hij er aankomt, verneemt hij dat zijn vriend gestorven is. Hij is zeer erg aangedaan door dat slechte nieuws. Bij de begrafenis kan hij ondanks al zijn inspanningen niet anders dan hinken. De daaropvolgende dagen krijgt hij af te rekenen met gezichtsstoornissen, die zo ernstig zijn dat hij een beroep moet doen op een secretaris om hem zijn brieven te laten voorlezen. Na enkele weken kan hij weer helemaal normaal zien, zonder een speciale behandeling te hebben ondergaan.

In de loop van de jaren 1825 en 1826 maakt hij herhaaldelijk melding van zwarte vlekken die hem voor de ogen zweven. Daar die stoornissen telkens van korte duur zijn, oordelen de artsen dat zijn gezichtsvermogen niet wordt bedreigd. In oktober 1827 stelt hij vast dat hij alles dubbel ziet. Over dat verschijnsel schrijft hij dat het is alsof elk van zijn ogen "voor eigen rekening handelt". In diezelfde periode ondervindt hij moeilijkheden bij het afdalen en het bestijgen van trappen, en het gebeurt steeds vaker dat hij valt. Soms moet hij zelfs hulp krijgen om weer recht te kunnen komen. Verder stelt hij een verlies van sensibiliteit in de onderrug vast, iets dat hem zeer sterk verontrust. Hierna recupereert hij nu wel niet meer volledig, maar toch kan hij in 1828 naar Italië reizen. Nu betreffen zijn klachten het feit dat hij, hoewel hij een zeer sterke behoefte voelt, soms niet kan urineren. De dokters schrijven die moeilijkheden toe aan "een vernauwing van de natuurlijke kanalen".

In 1829 breiden de sensibiliteitsstoornissen zich uit naar de achterkant van de dijen en de benen, en krijgt Auguste d'Este te lijden van onwillekeurige ontlasting. In 1830 stelt hij vast dat hij impotent is geworden.

Tot in 1843 blijft zijn toestand nogal stationair en is die toestand, zoals hij schrijft, gekenmerkt door stramheid van de dijen en van het zitvlak vooral na het zitten, door verlies van kracht in de benen en door evenwichtsstoornissen die hem verplichten zich bij het lopen te behelpen met een wandelstok.

In september 1843 wordt hij, terwijl hij met zijn Phaéton aan het rijden is, plots getroffen door duizeligheid en stelt hij vast dat hij bijna geen kracht meer heeft in zijn

benen. Toch slaagt hij er nog in naar huis te rijden, maar daar heeft hij hulp nodig om uit zijn wagen te komen, en men moet hem naar zijn kamer dragen. Na enkele weken is hij gedeeltelijk hersteld, en in januari 1844 is hij opnieuw in staat om ongeveer een uur lang te stappen..

In januari 1845 noteert hij dat zijn handen aanvoelen alsof hij ze te lang in warm water heeft gehouden. In januari 1846 klaagt hij over wat hij spasmen noemt, namelijk onvrijwillige bewegingen van zijn benen, en over zeer pijnlijke contracties van de been- en voetspieren, die hem soms beletten te slapen.

Zijn dagboek eindigt op de datum van 17 december 1846. In de laatste paragraaf heeft hij het over draaiierigheid en over het feit dat zijn linkervoet neerhangt en naar buiten draait. Hij noemt zich zeer tevreden met een prothese die hem dan wordt voorgeschreven.

Wij weten niet waarom Auguste d'Este bruusk gestopt is met dit nauwkeurig relaas van zijn infirmitäten en van de talloze behandelingen die men hem deed ondergaan. Maar in verscheidene latere brieven vernemen wij dat zijn toestand snel achteruitgaat. Door de stramheid van zijn benen kan hij niet meer lopen, en moet hij zich dus behelpen met een rolstoel of zich door zijn huisbediende laten dragen.

Vanaf 1847 is hij meestal bedlegerig en heeft hij erg te lijden van pijnlijke spierspasmen. Iedere dag verplicht hij zichzelf wel nog enkele minuten lang in zijn kamer rond te stappen, en hij noteert heel scrupuleus de geleidelijke vermindering van de tijd gedurende welke hij er nog in slaagt te lopen.

In augustus 1848, d.i. vier maand voor zijn dood, wordt zijn geschrift onhandig, de letters zijn overgedimensioneerd, onregelmatig en vervormd, wat ongetwijfeld erop wijst dat zijn hand beefde.

Sir Auguste Frederick d'Este sterft in december 1848 zonder dat de precieze reden van zijn dood ons bekend is. Zesentwintig jaar lang heeft hij geleden aan een toen mysterieuze ziekte die de artsen in 1844 diagnostiseerden als " een passieve vorm van paraplegie, waarvan de overgang van de functionele naar de organische staat nog niet kan worden bevestigd ".

Op basis van die " klinische anamnese ", zoals wij dat in medisch vakjargon noemen, kunnen wij achteraf als diagnose stellen dat het om een geval van MS ging, een typisch geval waarin wij nagenoeg alle kenmerken van de ziekte terugvinden, zoals zij zich ook vandaag nog voordoen, met name het ondergaan van een psychologische stress korte tijd voordat de eerste symptomen verschijnen, de evolutie die verloopt met perioden van verergering ( opflakkingen ) gevolgd door min of meer volledige remissie, en de plotselinge aard van sommige van die " opflakkingen ".

Terwijl Auguste d'Este in Engeland het relaas van zijn ziekte neerpande, poogden in Frankrijk verscheidene medici een beter inzicht te krijgen in de zenuwziekten die loopstoornissen veroorzaken. In die tijd ging het vooral om zenuwsyfilis en om paralysis agitans ( ziekte van Parkinson ). Rond 1830 werden ook enkele gevallen van MS waargenomen en beschreven, maar niet onder die naam.

Het zijn immers Jean Martin Charcot en zijn neurologische school van de Salpêtrière te Parijs die een dertigtal jaren later (1868) aan de ziekte haar huidige naam zullen geven en er onder die naam ook bekendheid zullen aan geven. J.M. Charcot werd geboren in 1825. Hij beschikte over een uitzonderlijke persoonlijkheid, en schitterde niet enkel in de medische wereld maar ook in artistieke en literaire kringen. Zijn dinsdagse diners waren trefplaatsen voor beroemde schrijvers en diplomaten. Proust beschrijft hem in zijn roman " A la recherche du temps perdu " als een " prins van de wetenschap ".

Op het gebied van de neurologie heeft hij niet enkel MS beschreven, maar ook de amyotrofische laterale sclerose ( die zijn naam draagt ), de pijnloze gewrichtsletsels die bij syfilis worden waargenomen, bepaalde vasculaire neurologische pathologieën, en nog talloze andere pathologieën.

Wat MS betreft, is het de verdienste van Charcot geweest dat hij een synthese heeft gemaakt van de eertijds gepubliceerde observaties, en dat hij ze zowel op klinisch als op anatomisch vlak heeft geïnterpreteerd. Volgens hem dateert de eerste correcte beschrijving van MS van 1835, en bestaat het initieel letsel uit de afbraak van de zenuwschede, terwijl de zenuwen zelf intact blijven. Hij beschrijft eveneens de inflammatoire reacties die rond de bloedvaten worden waargenomen en die zich voordoen in de vorm van kleine celkernen, maar hij is niet van mening dat elke plaque - zoals men de voor MS typische sclerotische haarden noemt - ontstaan is met precies een bloedvat als uitgangspunt. Hierin en hierin alleen heeft hij zich vergist. Tenslotte observeert hij ook de littekens die worden nagelaten door eertijds opgelopen letsels, en die zich vertonen als kleine grijze harde plekjes (sclerosen) die te zien zijn aan de oppervlakte van het merg of op hersendoorsneden. Hij stelt dus voor die ziekte de naam voor van " vlekvormige sclerose " of " eilandvormige sclerose ".

De term " sclérose en plaques " voor MS schijnt voor het eerst te zijn gebruikt door Vulpian, in een presentatie van drie zieken aan de " Société Médicale des Hôpitaux de Paris " in mei 1866. Twee van de drie gepresenteerde gevallen waren overigens zieken die bij Charcot in behandeling waren.

In zijn beschrijving van de klinische symptomen heeft Charcot zich grotendeels laten inspireren door een van zijn meiden, die drie typische symptomen vertoonde : slecht articulerende uitspraak (dysartrie), rukkende bewegingen van de ogen (nystagmus), en beving van de armen bij het willen vastnemen van een voorwerp (intentietremor). De diagnose die Charcot had gesteld was syfilis van het ruggemerg, doch bij de autopsie ontdekte hij de " kleine vlekjes " die zo typisch zijn voor MS, wat hem ertoe bracht als

eerste een anotomo-klinische correlatie voorop te stellen.

Hij stelde dus voor een MS-diagnose uit te spreken voor zieken die een associatie vertonen van die drie symptomen, die men vervolgens de " triade van Charcot " is gaan noemen. Al vlug kwam hij evenwel tot de vaststelling dat zich bij MS ook nog andere verschijnselen konden voordoen. Verder was hij ook de eerste die de aandacht heeft gevestigd op de niet kwaadaardige vormen van de ziekte, de zogenaamde "afgezwakte " vormen.

Wat de oorzaak van de ziekte betreft, heeft Charcot toegegeven dat hij ze niet kende; maar hij wees op de aanwezigheid van acute ziekten - vooral infectieziekten - in de antecedenten van zijn patiënten. Hij had eveneens opgemerkt dat het uitbreken van MS soms volgde op een emotionele schok, op een groot verdriet of op een erge tegenslag. En hoewel Charcot had vastgesteld dat er zich in eenzelfde familie soms verscheidene gevallen van MS voordeden, was hij niet van mening dat de ziekte erfelijk was.

Bij het begin van de XX<sup>ste</sup> eeuw ging men ervan uit dat MS zo goed als zeker een infectieziekte was, die voortvloeide uit ziekten zoals tyfoïed, roodvonk, mazelen, enz. Eigenaardig genoeg toonden de medici veel meer belangstelling voor de acute vorm van MS, een vorm van de ziekte die vaak werd verward met virale encefalitis, een aandoening waarover toen nog weinig was bekend. Na de encefalitisepidemieën die zich tijdens het eerste vierde van deze eeuw hebben voorgedaan, kwam men geleidelijk tot een beter onderscheid tussen de twee ziekten, en heeft men zich gerealiseerd dat acute gevallen van MS zeer uitzonderlijk waren.

Om de bevestiging te vinden van de infectieuze oorzaak van de ziekte, werd veel researchwerk verricht dat erop aanstuurde een pathogeen agens te vinden. Daartoe werden bij verschillende dieren diverse van MS-patiënten afkomstige substanties geïnoculeerd. Maar dit leidde tot geen enkel resultaat. De hypothese van een infectieuze oorsprong werd dus meer en meer in twijfel getrokken. Toch was er in 1930 nog een Engelse neurologe die beweerde dat zij een ultra-microscopische kiem had geïsoleerd die zij " sphaerula insularis " noemde en die destijds veel inkt heeft doen vloeien.

Reeds in 1935 hadden Franse onderzoekers vastgesteld dat er gelijkenissen waren tussen de letsels die bij MS optreden en de letsels die zich voordoen bij acute intolerantieverschijnselen (anafylaxie) na " gespreide reïteratieve injecties met lichaamsvreemde albumines ". In het in 1949 in Frankrijk verschenen " *Traité de Médecine* " staat evenwel te lezen : ( vertaling ) : " Niettemin is het zo dat wij, op het stuk van de etiologie en van de pathogenie van de MS, thans nog eerder aan hypothesen toe zijn dan aan vaststaande resultaten ".

In een Frans leerboek over neurologie daterend van 1957 staat duidelijker omschreven wat men precies verstaat onder die zowel infectieuze als " allergische " ziekteverwekker : ( vertaling : ) " de infra-zichtbare boosdoener is een kiem ... die gelokaliseerd kan blijven

... in extra-neurale haarden die de rol spelen van allergenen, met name als verwekkers van allergische reacties en auto-sensibiliseringsverschijnselen in het diepste binnenste van het zenuwweefsel ".

Die hypothese van het bestaan van een externe " kiem " die " allergische " reacties kan doen ontstaan in het centraal zenuwstelsel (CZS), is het uitgangspunt geweest waaruit de twee grote therapeutische stromingen van de jaren 60 voor de behandeling van MS zijn ontstaan : de infectiebestrijdende behandelingen ( ondermeer met terramycine ) en de behandelingen met cortisone, waarvan men zopas de anti-inflammatoire eigenschappen en de doeltreffendheid om allergische reacties te bestrijden had ontdekt.

Vanaf 1966 komt de immunologie, d.w.z. de studie van de cellulaire en biochemische mechanismen van de immuniteit, meer en meer en allengs zeer snel tot ontwikkeling. Tijdens diezelfde periode wordt de experimentele allergische encefalitis ( EAE ), die nochtans al sedert 1935 gekend was, nu tot het diermodel waarmee men de mechanismen kon bestuderen die verantwoordelijk zijn voor de selectieve afbraak van de zenuwscheden van het CZS en tevens de substanties kon selecteren waarmee die mechanismen onder controle kunnen worden gehouden. En toen tenslotte in het cerebro-spinaal vocht ( CSV ) substanties ( immunoglobulines, dus antistoffen ) werden ontdekt die duiden op hyperimmunreacties in het CZS, ging de balans helemaal overhellen ten gunste van de therapeutische stroming die MS ziet als een immuunziekte.

Het idee om immunosuppressiva te gaan aanwenden, die reeds sedert enkele jaren werden gebruikt als middel ter verlenging van de tolerantie tegenover getransplanteerde organen, dateert uit het begin van de jaren 60. Vandaag is MS een van de meest bestudeerde immuunziekten, en eindelijk kunnen wij nu met zekerheid zeggen dat behandelingen die werkzaam zijn op het gebied van het immuunsysteem, de evolutie van MS gunstig kunnen beïnvloeden.

# HOE LEREN WIJ EEN ZIEKTE KENNEN : DE EPIDEMIOLOGIE

## Algemene epidemiologie

De epidemiologie is een tak van de medische wetenschap die de geografische verbreiding van een ziekte bestudeert door het repertoriëren van het op een precieze datum bestaande aantal zieken (=prevalentie) of van het aantal nieuwe gevallen die zich voordoen binnen een bepaald kalenderjaar (=incidentie). Dat onderzoek moet ons in principe een inzicht geven in de uitwendige factoren, met name infectieuze of toxische factoren, die een ziekte doen ontstaan.

Zo werd in de jaren 50 tot 60 de kinderverlamming (poliomyelitis anterior acuta) epidemiologisch bestudeerd. Dank zij die studie heeft men kunnen bepalen dat de ziekte te wijten was aan een virus, en heeft men dan een entstof kunnen produceren die zo doeltreffend is dat die ziekte thans bijna volledig is uitgeroeid.

Met dezelfde methoden werd toen ook MS bestudeerd, in de hoop dat ook voor die ziekte de oorzaak en een afdoende remedie zou worden gevonden. Die verwachting bleef evenwel jammer genoeg onvervuld. Maar toch hebben wij uit dat epidemiologisch onderzoek interessante informatie gekregen over de waarschijnlijke oorzaken van MS.

De prevalentie van een ziekte wordt uitgedrukt op basis van een bevolkingsaantal van 100.000 ( $100.000 = 10^5$ ). In een gegeven land spreekt men bij  $50/10^5$  over een hoog risico voor MS; tussen 10 en  $50/10^5$  beschouwt men dat risico als middelgroot, en bij minder dan  $10/10^5$  als gering. Grosso modo kunnen wij stellen dat het risico hoog ligt in het noordelijk deel van Europa, van de Verenigde Staten en van Canada, evenals in het zuidelijk deel van Australië en van Nieuw-Zeeland. Het risico is middelgroot in het zuidelijk deel van Europa, van de Verenigde Staten en van Canada, evenals in het noordelijk deel van Australië en van Nieuw-Zeeland. In Afrika, Azië en Zuid-Amerika is het risico laag. In het noordelijk halfrond neemt de prevalentie dus af naarmate wij ons zuidelijker begeven, en omgekeerd in het zuidelijk halfrond.

Thans wordt beschouwd dat de prevalentie in het noorden van Europa ongeveer  $100/10^5$  bedraagt, en in het zuiden ongeveer  $50/10^5$ . In Italië ligt de prevalentie evenwel hoger, en bedraagt daar  $80/10^5$ . Sommige prevalentiecijfers vallen soms moeilijk te verklaren. Zo noteren wij voor het eiland Malta, dat nochtans slechts enkele tientallen kilometer verwijderd ligt van Sicilië en dus van Italië, en waarvan de bevolking nochtans van dezelfde oorsprong is, een prevalentiecijfer dat verwonderlijk laag ligt ( $6/10^5$ ).

Wij beschikken niet over precieze gegevens voor de vroegere USSR, maar volgens ramingen op basis van het aantal MS-gevallen die werden genoteerd onder vroegere USSR-bewoners die uitgeweken zijn naar andere Europese landen, zou het

prevalentiecijfer daar rond de  $60/10^5$  hebben gelegen.

In Noord-Amerika is er een hogere prevalentie in Canada ( $100/10^5$ ) dan in de Verenigde Staten ( $70/10^5$ ). In de Canadese provincie Alberta is het verschil nog frappanter, want daar heerst volgens recente gegevens een prevalentie van  $216/10^5$  voor mannen en  $260/10^5$  voor vrouwen.

In Zuid-Amerika werden de prevalentiecijfers respectievelijk geraamd op  $50/10^5$  voor Argentinië en  $20/10^5$  voor Brazilië, Equator, Peru, Uruguay en Venezuela, maar hier zou nader epidemiologisch onderzoek aangewezen zijn.

In Azië ligt de prevalentie zeer laag :  $4$  à  $6/10^5$  voor Japan en China. In het Midden-Oosten ligt de prevalentie hoger in Israël ( $40/10^5$ ) dan in de omringende landen, namelijk Libanon, Syrië, Iran en Irak ( $20/10^5$ ).

Noord-Afrika heeft, in de landen rond de Middellandse Zee ( Tunesië, Marokko, Algerië, Egypte ), dezelfde prevalentie als het eiland Malta, namelijk  $6/10^5$ , daar waar de bevolking nochtans niet dezelfde etnische oorsprong heeft.

Onder Afrikanen van het zwarte ras komt MS praktisch nooit voor, en er zijn slechts een twaalftal " vermoedelijke " MS-gevallen gekend voor een totale bevolking van tientallen miljoenen. Onder de blanke bevolking van Zuid-Afrika bedraagt de prevalentie ongeveer één vijfde (  $20/10^5$  ) van de prevalentie die geldt voor de landen waaruit die bevolking stamt (Noord-Europa).

In Australië en Nieuw-Zeeland met een overwegend blanke bevolking is de prevalentie eveneens lager dan in Europa, en bedraagt ze nagenoeg  $40/10^5$ . In de andere Polynesische eilanden ligt de prevalentie zeer laag (  $2/10^5$  ).

Op wereldvlak neemt men aan dat het totale aantal MS-lijdens tussen anderhalf en twee miljoen ligt. De meerderheid van hen leeft in Europa en in Noord-Amerika, d.w.z. in streken met een gematigd klimaat en met een hoge socio-economische ontwikkelingsgraad.

De allerbelangrijkste factor lijkt evenwel van etnische aard te zijn. Die delen van de wereld worden immers bewoond door bevolkingen van verschillende rassen : Europa door personen van het blanke ( Kaukazische ) ras van wie sommigen op een bepaald ogenblik zijn uitgeweken naar Noord-Amerika en naar Australië; Afrika door het zwarte ras, en Azië door het gele ras. Er bestaat dus inzake predispositie voor het krijgen van MS een verschil naar gelang van het ras, met een uitgesproken grotere predispositie bij het blanke ras dan bij het gele en vooral het zwarte ras.

Bij de blanke bevolking van de Verenigde Staten ligt het risico voor het krijgen van MS beduidend hoger bij personen met Scandinavische - bv. Zweedse - voorouders. Van die waarneming is men uitgegaan om tot de hypothese te komen dat MS tijdens het eerste millennium in Scandinavië zou zijn opgedoken, en vervolgens over de rest van de wereld werd verbreid door de uitzwermingen van de Vikings.

Het is inderdaad verwonderlijk te kunnen vaststellen dat de geografische verbreiding van MS overeenstemt met de streken van de wereld waar de Vikings tussen de VIII<sup>ste</sup> en XI<sup>de</sup> eeuw zijn binnengevallen, met name in Engeland, Ierland, het noorden van het Midditerraan gebied, Rusland en zelfs in het Midden-Oosten. Eveneens komt men tot de vaststelling dat in sommige streken de prevalentie van MS verband lijkt te houden met het feit dat de bewoners van een bepaalde streek afstammen van de Vikings. Zo weet men bv. dat de Vikings in de XI<sup>de</sup> en XII<sup>de</sup> eeuw het koninkrijk Jeruzalem hebben veroverd en er zich hebben gevestigd. Bij de Palestijnse Arabieren, die uit die streek afkomstig zijn en die nadien naar Koeweit zijn uitgeweken, heerst er een prevalentiecijfer dat tweeënhalf maal hoger ligt dan bij de Arabieren die van Koeweit zelf afkomstig zijn. Een gelijkaardige vaststelling geldt ook voor de in Indië levende Parsen : onder hen heerst een voor die streek abnormaal hoge prevalentie. In feite vormen zij een homogene etnische groep die afkomstig is uit Perzië, een streek die ook een van de veroveringsgebieden van de Vikings is geweest in de VIII<sup>ste</sup> en IX<sup>de</sup> eeuw.

Dat de Vikings verantwoordelijk zouden zijn voor de verspreiding van MS over de wereld, blijft natuurlijk een hypothese. Het schijnt evenwel dat de associatie van hun genetisch materiaal met dat van de bevolkingen waarmee ze zich hebben vermengd, in de loop der eeuwen het ontstaan heeft gegeven aan een polygene etnische predispositie voor M.S. Maar de gegrondheid van die hypothese zou op wereldschaal moleculair-genetisch moeten worden verricht onderzocht.

Diverse epidemiologische studies die sloegen op eenzelfde streek en die met een tussentijd van telkens tientallen jaren werden uitgevoerd, hebben uitgewezen dat de incidentie en/of de prevalentie van MS geleidelijk toeneemt. Al zal die in de loop der jaren vastgestelde toename wel deels te wijten zijn aan een betere diagnosestelling en een betere administratie van gezondheidsaangelegenheden waardoor het minder vaak gebeurt dat MS-patiënten niet als dusdanig geboekt staan, toch hebben recente studies uitgewezen dat MS thans werkelijk vaker voorkomt dan in vroegere jaren.

De waarde van een onderzoek naar de prevalentie of de incidentie hangt af van de kwaliteit van de diagnosestelling en van de mate waarin men erin geslaagd is in een gegeven streek alle personen die MS hebben, als dusdanig te repertoriëren. Wat de kwaliteit van de diagnosestelling betreft, werd er de laatste jaren heel veel vooruitgang geboekt dank zij de thans beschikbare nieuwe radiologische en neurofysiologische technieken. De huidige studies bieden dus een juist beeld van de werkelijke prevalentie of incidentie van MS. Wat de opsporing en repertoriëring van de zieken betreft is de



nauwkeurigheid des te groter geworden naarmate het land waarop het onderzoek slaat kleiner is. Hoe kleiner het gebied, hoe groter immers de kans is dat nagenoeg alle MS-patiënten geïdentificeerd kunnen worden. Een recentelijk in België verricht onderzoek dat sloeg op een beperkte populatie van 250.000 personen, heeft uitgewezen dat de prevalentie van MS in dat land minstens  $90/10^5$  bedraagt (0.09 %).

Afgezien van het feit dat het onmogelijk is absoluut alle gevallen te repertoriëren, moeten wij hier bovendien ook nog wijzen op het feit dat het moeilijk is een precies cijfer te plakken op het aantal personen die wel biologische en radiologische anomalieën vertonen die lijken op wat zich voordoet bij MS, maar bij wie die klinische verschijnselen zo gering zijn dat het niet verantwoord is het hele arsenaal van paraklinische onderzoeken in te schakelen om eventueel tot een diagnosebevestiging te komen. Sommigen zijn van mening dat dit aantal "verdachte" personen bijna even hoog zou liggen als dat van de patiënten bij wie met zekerheid MS werd gediagnostiseerd.

Onderzoek inzake de prevalentie van MS bij bevolkingsgroepen die uitgeweken zijn naar gebieden met een verschillend MS-risico moet het in principe mogelijk maken af te wegen hoe groot het aandeel van uitwendige factoren is in vergelijking met genetische predispositie. Indien bijvoorbeeld een groep personen weggaat uit een zone met laag risico om zich te vestigen in een streek met zeer hoog risico en er zou onder hen vervolgens geen hogere prevalentie worden vastgesteld, dan zou dit betekenen dat de genetische factor meer gewicht heeft dan de omgevingsfactor. De interpretatie van dit soort observaties is evenwel, wegens diverse redenen, een moeilijke zaak. Zo is er ondermeer het probleem van de volledige homogeniteit van de bestudeerde groep, een kenmerk dat een groep lang niet altijd vertoont.

Bij de oprichting van de Staat Israël emigreerden talloze joden naar het Midden-Oosten, een gebied met een gering MS-risico. Welnu, men heeft vervolgens kunnen vaststellen dat personen die emigreerden toen ze al meer dan 15 jaar oud waren, dezelfde prevalentie bleven vertonen als die van hun land van herkomst. Onder diegenen evenwel die nog geen 15 jaar waren toen ze in Israël waren aangekomen, werd een prevalentie vastgesteld die even laag lag als die welke kenmerkend is voor geheel Israël. Daaruit is men dus tot de conclusie gekomen dat het vóór de leeftijd van 15 jaar is dat men MS opdoet.

Zoals men weet bestaan er twee verschillende joodse bevolkingsgroepen, namelijk de asjkenazische joden (Europa) en de sefardische joden (Afrika-Azië). Nu is het zo dat het risico om een immuunziekte - en meer bepaald MS - te krijgen hoger ligt bij de asjkenazische joden. Er blijkt nu dat onder de ingeweken joden, de meerderheid van hen die bij hun inwijking al volwassen waren, asjkenazische joden waren, terwijl de meerderheid van de ingeweken kinderen van sefardische oorsprong waren. Daarom betwisten sommige onderzoekers de hypothese die stelt dat MS zou worden opgedaan vóór de leeftijd van 15 jaar.

Een latere epidemiologische studie in Israël onderzocht de prevalentie van MS onder

personen die afstamden van ingewekenen uit enerzijds Europa en Amerika, en anderzijds uit Afrika en Azië. De prevalentie ligt het hoogst bij afstammelingen van Amerikaanse of Europese oorsprong, wat wijst op een overwegende rol van de genetische factor. Daarentegen is de prevalentie onder de afstammelingen van Aziatische of Afrikaanse ingewekenen weliswaar laag, maar toch hoger dan de prevalentie die gold onder hun ouders. Die observatie pleit dan weer voor de invloed van een uitwendige factor die zou maken dat men in Israël gemakkelijker MS krijgt.

De rol van een uitwendige factor blijkt eveneens uit een recent onderzoek in Australië dat de bevestiging brengt van de progressieve toename van de prevalentie van de evenaar naar de polen toe. De verklaring van dat verschil kan niet liggen in het meespelen van een genetische factor, want de Australische bevolking heeft overal dezelfde oorsprong.

De verrichte epidemiologische onderzoeken tonen dus aan dat zowel genetische als uitwendige factoren een rol spelen, maar hebben niet kunnen uitmaken in welke mate elk van die factoren precies meespeelt en - wat nog belangrijker geweest zou zijn - welke de precieze aard van die factoren is.

Een andere epidemiologische observatie is dat er "haarden" bestaan, "eilanden" waar de MS-prevalentie bijzonder hoog ligt. Zo bedraagt de prevalentie in de eilandengroepen Orkney en Shetland respectievelijk 309- en 184/10<sup>5</sup>. Ook in de Verenigde Staten, Finland en Noorwegen werden dergelijke haarden gesignaleerd. Tot dusver valt er moeilijk een verklaring te geven voor die bijzonder hoge concentratie van MS-gevallen binnen een welbepaalde omtrek.

Ook de zogenaamde "MS-epidemieën" stellen een probleem. Sedert de tweede wereldoorlog heeft men verscheidene dergelijke epidemieën genoteerd. Eén ervan, de spectaculairste, heeft zich voorgedaan op de Faeröer-eilanden waarvan de bevolking overwegend van Scandinavische oorsprong is. Vóór de oorlog kende men op de Faeröer-eilanden geen gevallen van MS. Na de bezetting van de Faeröer door de Britse troepen (1940-1944) heeft men vastgesteld dat er bij sommige eilandbewoners klinische gevallen van MS zijn opgedoken. Men heeft dus een verband gelegd tussen het opduiken van MS en de bezetting van de eilandengroep door Britse troepen. Achtereenvolgens verrichte epidemiologische studies hebben geleid tot de hypothese dat soldaten, die drager waren van de uitwendige MS-verwekkende factor zonder evenwel zelf klinische symptomen te vertonen, die factor hebben overgedragen aan Faeröer-bewoners van 11 tot 45 jaar met wie ze minstens gedurende twee jaar in contact zijn geweest. De meeste van die "besmette" bewoners hebben geen klinische verschijnselen ontwikkeld, maar sommigen onder hen, in de leeftijdsklasse van 11 tot 45 jaar, hebben MS gekregen, wat heeft geleid tot de eerste epidemie in 1942-1945. Diegenen onder die eerste getroffen groep die toen 13 tot 26 jaar oud waren, hebben op hun beurt de besmettelijke factor overgedragen aan andere bewoners van 11 tot 45 jaar, wat heeft geleid tot een tweede epidemie (1952-1963).

Volgens hetzelfde verloop is er dan een derde (1964-1975) en een vierde epidemie (1980-1991) geweest. Alles zou er dus op wijzen dat de ziekte kan worden overgedragen door geen symptomen vertonende personen van 13 tot 26 jaar, na een contact gedurende minstens twee jaar. Verder heeft men hieruit afgeleid dat de leeftijd vanaf wanneer iemand kan worden besmet, 11 jaar is. Tenslotte valt hier ook nog aan te stippen dat elke epidemische golf minder hevig is dan de voorgaande.

Jammer genoeg is het ondanks veelvuldig onderzoekswerk tot dusver niet mogelijk geweest om tot geldige conclusies te komen inzake identificatie van de uitwendige factor die de besmetting overbrengt en de ziekte kan doen ontstaan. Incidenteel hebben sommigen gesuggereerd dat die besmetting te wijten zou kunnen zijn aan bloedtransfusies, maar statistisch onderzoek heeft die hypothese niet kunnen bevestigen.

Ook in IJsland is er een MS-epidemie geweest, eveneens naar aanleiding van een bezetting door Britse troepen tijdens de laatste wereldoorlog. Daar werd, tijdens en onmiddellijk na die bezetting, vastgesteld dat de incidentie van MS dubbel zo hoog lag, waarna de incidentie opnieuw tot het normale cijfer is gedaald.

Een heel andere streek waar ook een epidemie werd gemeld, is het eiland Key West in het zuiden van Florida. Tussen 1972 en 1986 werden in die streek waar normaal een geringe incidentie heerst, 30 nieuwe gevallen van MS genoteerd. Die epidemie luidde plots in 1986. Er werden toen maatregelen genomen om verbetering te brengen in de tot dan toe weinig hygiënische omgeving. Een in 1992 verricht onderzoek kwam tot de conclusie dat de veroorzakende uitwendige factor waarschijnlijk een virus is (eerder dat van de waterpokken dan dat van de mazelen) dat wordt verspreid door in het wild levende vogels, en meer bepaald door meeuwen.

## **Onderzoek naar familiale predispositie**

Men weet al sedert Charcot dat als er in een familie een MS-geval is, het dan niet uitzonderlijk is dat er bij die familie ook andere personen de ziekte krijgen. De laatste jaren heeft men bijzonder veel aandacht besteed aan dat gegeven, want door die gevallen te bestuderen kunnen wij zeer interessante informatie verzamelen over de oorzaak van de ziekte. Er wordt dus veel onderzoekswerk verricht op families waar verscheidene personen aan MS lijden (zogenaamde multiplexfamilies) en op tweelingen van wie minstens één van de twee MS heeft.

De vergelijking van de concordantiepercentages (d.w.z. de mate waarin, als één van de tweelingen MS heeft, ook de andere door de ziekte wordt aangetast) tussen echte (ééneiige) en onechte (twee-eiige) tweelingen geeft ons een idee van de invloed van genetische factoren als verwekkers van de ziekte. Echte tweelingen hebben elk immers precies hetzelfde genetisch erfgoed, terwijl onechte tweelingen, precies als broers en zusters, maar voor de helft hetzelfde genetisch materiaal meekregen.

De situatie van de concordantiepercentages tussen onechte tweelingen of tussen leden van éénzelfde familie leren ons meer over het belang van omgevingsfactoren en van niet erfelijke factoren.

### **Tweelingen**

Onderzoek op tweelingen is bijzonder waardevol geworden nu wij beschikken over de kernspintomografie (KST). Met die techniek is het immers mogelijk "gezonde dragers" op te sporen, d.w.z. personen bij wie met KST plaquevormige letsels zichtbaar worden, maar die nooit klinische stoornissen hebben gehad. Die personen zijn drager van de ziekte zonder dat deze laatste tot uitdrukking komt.

Met onderzoek terzake is men een tiental jaren geleden gestart, en thans zijn de personen over wie statistieken werden aangelegd, meer dan 50 jaar oud, en dat is de leeftijd waarna het weinig waarschijnlijk wordt dat de ziekte nog zou kunnen uitbreken. De bevindingen zijn dat op 100 paren echte tweelingen van wie één van de twee MS heeft, in 30 gevallen de andere tweeling ook MS heeft. Maar bij oneigenlijke tweelingen bedraagt de concordantie slechts 4 %, een percentage dus dat vergelijkbaar is met het familiaal risico (5 %). Deze studie bevestigt hetgeen al aan het licht was gekomen op basis van eerder onderzoekswerk, behalve in een

Frans onderzoek dat stelde dat het risico bij echte tweelingen niet hoger ligt dan het risico bij oneigenlijke tweelingen of bij leden van een familie met MS-gevallen.

Die discordantie tussen enerzijds de Scandinavische, Amerikaanse en Canadese resultaten en anderzijds de door die Franse studie vastgestelde bevindingen valt moeilijk te verklaren.

Men veronderstelt thans dat in Frankrijk genetische factoren minder invloed zouden hebben dan omgevingsfactoren, of dat die discordantie gewoon te wijten is aan verschillen op het vlak van de toegepaste methodologie.

Thans wordt algemeen aanvaard dat het verschil in MS-susceptibiliteit tussen monozygote tweelingen enerzijds en dizygote tweelingen of leden van eenzelfde familie anderzijds, significant is en dat men op basis daarvan kan bevestigen dat de genetische factor een belangrijke rol speelt.

Wanneer tweelingen allebei MS krijgen, dan krijgen zij die ziekte meestal op dezelfde leeftijd, wat er lijkt op de duiden dat ook de leeftijd waarop de ziekte uitbreekt, ergens genetisch geprogrammeerd is. Daarentegen duiden observaties van broers en zusters die geen tweelingen zijn maar die op dezelfde leeftijd door de ziekte worden aangetast, op de mogelijke inwerking van een exogene factor.

### **Het familiaal risico**

Het gebeurt vaak dat patiënten die vernemen dat ze lijden aan MS, zich ongerust maken over het risico voor hun naaste familieleden, meer bepaald hun kinderen of hun broers en zusters. Het is immers zo dat 10 à 15 % van alle MS-patiënten in hun naaste familie nog een ander geval van MS kennen.

Studies betreffende die zogenaamde multiplexfamilies hebben uitgewezen dat bij de leden van die families het risico om de ziekte te krijgen hoger ligt dan bij de algemene bevolking waarvoor in onze streken het risicocijfer op 0.1 % wordt geraamd (voor de sporadische vorm).

Voor een vrouwelijke MS-patiënte is het haar dochter of haar zuster die het hoogste risico lopen, nl. 5 %, dus een risico dat 50 maal hoger ligt dan bij de gehele bevolking. Voor een mannelijke MS-patiënt is het eveneens zijn dochter ( 5 % ) of zijn broer ( 4 % ). Toch moet worden gezegd dat, ook al ligt het risico hier 50 maal hoger, dat risico toch nog redelijk klein blijft, omdat de vermenigvuldiging een risicograad betreft die bij de globale bevolking uiterst laag ligt.

Voor de andere leden van de familie ligt het risicopercentage tussen 2 en 3 %. Tenslotte dient hier nog te worden toegevoegd dat er ook nog rekening moet worden gehouden met de met KST-technieken identificeerbare personen die wel drager zijn van de ziekte maar die geen symptomen vertonen. Bij KST-onderzoek van alle blijkaar onbesmette leden van een familie worden ongeveer 10 % van de onderzochte personen positief bevonden.

Wij willen hier ook nog aanstippen dat, in tegenstelling tot hetgeen destijds werd geopperd, de geboortevolgorde van de kinderen niets verandert aan het MS-risico; anders

gezegd : dat risico is precies hetzelfde voor de eerst geboren als voor de laatst geboren kinderen.

De familiale vormen van de ziekte vertonen geen bijzondere klinische kenmerken. De leeftijd bij het uitbreken van de ziekte, het voorkomen van de remittente dan wel de progressieve vorm, de frequentie van de opflakkingen, enz..., vertonen geen verschillen ten opzichte van de sporadische vormen.

### **Echtparen**

De conjugale vorm, d.w.z. de gevallen waar in een echtpaar zowel de man als de vrouw na hun huwelijk MS hebben gekregen, is uiterst zeldzaam. Door opvolging van die personen en van de leden van hun familie kunnen interessante gegevens worden opgetekend over de oorzaken van de ziekte. De kinderen van die echtparen delen immers zowel hetzelfde genetisch erfgoed als dezelfde omgeving. Uit een recente enquête is trouwens gebleken dat het risico dat kinderen van ouders die beiden MS-patiënten zijn ook MS zouden krijgen, hoger ligt (6,8 %) dan bij de familiale vormen van MS (5 %). Grondige analyses hebben tot de conclusie kunnen leiden dat dit risico voornamelijk het gevolg is van een genetische factor die gelijkendeels en homogeen door de beide ouders werd doorgegeven. En er is geen enkel argument voorhanden dat erop zou kunnen duiden dat er ook een uitwendige factor is die zou kunnen meespelen. Terloops gezegd : het risico dat een kind, dat van in zijn eerste levensjaren werd geadopteerd in een gezin waar één van de beide ouders MS heeft, ook MS zou krijgen, ligt niet hoger dan het risico dat bij een normale bevolking wordt vastgesteld.

### **Verschillen naar gelang van het geslacht**

Epidemiologische studies hebben uitgewezen dat in alle landen waar MS voorkomt, de ziekte frequenter is bij vrouwen. Wel zijn er lichte verschillen naar gelang van de landen. Zo ligt de verhouding " Vrouwen / Mannen " ( V/M ) het hoogst in Nieuw-Zeeland ( V/M : 2,5/1 ) en het laagst in Europa ( V/M : 1,5/1 ). Als gemiddelde verhouding wordt algemeen 2/1 gehanteerd.

In een studie met als voorwerp gezinnen waar zowel een ouder als een kind MS hadden, werd als vaakst voorkomende concordantie genoteerd : moeder-dochter, vervolgens vader-dochter, moeder-zoon en uitzonderlijk vader-zoon. De ziekte gaat dus preferentieel over op dochters, en de verhouding V/M onder afstammelingen van concordantiegevallen ouders-kinderen ligt hoger ( 4.4/1 ) dan bij de ouders ( 2,4/1 ). Ook in de onderzoeken betreffende tweelingen wordt bij tweelingsparen van het vrouwelijk geslacht een hogere frequentie vastgesteld.

Eigenaardig genoeg heeft men kunnen vaststellen dat mannen die aan MS lijden, meer dochters hebben. Die vaststelling lijkt wel degelijk met de ziekte te maken te hebben, daar

dit alleen geldt na het uitbreken van de ziekte, niet ervoor.

Welnu, het is bekend dat een hoge concentratie van testosteron bij zoogdieren de geboorte van mannelijke afstammelingen in de hand heeft gewerkt. Men heeft dus de hypothese geformuleerd dat de psychologische stress waartoe de ziekte aanleiding geeft, leidt tot een verlaging van de testosteronconcentratie, en dus ook tot minder mannelijke nazaten.

Die onevenwichtige verbreiding van MS wat het geslacht betreft, blijft tot dusver een onverklaarbare zaak. Vast staat evenwel dat de overbrenging van MS geen verband houdt met geslachtschromosomen. Men is eerder van mening dat de schuldigen voor die onevenwichtigheid de chromosomen zijn die ons programmeren voor de erkenning van lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen ( cf. major histocompatibility complex, bekend als HLA-systeem, naar het Engels voor " human leucocyte antigen "). Talloze aandoeningen, en met name de auto-immuunziekten, worden geassocieerd met bepaalde HLA-groepen. Zo bijvoorbeeld worden de HLA-groepen A,B en C ( waarnaar wordt verwezen onder de naam van " klasse I " ) vooral waargenomen bij de meer frequent bij de man voorkomende immuunziekten ( bijvoorbeeld bij spondylosis ankylopoïetica ), en wordt de HLA-groep D ( waarnaar wordt verwezen onder de naam van " klasse II " ) vooral waargenomen bij de immuunziekten die vooral de vrouwen treffen ( myasthenie, MS, enz.).

In onze populaties komt de HLA-groep DR2 ( klasse II ), die specifiek instaat voor de programmatie van het immuunsysteem, vaker voor bij vrouwen over het algemeen en MS-patiënten in het bijzonder, wat er zou kunnen op duiden dat die groep een predisposerende factor zou kunnen zijn.

Verder hebben, in een normale populatie, de reacties van het immuunsysteem een meer uitgesproken karakter bij vrouwen en zijn ze gekenmerkt door het feit dat bij vrouwen die respons sneller is, langer aanhoudt en krachtiger is. Zo is men onlangs tot de ontdekking gekomen dat de productie van een van de chemische mediators die verantwoordelijk is voor een toestand van hyperimmunitet ( nl. interferon gamma ), steeds hoger ligt bij vrouwen.

De epidemiologie heeft ons dus geleerd dat MS een ziekte is die voorkomt bij mensen die een genetische predispositie voor die ziekte vertonen en die in contact geweest zijn met een uitwendige - waarschijnlijk infectieuze - factor. MS heeft met andere immuunziekten van het zenuwstelsel gemeen dat het zich voordoen van de ziekte ergens verband houdt met een genetische invloed, wat niet het geval is bij degeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson, waar het risico niet hoger ligt bij éénéiige tweelingen.

Om een beter inzicht te krijgen in de voornaamste factoren die, als ze convergeren, maken dat iemand MS krijgt, willen wij dus eerst even in herinnering brengen hoe de

samenstelling van ons genetisch erfgoed is opgebouwd, en wat men verstaat onder immuniteit.



## OVERDRACHT VAN ERFELIJKE FACTOREN

### Hoe gebeurt die overdracht ?

Op grond van de klinische ervaring en het epidemiologisch onderzoek weten wij met zekerheid dat er bij sommige individuen, en in zekere mate ook bij sommige families, een overgeërfd aanleg voor het krijgen van MS bestaat. Ook al gaat het ongetwijfeld niet om een erfelijke aandoening in de eigenlijke zin van het woord, toch is het zo dat de elementen voor die aanleg moeten liggen in de genetische informatie die eigen is aan elk individu. Daarom is het wel nuttig hier een korte samenvatting te geven van de manier waarop het genetisch erfgoed is opgebouwd.

Bij de bevruchting dragen de ouders aan het kind een verzameling biologische informatie over die bepalend is voor de " kenmerkende eigenschappen " ( de kleur van de ogen bij voorbeeld ), kenmerken die van generatie tot generatie worden doorgegeven. Men heeft de naam " gen " gegeven aan de informatie-overdragende eenheid die overeenstemt met een welbepaald kenmerk, en het gehele genenarsenaal van een individu werd " genoom " genoemd.

Men wist allang dat de genetische boodschap als het ware " ingebakken " zit in de kern van het bevruchte ei. Rond 1930 is men erin geslaagd er een viskeuze substantie uit af te zonderen die werd geïdentificeerd als zijnde het desoxyribonucleïnezuur ( DNA ). In 1962 ontvingen J. Watson en F. Crick de Nobelprijs omdat zij reeds in 1953 een ruimtelijke voorstelling brachten van een DNA-molecule, gekend voor zijn dubbel spiraalvormige structuur.

Het zijn inderdaad twee strengen, die elk de vorm van een snoer hebben waarvan de parels elementaire moleculen zijn, " nucleotiden " genaamd. Zij worden gevormd door de verbinding van een zuur ( fosforzuur ), een suiker ( desoxyribose ) en een base, gekozen uit de volgende vier mogelijkheden : Adenine, Thymine, Cytosine en Guanine. Zoals we hier kunnen vaststellen wordt - wonderbaarlijk genoeg - het nochtans buitengewoon complex geheel van genetische informatie geschreven met een alfabet van slechts vier letters, nl. A,T,C en G).

De twee strengen zijn met elkaar verbonden door overbruggingen, zo ongeveer als de sporten van een ladder.

De ladderbomen bestaan uit een alternerende samenstelling van zuren en suikers, terwijl de basen paarsgewijze de sporten van de ladder vormen, volgens een paarvormingsschema waarvan nooit wordt afgeweken : A gaat samen met T, en C met G. Doordat die ladder dan een spiraalvorm aanneemt, krijgt het DNA zijn helicoïdaal uitzicht.

De DNA-molecule is de grootste die bij levende wezens voorkomt. Bij lagere diersoorten is ze uit één stuk, maar bij de mens bestaat zij uit vele fragmenten die, op één rij gelegd,

dan wel een lengte van twee meter zouden hebben. Indien al het aanwezige DNA zou worden gebruikt, zou het volstaan voor de genetische codering van wel 2 miljoen genen.

In werkelijkheid bestaat het DNA voor het grootste deel uit korte sequenties aminozuren ( 7 tot 8 ) die zich over de gehele lengte van de molecule steeds weer herhalen. Die zogenaamde " satellieten " lijken geen precieze functie te hebben. Ze zijn echter wel zeer nuttig want ze zijn gemakkelijk herkenbaar omdat ze zo klein zijn (microsatellieten). Als ze dicht bij een gen gelegen zijn, maken ze het mogelijk dat gen onrechtstreeks te identificeren. In het kader van een in de Verenigde Staten lopend project dat gericht is op onderzoek van het menselijk genoom, werden reeds 4.000 microsatellieten beschreven, en werd bepaald hoe ze correleren met vele op al de chromosomen gelegen genen. Andere meer complexe sequenties komen ook enkele keren voor, zonder dat wij weten welke specifieke rol zij vervullen.

Een zeer groot deel van het ADN lijkt dus geen speciale functie te hebben. Recentelijk heeft men op het ADN linguïstische tests toegepast zoals die welke worden gebruikt voor de statistische analyse van de organisatiesystemen van de verschillende spreekwijzen. De resultaten van die tests tonen aan dat de manier waarop de aminozuren gespreid liggen in het gedeelte dat geen codering voor eiwitten bevat, niet zomaar op toeval berust maar wel degelijk een hiërarchisering inhoudt, dit in tegenstelling met de streken waar zich de genen bevinden die instaan voor de synthese van de eiwitten. Diezelfde gehiërarchiseerde organisatiewijze is ook eigen aan de diverse taalvormen, daar waar de door coderingen doorgestuurde informatie nochtans uiterst eenvoudig en niet grammaticaal is. Het zou dus kunnen dat dit nog onopgehelderd gedeelte van het ADN eveneens informaties doorstuurt, maar dan op een zodanig complexe wijze dat wij er nog niet klaar in zien. De overige ADN-fragmenten bestaan uit sequenties die zich nooit herhalen, en die dienen als dragers voor de genen. Die sequenties zijn zeer lang, en zorgen elk voor de synthese van één enkele specifieke proteïne. Die eenmalige sequenties kunnen 50.000 tot 200.000 verschillende eiwitten produceren.

Bij een cel in rusttoestand is het DNA niet zichtbaar met de microscoop, maar tijdens de celdeling condenseren de diverse fragmenten heel intens en kunnen ze worden waargenomen in de vorm van " chromosomen ". Elke menselijke cel telt 23 paren, dus 46 chromosomen. Het laatste van die 23 paren is bepalend voor het geslacht ( XX voor een vrouw en XY voor een man ). Daarom zegt men dat die cellen " diploïed " zijn.

Een chromosoom heeft de vorm van twee evenwijdige staafjes ( chromatiden ) die allebei uit dezelfde DNA-molecule zijn samengesteld. Over een zeer korte afstand ( het centromeer ) liggen de beide chromatiden tegen elkaar aan, waardoor het geheel de vorm heeft van een X, waarvan de armen en benen evenwel in lengte variëren. De beide chromatiden van een chromosoom hebben dezelfde genen : ze zijn immers samengesteld uit dezelfde DNA-molecule. Bij het microscopisch bekijken van de chromosomen zien wij dat elk chromosoom zijn karakteristiek uitzicht heeft. Hierdoor is het mogelijk ze te

nummeren op een wijze die in een internationale overeenkomst werd afgesproken ( van 1 tot 22 bij de mens ).

De overdracht van de genetische informatie naar de volgende generatie heeft plaats op het ogenblik van de bevruchting. De eicel en de zaadcel hebben elk slechts 23 chromosomen ( haploïde cellen ), waaronder ook het geslachtschromosoom X voor de eicel, en het geslachtschromosoom X of Y voor de zaadcel. Zoals wij wel weten is het dus de zaadcel die het geslacht bepaalt.

Een door de penetratie van een zaadcel bevruchte eicel bevat dan 2 x 23 chromosomen, dus 23 paren ( genummerd van 1 tot 22; het 23<sup>ste</sup> chromosomenpaar is ofwel XX ofwel XY ).

Die diploïde cellen bevatten elk een chromosoom dat afkomstig is van de moeder en een dat afkomstig is van de vader, en vormen de zogenaamde "homologe" chromosomenparen. Een cel bezit dus, voor elk fenotypisch kenmerk, telkens twee genen ( de zogenaamde " allelen " ), met één allel dat afkomstig is van de vader en één allel dat afkomstig is van de moeder.

Die chromosomenstructuur maakt dat het toeval tweemaal meespeelt : Zoals wij hebben gezien, zijn de gameten ( eicel of zaadcel ) haploïde cellen die echter afkomstig zijn van diploïde stamcellen. Bij celdeling, d.w.z. de normale wijze waarop cellen zich vermenigvuldigen, produceert de natuur steeds diploïde cellen. Gameten zijn echter gekenmerkt door het feit dat hun celdeling ( de zogenaamde reductiedeling of meiose ) op een bijzondere wijze verloopt en het ontstaan geeft aan haploïde cellen. Die cellen zijn slechts drager van de helft van het genetisch erfgoed, in die zin dat ze beschikken over telkens ofwel de ene ofwel de andere chromosoom van alle chromosomenparen. Die " keuze " uit de ene of de andere chromosoom gebeurt op basis van toeval, en het aantal mogelijke chromosomische combinaties ligt des te hoger naargelang het aantal soortige chromosomen groter is.

Vervolgens speelt het toeval ook een rol bij de bevruchting, want het is het toeval dat maakt dat het die ene welbepaalde zaadcel is die in de eicel binnendringt, en niet een van de miljoenen andere zaadcellen.

Die " chromosomenintermix " maakt dat de theoretische mogelijkheid voor twee ouders om elk vier verschillende types van gameten te produceren, die mogelijkheid bij de bevruchting tot de tweede macht wordt verheven. Dat maakt dat er dan geen vier, maar zestien mogelijke genetische patronen zijn. En het is alleen het toeval dat bepaalt welk genetisch patroon uiteindelijk tot stand zal komen.

Naast die chromosomenintermix is er ook een " chromosomenintramix ". Die komt tot stand bij de meiose, op het ogenblik waarop de chromosomen van elk paar ( het ene afkomstig van de moeder, het andere van de vader ) zich aaneensluiten over de gehele

lengte, en vervolgens weer uiteengaan. Bij dat weer uiteengaan kunnen er zich onderlinge uitwisselingen van chromatidesegmenten voordoen, en ook die uitwisselingen gebeuren op basis van toeval. Dat verschijnsel wordt "translocatie" genoemd, in het Engels "crossing-over". Dit impliceert tevens dat het van de moeder overgeërfde chromosoom een of ander segment kan bevatten dat dit chromosoom meekreeg bij de "crossing-over" met het chromosoom van de vader. Daar dit verschijnsel zich bij elke generatie kan voordoen, zorgt dit soms wel voor problemen bij de interpretatie van genetische analyses bij familiaal onderzoek.

Zo zien wij hoezeer het van het toeval afhangt wat wij zijn, en hoezeer de ene persoon kan verschillen van de andere. Het is dan ook geen wonder dat sommige biologen gefascineerd zijn door het toeval. En zo begrijpen wij ook waarom MS, ook al is er genetische aanleg aanwezig, redelijk zeldzaam is, en lukraak onder de bevolking voorkomt. Dit biedt dan tevens een antwoord op de vraag die zeer vaak door MS-patiënten wordt gesteld : waarom juist ik, en niet iemand anders ?

Het genetisch erfgoed zoals het aanvankelijk in de eicel tot stand kwam, moet vervolgens worden doorgegeven aan elk van de cellen die door hun vermenigvuldiging het ontstaan geven aan een welbepaald levend wezen. Dit is mogelijk dank zij het feit dat het DNA, de drager van alle genetische informatie, in staat is evenbeelden van zichzelf te kopiëren. Dat gebeurt door overlangse deling van de DNA-moleculen ter hoogte van de verbindingen A-T en C-G, op een wijze die doet denken aan een ritssluiting of aan een ladder waarvan men alle sporten achtereenvolgens zou halveren. Elk van de beide ladderbomen genereert dan een exacte reproductie van de ontbrekende helft, en gebruikt daartoe moleculen van zuren, van suikers en van de vier in de kern aanwezige fundamentele basen. Dit alles is mogelijk kan zij het feit dat de vier letters van het genetisch alfabet zich enkel volgens het schema A-T en C-G tot paren kunnen verbinden.

Vervolgens is er hersamenstelling van elk chromosoom door de vereniging van twee chromatiden, en daar deze laatste werden verdubbeld, bevat de kern dan tweemaal de soorteigen erfelijke informatie, namelijk 92 chromosomen ( 2 x 23 paren ). De dubbele chromosomenparen ontubbelen en wijken dan uit naar de twee uiteinden van de kern, waarvan het membraan verdwijnt. De cel splitst zich dan in twee delen met elk 23 chromosomenparen waarrond zich een nieuwe kern vormt. De eerste twee aldus gevormde cellen bevatten dus identiek dezelfde genetische informatie, en dat hele proces doet zich bij elke celdeling opnieuw voor.

Wat het ene individu van het andere onderscheidt, is de wijze waarop de talloze door de chromosomen meegegeven kenmerkende eigenschappen tot uitdrukking komen om, als globaal resultaat, iemands " fenotype " te vormen. Dat fenotype betreft alle aspecten van het organisme, en dus niet enkel het uiterlijk aspect, maar ook de werking van de verschillende organen, de afweermechanismen, de aanleg voor bepaalde ziekten, enz. De overbrenging van de boodschappen tussen de genetische informatie en de totstandkoming van het fenotype geschiedt uitsluitend door middel van eiwitten.

De eiwitten vertegenwoordigen meer dan de helft van de bestanddelen van een cel, en zij spelen een essentiële rol in de organisatie van een levend wezen. Ondanks hun enorme diversiteit, zijn ze opgebouwd uit niet meer dan 20 " bouwstenen ", 20 aminozuren.

Voor de aanmaak van eiwit gaan de instructies steeds uit van een gen. Zoals men weet, telt het genetisch alfabet maar 4 letters, en als elk van die letters afzonderlijk wordt genomen, rijst er een probleem als men met niet meer dan 4 letters 20 verschillende woorden wil vormen. Hier komt nu de " genetische code " op de proppen, een code die gebaseerd is op de associatie van drie letters ( codon ), wat ons 64 verschillende combinaties geeft (  $4 \times 4 \times 4$  ), en dat is meer dan ruimschoots genoeg om de 20 aminozuren aan te duiden. Het is merkwaardig te kunnen vaststellen dat alle levende wezens, zowel dieren als planten, die genetische code gemeen hebben.

De eiwitmoleculen worden samengebracht in het cytoplasma, volgens een bouwplan dat in de overeenstemmende genen geprogrammeerd zit. De instructies worden doorgegeven door een boodschapper, het " messenger-RNA " ( ribonucleïnezuur ). Die boodschapper-RNA is een gecondenseerde kopie van de genetische informatie in die zin dat hij enkel de noodzakelijke instructies overbrengt.

Om te beginnen maakt de natuur immers een identieke kopie van de DNA van het betroffen gen ( RNA-premessenger ) dank zij een belangrijk enzym : de polymerase, een enzym dat thans door onderzoekers wordt aangewend om artificiële kopieën te maken van sommige delen van het DNA. De RNA-premessenger ondergaat vervolgens versnijdingen en collages. Het doel van dat proces is enkel de door te geven instructies ( exons ) over te houden, na eliminatie van alle andere ( introns ), en ze de ene na de andere te herschikken ( re-arrangement ) in een m-RNA-molecule. Daar nagenoeg 90 % van de in het origineel gen aanwezige informatie werd afgevoerd, is het m-RNA een veel kleinere molecule dan de oorspronkelijke DNA-molecule.

Bij eenzelfde individu kunnen er zich lichte variaties voordoen in die " herschikking ", wat verklaart dat bij homozygote tweelingen, die nochtans elk oorspronkelijk identiek hetzelfde genetisch materiaal meekregen, die herschikking zich soms niet op een identieke wijze voltrekt zodat er tussen de beide tweelingindividuen verschillen bestaan op het vlak van de doorseining en de expressie van de informatie. Dat is waarschijnlijk de reden waarom bij homozygote tweelingen van wie één van de twee MS krijgt, de andere niet noodzakelijk ook wordt aangetast. De " concordantie " bedraagt hier immers slechts 50 %.

Het m-RNA verlaat de kern, dringt door in het cytoplasma en treedt in contact met het productieatelier ( de ribosomen ). Die ribosomen zijn wonderbaarlijke kleine tuigen die zich langs het filament van het m-RNA verplaatsen en per groepen van drie ( codonen ) de achtereenvolgende nucleotiden aflezen. Naar gelang van de afgelezen boodschap kiezen ze dan voor het ene of het andere aminozuur, en rijgen ze de ene achter de andere aan. In tegenstelling tot het DNA en het m-RNA, rollen de eiwitfilamenten zich tot kluwens en

vormen ze aldus moleculen die verschillende vormen vertonen. Die moleculen worden vervolgens overgebracht naar de organen waarvoor ze bestemd zijn, en ondergaan daar de met het oog op hun functies specifieke wijzigingen. Opdat een eiwit zijn biologische activiteit zou kunnen uitoefenen, is zijn configuratie in de ruimte van even groot belang als de aminozuren die het bevat.

De overbrenging van erfelijke kenmerken is dus gebaseerd op het bestaan van de genen ( die de over te brengen informatie bevatten ) en van de vele eiwitten die, afhankelijk van hun vorm en hun chemische samenstelling, de diverse bestanddelen van het lichaam opbouwen, aan elk van die bestanddelen een kenmerkende eigenschap meegeven, en instaan voor hun goede werking. Indien een gen of één enkel eiwit een anomalie vertoont, kan dat leiden tot een zogenaamde genetische ziekte.

### **De genetische ziekten**

Ongeveer één procent van de bevolking krijgt af te rekenen met een genetische ziekte. Er werden al meer dan drieduizend genetische ziekten geïnventariseerd, waaronder er ongeveer vijfhonderd zijn die het zenuwstelsel betreffen. Sommige van die ziekten, zoals myopathie of de ziekte van Huntington, zijn te wijten aan één enkel gen, één enkele "locus morbidus". Die monocausale loci morbidi zijn redelijk gemakkelijk te identificeren, en men kan moleculaire sondes bouwen die werken als echte " merkers " waarmee die ziekten kunnen worden opgespoord ( genetische raadpleging ). Tenslotte zijn dat ook de ziekten waarvoor het gemakkelijk zal zijn de anomalie te corrigeren met genetisch-therapeutische technieken waarvan sommige onlangs voor het eerst op de mens werden toegepast.

Jammer genoeg zijn de meeste genetische aandoeningen, en ook MS, te wijten aan anomalieën die verscheidene genen betreffen ( polygene anomalieën ). Die aandoeningen worden daarom complex-erfelijke aandoeningen genoemd, die bovendien vaak de samenloop van uitwendige factoren vereisen om tot expressie te komen ( multifactoriële verwekking ).

De anomalie van een gen is veelal het resultaat van een mutatie, d.i. een spontane wijziging in de sequentie van sommige basen ( nucleotiden ) van het gen. Dit resulteert in een wijziging van de kwaliteit of de kwantiteit van het eiwit waarvan het gen de aanmaak programmeert en dat instaat voor de goede werking van een bepaald biologisch mechanisme.

### **Mutaties**

Die mutaties leiden niet noodzakelijk tot "genetische ziekten", maar kunnen een beveiliging brengen tegen bepaalde toxische of infectieuze uitwendige factoren. Zo hebben sommige mutaties bij de bevolkingsgroepen van Noord-Europa in de genen die verantwoordelijk zijn voor het HLA-systeem, de personen die die mutatie vertoonden tegen de pest beschermd. Uiteraard dankten de overlevenden hun redding aan natuurlijke

selectie; bij hun nakomelingen komt die mutatie vaker voor dan bij andere bevolkingen in andere delen van de wereld. Dat verschijnsel noemt men associatie-onevenwicht (linkage disequilibrium). Een dergelijke selectie heeft zich in de loop der eeuwen voorgedaan onder de Nederlanders uit Suriname, die een mutatie vertonen die hen tegen tyfoïd beschermt.

Een oorspronkelijk gunstige mutatie kan eeuwen later aanleiding geven tot pathologische toestanden als de levensomstandigheden zich wijzigen. Zo konden onze voorouders, die moesten leven van jacht en landbouw, dank zij sommige mutaties een normale bloeddruk in stand houden en ervoor zorgen dat er steeds voldoende glucose en cholesterol in het bloed aanwezig bleef, ook in tijden van voedselschaarste. Wij behoren tot hun op die basis "geselecteerde" afstammelingen, en zijn dus geprogrammeerd om karig te leven. Door sommigen werd daarom de hypothese geopperd dat onze lichamen op onze huidige overdadige consumptie van suiker, vetstoffen en zout reageren door een hoog aantal gevallen van suikerziekte, hypercholesterolemie en hypertensie.

### **Lokalisatie van de genen**

Om een genetische anomalie die verantwoordelijk is voor een ziekte te lokaliseren, bestaat een eerste methode erin de chromosomen onder de microscoop te bekijken om te zien of er ergens een misvorming is.

Eerst moet men de chromosomen isoleren uit een cel, meestal een wit bloedlichaampje (leucocyt). Die leucocyten worden 3 dagen lang te kweken gezet. Dan voegt men bij het kweekmilieu een vergif (colchicine), waardoor het celdelingsproces geblokkeerd blijft op het ogenblik dat de 23 chromosomen goed zichtbaar zijn. Dan doet men de cellen "zwellen" om de chromosomen beter te kunnen individualiseren, waarna ze op een glasplaatje worden uitgespreid. De chromosomen ondergaan een kleuring en worden dan gefotografeerd. Op de film staan alle chromosomen afgelijnd, geordend volgens een internationale classificatie. Die voorstelling van de 22 paren gelijke chromosomen (autosomen) en van het geslachtschromosoom (gonosoom) noemt men een "karyotype".

Bij sommige ziekten is de chromosomische anomalie zo flagrant dat zij onder de microscoop zichtbaar is. De duidelijkste anomalie is de aanwezigheid van een supplementair chromosoom. Normaal gaan de chromosomen per twee, maar soms zijn er drie wegens het feit dat bij de celdeling één van die paren niet uit elkaar is gegaan. Die anomalie noemt men "trisomie". Zij kan zich voordoen op eender welk autosoom, en is meestal niet levensvatbaar. Het meest bekende geval van trisomie is die van het chromosoom 21 (trisomie 21) dat mongolisme veroorzaakt.

De myopathie van Duchenne, waarvan de oorzaak in het chromosoom X ligt, is gekenmerkt door een veel diskretere anomalie: de afwezigheid van een klein deeltje (strook) van het chromosoom aan het bovenste uiteinde.

Bij MS heeft onderzoek van de karyotypes van vele MS-patiënten al spoedig uitgewezen dat er geen chromosomiale afwijking te zien viel. Er moest dus worden gewerkt met veel complexere methodes : de technieken van de moleculaire genetica.

Dank zij de vooruitgang die recentelijk werd geboekt door de in de moleculaire genetica toegepaste technieken, zijn er thans veel meer mogelijkheden om de genen te lokaliseren die verantwoordelijk zijn voor bepaalde ziekten. Bij de zogenaamde methode van de "klassieke genetica" wordt het eiwit geïdentificeerd waaraan de ziekte te wijten is, en zoekt men in het genoom de streek van het DNA op waar de aanmaak van dat eiwit geprogrammeerd staat. Bij de "geïnverteerde genetica"-methode lokaliseert men het chromosoom dat een anomalie vertoont, identificeert men het gen en komt men door deductie tot identificatie van de aard van het betroffen eiwit.

Om het pathologisch chromosoom te vinden, worden cellen op een voedingsbodem te kweken gezet, worden ze in hun celdelingsproces geblokkeerd in een fase waarop de chromosomen duidelijk individualiseerbaar zijn, en krijgen ze vervolgens een biochemische " schok " te ondergaan die ze doet uiteenbarsten. De chromosomen worden opgevangen in een oplossing, en worden met een fluorescerende substantie derwijze gekleurd dat ze naar gelang van de nucleotide basen A-T of G-C een specifieke kleur krijgen. Door ze vervolgens door een fijn buisje te doen passeren, kan men ze met een laserstraal dank zij hun specifieke fluorescentie identificeren en van elkaar scheiden.

Het chromosoom, dat zoals gezegd een onderdeel is van de DNA-molecule die in haar geheel ons genoom vormt, wordt vervolgens in kleine fragmenten gesplitst. Die splitsing geschiedt met behulp van zogenaamde " restrictie-enzymen " die werken als biochemische scharen. Zij verbreken de samenhang van het DNA telkens als zij geconfronteerd worden met een welbepaalde sequentie. Alle afgesplitste fragmenten hebben een verschillende grootte. Tevens valt hier aan te stippen dat, in de loop van de evolutie, de streken die rond de genen gelegen zijn heel frequent mutaties ondergaan die slechts één van de chromosomenparen wijzigen. Het kan dus gebeuren dat de twee paren, die een ongelijk aantal sequenties vertonen, daardoor ook van ongelijke lengte zijn. Dit bijzonder verschijnsel draagt de naam van " polymorfisme van de lengte van de restrictiefragmenten " ( in het Engels : RFLP ). Dank zij die anomalieën kan men soms komen tot het detecteren van een coïncidentie tussen een monogenische ziekte, een ziekte dus die verband houdt met één enkele van de chromosomenparen indien zij geassocieerd is met een polymorfische site. Die site is dan het resultaat van mutaties die slechts korte sequenties betreffen die gemakkelijk herkenbaar zijn.

Al de fragmenten worden gelegd op een plaatje dat met een gel is overdekt en waarrond een elektrisch veld wordt opgewekt ( elektroforese ). Daardoor komen de fragmenten in beweging en ordenen zij zich volgens grootte. Als men ze vervolgens kleurt, krijgt men een beeld dat gekenmerkt is door een kolom van zwarte stroken met ertussen regelmatige tussenruimten. Elke strook migreert op haar eigen kenmerkende wijze, waardoor men ze



steeds op dezelfde plaats kan vinden en identificeren.

Om de strook of anders gezegd het chromosoomfragment te lokaliseren waar de genetische anomalie gesitueerd is, vergelijkt men de elektroforesen van een chromosoom dat afkomstig is van verschillende personen die drager zijn van de ziekte, met de elektroforesen van hetzelfde chromosoom dat werd onttrokken aan gezonde personen. Het is dan een strook die steeds op dezelfde plaats is aan te treffen bij alle dragers van de ziekte maar die nooit voorkomt op de elektroforesen van gezonde personen, die de chromosomische anomalie bevat. Daar die bewerking moet worden herhaald voor elk van de 23 chromosomen, kan men zich goed inbeelden dat de toepassing van dit principe dat nochtans simpel lijkt, in de praktijk een zeer tijdrovend en saai werk is.

Een andere methode is gebaseerd op de "genetische cartografie", die bestaat in een analyse van de afstanden tussen verschillende chromosoomstreken (loci) die drager zijn van een gen; die analyse geschiedt op basis van de "genetische afstand".

Zoals eerder werd uitgelegd is er bij het begin van het celdelingsproces toenadering en aankoppeling tussen de chromosomenparen, die vervolgens weer uit elkaar gaan. Op het ogenblik van die afsplitsing kan er zich tussen de twee chromosomen een uitwisseling van genetisch materiaal voordoen, een verschijnsel dat recombinatie of translocatie (in het Engels: crossing-over) wordt genoemd. Die recombinaties geschieden op basis van puur toeval, doch hoe meer hun streken (loci) op een chromosoom dicht bij elkaar liggen, hoe minder kans er bestaat dat het tot een dergelijke uitwisseling zou komen. De afstand tussen twee loci is dus recht evenredig met de recombinatiefrequentie.

De genetische afstanden worden bepaald met een op de computer geprogrammeerde statistische berekening. Hiermee wordt uitgetest of in een bepaalde familie de ziekte en een specifieke marker al dan niet op een onafhankelijke wijze worden overgedragen; m.a.w. : er wordt onderzocht of er een verband bestaat tussen de ziekte en een welbepaalde recombinatiefraction (Lod score). De doeltreffendheid van die techniek hangt af van de genetische kenmerken van de ziekte en van de mogelijkheid te kunnen beschikken over families die een groot aantal dragers van het gen tellen. De myopathie van Duchenne, waarvan men al wist dat het schuldige gen zich op het X-chromosoom bevindt, was de eerste met die techniek bestudeerde neuro-musculaire aandoening.

De recente technieken van de moleculaire genetica maken het mogelijk de verantwoordelijke locus met een nog grotere precisie in het DNA te lokaliseren. Zoals men weet kan men met de restrictie-enzymen niet enkel het gehele genoom in verschillende fragmenten opsplitsen, maar ook één enkel chromosoom of zelfs een deel van een chromosoom. Met al die fragmenten heeft men een "genetische bibliotheek" gevormd, die bestaat uit een reeks specifieke DNA-sequenties die genetische informatie bevatten. Aldus geïsoleerde segmenten worden ingebracht in een bacterie, waar ze zich vermenigvuldigen, en voor later gebruik worden bewaard.

Een genetische bibliotheek kan ook worden aangelegd uit " complementair DNA ", d.w.z. uit boodschapper-RNA ( m-RNA ) onttrokken uit weefsel waarin het gezochte gen tot uitdrukking komt. Zoals men weet reproduceert het m-RNA heel getrouw de DNA-sequenties die noodzakelijk zijn voor de synthese van de eiwitten. Die methode, die zich eenvoudig laat uiteenzetten, is evenwel technisch moeilijk uitvoerbaar en vergt veel tijd.

Moleculaire sondes zijn DNA-fragmenten die de vorm hebben van gewone sprietjes die lukraak worden uitgekozen in een genetische bibliotheek. Die sondes zijn " gemerkt " met een radio-actief product waarmee ze op een röntgenfoto kunnen worden geïdentificeerd. Zij worden in contact gebracht met een chromosoomfragment waarvan men de sequenties wil determineren. Indien de sequenties waaruit ze zijn samengesteld overeenstemmen met die van een bepaalde streek van een restrictiefragment van de chromosoom, " erkennen " ze dat fragment en hechten ze zich eraan vast, waardoor het met autoradiografie mogelijk wordt te zien op welke strook die bepaalde sequentie zich bevindt. Die techniek, die men " hybridisatie " noemt, is zeer omstandig want het is alsof men uit honderden sleutels die sleutel moet uitzoeken die op een slot past. Er valt hier aan te stippen dat die techniek kan worden toegepast op microscopische doorsneden van menselijk weefsel, om met grote nauwkeurigheid het m-RNA te lokaliseren dat verantwoordelijk is voor de synthese van het eiwit dat men wil onderzoeken.

Als men weet welk eiwit verantwoordelijk is voor de pathologie ( bv. dystrofie bij de myopathie van Duchenne ), werken de sondes van complementair DNA die werden klaargemaakt uit m-RNA dat codeert voor dat eiwit, heel precies en maken ze het mogelijk het gen zelf te lokaliseren, in de plaats van een daarrond gelegen restrictiefragment. Die sondes worden reeds aangewend bij de prenatale diagnosestelling voor sommige genetische aandoeningen.

Die technieken worden nog vergemakkelijkt door het gebruik van moleculaire " microsondes ", die bestaan uit een sequentie van slechts enkele basen ( gemiddeld 20 ), wat volstaat om een DNA-fragment te lokaliseren. Op deze manier gaat men ondermeer in de gerechtelijke geneeskunde tewerk voor het in kaart brengen van de minisatellieten van het DNA van een verdachte om de gevonden gegevens vervolgens te vergelijken met die van weefsel- of bloedfragmenten waarvan men vermoedt dat ze van de verdachte afkomstig zijn. Minisatellieten zijn immers zeer korte repetitieve sequenties die eigen zijn aan elk individu en die gelijktijdig over de gehele lengte van het DNA op één enkele fotografische opname kunnen worden gevisualiseerd.

De kettingreactie door polymerase ( PCR in het Engels ) is een techniek waarmee men in het laboratorium het DNA zeer snel in grote hoeveelheden kan reproduceren. Het betreft hier misschien wel de grootste vooruitgang die sedert twintig jaar door de biologische techniek werd geboekt; de uitvinder ervan ontving hiervoor trouwens de NOBEL-prijs. Het principe is eenvoudig, maar werd pas toepasbaar nadat een polymerase werd ontwikkeld die bestand is tegen warmte, en toestellen werden gebouwd waarmee het mogelijk werd volgens een cyclisch verloop DNA op te warmen en vervolgens te

reproduceren. Zoals men weet komt verwarmd DNA immers spontaan tot splitsing en worden aldus, door halvering van de laddersporten, twee strengen gevormd; maar wij weten ook dat als men die twee strengen dan opnieuw afkoelt, zij zich opnieuw verenigen.

Het principe bestaat er dus in dat men aan het DNA polymerase toevoegt die bestand is tegen warmte, en dat men het geheel dan verwarmt. Juist voordat de kooktemperatuur wordt bereikt, splitsen de strengen van elke DNA-molecule zich. Vervolgens doet de polymerase haar werk en maakt ze dat er twee nieuwe strengen kunnen ontstaan, die strikt dezelfde zijn als de oorspronkelijke strengen. Op de kweekbodem zijn op dat ogenblik vier strengen aanwezig, die zich bij afkoeling opnieuw zullen versmelten om dan twee DNA-moleculen te vormen. Het toestel verwarmt de kweekbodem dan opnieuw tot de kooktemperatuur bijna is bereikt, waarna er dan weer een afkoelingsfase komt. Bij elk van die cyclussen verdubbelt het aantal DNA-moleculen, en wordt het DNA dus achtereenvolgens vermenigvuldigd met 2, 4, 8, 16, enz. In de praktijk gaat het om een complexe techniek, maar in een goed getraind biologisch laboratorium kan men ze op enkele weken tijd aanleren. Die techniek heeft dus een groot succes gekend, en wordt reeds courant in de geneeskunde gebruikt om zeer kleine hoeveelheden antigenen te detecteren en een infectie door micro-organismen te kunnen diagnostiseren ook al is er nog geen enkel zichtbaar klinisch verschijnsel. Ook kan men met die techniek het DNA analyseren op basis van één enkele cel (een zaadcel bij voorbeeld) of van een stukje hoofdhaar. Ook bij de genetische consultancy bewijst ze grote diensten, doordat men met die techniek snel nieuwe of reeds gekende mutaties kan aanwijzen.

Al die technieken worden thans toegepast om de genen te lokaliseren die verantwoordelijk zijn voor de synthese van de abnormale eiwitten, die aan de basis liggen van de fysiopathologie van sommige ziekten. Bij MS worden die technieken aangewend in de hoop de genen te kunnen aanwijzen die verantwoordelijk zijn voor de immunitaire anomalieën die men kan observeren in sommige cellulaire receptoren of chemische mediators. Jammer genoeg zijn deze technieken niet onfeilbaar, en kunnen technische problemen leiden tot verkeerde resultaten. Dat verklaart waarom op dit gebied tot dusver door diverse laboratoria gedane observaties vaak niet overeenstemmen.

### **Een beloftevolle ontwikkeling : de inplanting van genen**

Het feit te kunnen weten welk gen of welke genen verantwoordelijk zijn voor een bepaalde pathologie, heeft de hoop doen ontstaan ze ooit te kunnen corrigeren door toepassing van technieken uit de moleculaire genetica, en met name door de inplanting van de genen. Wat MS betreft hebben wij niet kunnen identificeren welk gen rechtstreeks verantwoordelijk is voor het ontstaan van de ziekte, en het is zelfs weinig waarschijnlijk dat de ziekte-oorzaak bij een welbepaald gen zou liggen. Voor andere ziekten daarentegen kan men redelijkerwijze in het vooruitzicht stellen dat tegen het begin van de XXI<sup>ste</sup> eeuw die genetische therapie die - laten wij dit niet vergeten - pas nu begint toegepast te worden op de mens, sommige anomalieën zal kunnen corrigeren, en bv. immunitaire anomalieën zal kunnen verhelpen.

De techniek van de genoverplanting verkeert nog in een experimenteel stadium en werd vooral bestudeerd op ratten en muizen. Vervolgens werd ze uitgetest op primaten, alvorens op de mens te worden toegepast.

Bij de methoden die men thans aan het uittesten is, gebruikt men als overbrengingsmiddel bepaalde mutanten van een virus waarin men een gen heeft ingebracht. Die virussen infecteren dan de doelcellen (transfectie) door het gen in die cellen in te brengen. Men kan eveneens tewerkgaan door het DNA van het gen in te sluiten in een speciale structuur (liposoom) die de eigenschap heeft binnen te dringen door de celmembranen heen. En tenslotte kan het DNA dat opgesloten zit in versnelde microscopische partikels, mechanisch in een weefsel worden geïnjecteerd met behulp van een "genkanon".

Op technisch vlak lijkt de interessantste methode de "homologe recombinatie", waarmee men in een cel normale sequenties kan inbrengen die dan de plaats gaan innemen van de abnormale sequenties. Ten opzichte van de transfectie of de injectie biedt deze methode het voordeel dat het pathologisch gen op zijn natuurlijke lokalisatie wordt vervangen door een normale kopie van exogene oorsprong.

Eveneens kan men overwegen om in een orgaan cellen in te planten waarvan de genen werden gecorrigeerd binnen een weefselkweekbodem (transgenische cellen). In het geval van MS zou die techniek bijvoorbeeld aangewend kunnen worden om de genetische anomalieën te corrigeren die verantwoordelijk zijn voor de slechte werking van sommige lymfocyten, door transgenische cellen te injecteren in het beenmerg of intraveneus. Er blijven evenwel nog vele moeilijke problemen op te lossen, met name in verband met de tolerantie voor die "inplantingen" en in verband met hun doeltreffendheidsduur.

En tenslotte is er nog een zeer recente techniek, namelijk die van de "zelfmoordgenen". Die genen produceren eiwitten die de cel gevoelig maken voor een welbepaald toxisch agens of die rechtstreeks coderen voor toxische substanties die de cel vernietigen. Die methode zou kunnen worden gebruikt voor het elimineren van een lymfocytensvariëteit die wordt beschouwd als verantwoordelijk voor de voortschrijding van MS.

Wanneer er voor een ziekte geen equivalent bestaat bij dieren en die ziekte het gevolg is van een genetische anomalie, maakt de inplanting van het gen bij een dier het soms mogelijk de ziekte op te wekken en zo over een waardevol experimenteel diermodel te kunnen beschikken. Bij de amyotrofische laterale sclerose, die in de Franstalige landen de ziekte van Charcot wordt genoemd, heeft men bijvoorbeeld onlangs ontdekt dat de familiale vorm geassocieerd is met een anomalie van het gen dat moet instaan voor de aanmaak van een eiwit dat de bewegingszenuwcellen van het merg beschermt tegen bepaalde toxische stoffen. Door dat gen te injecteren bij muizen (transgenisch dier), kreeg men dieren die een neurologische ziekte vertoonden die leek op de ziekte van Charcot.

In het geval van MS bestaat er een transgenische muis die de nodige voorwaarden in zich heeft om de ziekte tot uitdrukking te doen komen, namelijk dat een uitwendige factor een proces op gang zou brengen waardoor het CZS wordt aangetast door een genetisch verkeerd geprogrammeerd immuunsysteem. Dat model, dat nochtans geen exacte weerspiegeling vormt van MS bij de mens, zal ons ongetwijfeld helpen om een beter inzicht te krijgen in de omstandigheden waarin MS tot uitdrukking komt, en misschien ook in de manier om dat te beletten.

Tegenwoordig heeft - althans op het gebied van MS - de gentherapie thans nog meer weg van laboratoriumexperimentatie dan van een klinische aanwending ervan, en het lijkt nog vele jaren te zullen duren voor we voor klinische toepassingen op de gentherapie zullen kunnen rekenen. Bovendien zal de aanwending van die gentherapie een probleem stellen, want ook al ontdekken wij het gen dat schuldig is voor een aanleg voor MS, ook al wordt het ons mogelijk dat gen te corrigeren en dus sommige kinderen die later ziek zouden kunnen worden te beschermen, ook dan nog blijven wij met het feit dat die kinderen slechts één kans op twee hebben dat ze later de ziekte zouden krijgen. Dat risico ligt niet hoog genoeg om op een verantwoorde basis te beslissen tot het toedienen van een behandeling die toch agressief mag worden genoemd. Misschien zullen wij dat dilemma ten dele kunnen oplossen door een preciezere identificatie van kinderen met een hoge risicograad, door bijvoorbeeld biochemische anomalieën te kunnen aanwijzen die een teken zijn van het feit dat er reeds auto-immuunprocessen latent aanwezig zijn. Zo weten wij bijvoorbeeld dat de aanwezigheid van bepaalde eiwitten in het cerebrospinaal vocht of van zones met demyelinisatie-verschijnselen die zich weliswaar nog niet klinisch veruiterlijken maar die met KST reeds zichtbaar zijn, vele jaren vooraf de voortekenen vormen van het klinisch uitbreken van de ziekte.

## DE IMMUNITEIT

Aanleg voor MS berust grotendeels op een verkeerde genetische programmatie van sommige immuunmechanismen. Om te trachten de evolutie van de ziekte af te remmen, maken wij dus gebruik van technieken of stoffen waarmee die mechanismen kunnen worden beïnvloed. Om de op dat gebied verrichte onderzoeken beter te kunnen begrijpen, is het wel nuttig eerst enkele begrippen in verband met immuniteit te belichten.

### Wat verstaat men onder immuniteit ?

Immuniteit is het resultaat van de werking van een heel systeem van afweermechanismen die moeten beletten dat lichaamsvreemde stoffen in ons lichaam zouden binnendringen of die, als dat toch gebeurt, die lichaamsvreemde stoffen onschadelijk moeten maken met behulp van cellen en/of chemische substanties (mediatoren).

Uit ervaring kennen wij allen wel de immuunreactie die zich voordoet als wij bijvoorbeeld gestoken worden door een insect. Dan zien wij hoe snel ons lichaam reageert tegen de lokale indringing van lichaamsvreemde eiwitten. Bij die reactie worden op die plaats bepaalde witte bloedcellen gemobiliseerd die, bij het neutraliseren van die eiwitten, alle tekenen zullen opwekken die zich voordoen bij een plaatselijke inflammatie. Zoals dat aan alle studenten in de geneeskunde wordt onderwezen, is een inflammatie gekenmerkt door de klassieke triade : pijn, roodheid, warmte. Maar de immuniteit beschermt ons ook op nog vele andere wijzen.

Een eerste redelijk eenvoudige (niet specifieke) beschermingswijze bestaat uit de barrières die ons lichaam van de buitenwereld afsluiten. Onze huid biedt ons een mechanische beveiliging dank zij zijn hoornlaag, de maag zorgt voor chemische bescherming door middel van het maagzuur, neusslijm bevat een bacteriëndodend enzym, enz. En als, ondanks alles, een vreemd agens toch in ons lichaam binnendringt, wordt het geabsorbeerd en vernietigd door witte bloedcellen, de zogenaamde fagocyten (fagein = eten; cytos = cel).

Specifieke immuniteit, de enige waar het bij MS om te doen is, werkt op een veel ingewikkelder wijze : eerst wordt de indringer geïdentificeerd, dan wordt hij onschadelijk gemaakt door cellen of chemische stoffen die specifiek tegen hem zijn gericht, de identiteit van de geneutraliseerde indringer wordt in het geheugen opgeslagen en, als er later ooit eenzelfde indringer opduikt, wordt hij zo snel en zo efficiënt geneutraliseerd dat de rest van ons lichaam er zich geen rekenschap van geeft : het is "geïmmuniseerd".

Het specifiek immuunsysteem is in staat het onderscheid te maken tussen hetgeen tot ons lichaam behoort (tussen het lichaamseigene en het lichaamsvreemde). Dat is te danken aan speciale moleculen die zich op de celmembranen bevinden. Hun aanwezigheid aan de oppervlakte van witte bloedlichaampjes (leucocyten) werd voor het eerst aangetoond door

een Franse onderzoeker die ze "complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)" heeft genoemd, ook gekend onder de naam van "human leucocyte antigen" of HLA-systeem. Hij koos die naam van CMH, omdat die markers vooral worden gebruikt om te bepalen of er compatibiliteit is tussen twee individuen met het oog op een orgaantransplantatie (histos = weefsel). Maar het is de Engelse term HLA die in wetenschappelijke teksten van overal ter wereld overwegend wordt gebruikt.

Die moleculen die onderscheid kunnen maken tussen vreemd en eigen zijn eiwitten en, zoals bij alle eiwitten, zijn het genen die de opbouw ervan programmeren. Die genen werden geïdentificeerd; zij zijn gelokaliseerd op het zesde chromosoom, waar 4 onafscheidelijke genen zorgen voor de sturing van de aanmaak van 4 grote klassen van moleculen, namelijk A,C,B, (klasse I) en D (klasse II), die op hun beurt zijn onderverdeeld in vele subklassen. Die 4 genen worden alle vier samen van ouder op kind overgedragen, en daar bij de mens de chromosomen paarsgewijze samengaan, omvat de CMH-groep 8 genen. Men heeft berekend dat het aantal mogelijke combinaties tussen de klassen en de subklassen van 8 genen verscheidene miljarden bedraagt. De CMH-groep vormt dus een cellulair identificatiekenmerk, eigen aan elk individu, en wordt thans meer en meer aangewend voor vaderschapstests of voor de identificatie van personen die een misdrijf hebben gepleegd.

Bij het detecteren van de aanwezigheid van een lichaamsvreemde (antigene) stof, doet het specifiek immuunsysteem verschillende cellen in werking treden die behoren tot de witte bloedlichaampjes en die lymfocyten worden genoemd; drie variëteiten van die lymfocyten zijn van bijzonder belang. De T-lymfocyten komen tot rijping in de thymus, een kleine klier die achter het borstbeen is gelegen, en die bij dieren eetbaar is (zwezerik). Hun levensduur bedraagt verscheidene jaren. De B-lymfocyten worden aangemaakt in het beenmerg; hun levensduur bedraagt slechts enkele weken tot enkele maanden. Tenslotte zijn er de macrofagen die zoals hun naam laat vermoeden een grote omvang hebben en die vaak meespelen als er zich ergens een immuunreactie voordoet. Lymfocyten en macrofagen secreteren een groot aantal chemische mediators, de zogenoemde lymfokines. Het zijn de B-lymfocyten die aanwezig zijn in de milt, het beenmerg en de lymfeganglia die instaan voor de aanmaak van "antistoffen".

Antistoffen zijn eiwitten (die dus uiteraard genetisch geprogrammeerd zijn) die behoren tot de groep van globulines, en meer specifiek tot de immunoglobulines, de zogenoemde "gamma"-globulines (IgG). Het zijn complexe eiwitten die uit verscheidene fracties bestaan, gebundeld tot "zware" en "lichte" ketens. De specifieke eigenschap van antistoffen is dat zij antigenen herkennen en er zich aan vasthechten om aldus een "immuuncomplex" te vormen. Een antilichaam herkent een antigen aan één enkel bestanddeel, namelijk de "epitop" of de "antigene determinant".

De productie van antistoffen geschiedt volgens het normaal proces voor de aanmaak van eiwitten, met dien verstande dat de codering voor synthese van de lichte keten geïncorporeerd zit in 3 genen die gesitueerd zijn op het chromosoom 2, en dat de codering

voor de synthese van de zware keten geïncorporeerd zit in 4 genen die gesitueerd zijn op het chromosoom 14. Die genen zijn in feite genenpools; elk van die pools is determinerend voor de synthese van verscheidene streken van de immunoglobuline, aangeduid met de letters V (variabel), C (constant), J (junctioneel) en D (diversiteit). Elke streek is dus geprogrammeerd door een groot aantal genen (tot 150 voor de streek V van de lichte ketens), zodat de mogelijke combinaties tussen ketens en streken in theorie kunnen zorgen voor de synthese van 18 miljoen verschillende antistoffen. Er valt te noteren dat de moleculaire structuur van de antistoffen erg lijkt op die van de membraanreceptor van de T-lymfocyten (in het Engels : TCR) die eveneens een rol speelt in de herkenning van antigenen.

De erkenning van een antigen nadat het in het lichaam is binnengedrongen, geschiedt eenvoudig door contact ter hoogte van de B-lymfocyten die op hun oppervlakte immunoglobulines (antistoffen) vertonen die specifiek zijn voor het betrokken antigen.

De T-lymfocyten daarentegen zijn veeleisender en herkennen het antigen enkel als het wordt "gepresenteerd" door een "antigen presenterende cel" (in het Engels : antigen presenting cell, APC), die ofwel een B-lymfocyt is, ofwel en frequenter een macrofaag (monocyt). Het eerste werk van die cel is het antigen te incorporeren en het te fragmenteren. Sommige van die fragmenten worden dan naar de oppervlakte gevoerd en aan de T-lymfocyten gepresenteerd.

Die presentatie geschiedt, vergelijkbaar met een puzzelspel, dank zij de perfecte ineenpassing van drie moleculaire structuren : de CMH-structuur (zoals die voorkomt op het membraan van de macrofaag), het antigen, en een complexe receptor (TCR) die aanwezig is op de wand van de lymfocyt. Zoals men weet, heeft de TCR een moleculaire structuur die lijkt op die van de immunoglobulines, met V-, C-, J- en D-segmenten die verspreid liggen op  $\alpha$ - $\beta$ - en  $\Gamma$ - $\delta$ -ketens. De codering voor de eiwitten waaruit ze zijn samengesteld, bevindt zich in genen die gesitueerd zijn op separaat gelegen chromosomen, meestal die chromosomen die medebetrokken zijn in de synthese van immunoglobulines. Verder omvat de TCR een belangrijke structuur die men CDR3 noemt (3<sup>rd</sup> complementary-determining region) en die als taak blijkt te hebben een signaal door te sturen naar de lymfocyt kern van zodra een antigen wordt geïdentificeerd.

Die drie structuren vormen samen wat men doorgaans het "trimoleculair complex" noemt. Die drie stukken moeten perfect in elkaar passen opdat er een immuunreactie tot stand zou kunnen komen. Bovendien zijn er ook chemische mediators, intercellulaire aanhechtingsmoleculen genoemd, waarvan de rol erin bestaat te zorgen voor consolidatie van die binding tussen de presenterende cel en de lymfocyten. Het doel van die complexiteit is te vermijden dat er zich een ongewenste immuunreactie zou voordoen.

Na herkenning van het antigen door de T-lymfocyt, secreteert deze laatste chemische mediators die twee subpopulaties zullen stimuleren : de T-helpercellen, die de



aaneenschakeling van immuunreacties tot stand brengt, en de T-suppressorcellen, die ervoor moeten zorgen dat die reacties in goede banen worden gehouden en dat ze ophouden van zodra het doel is bereikt. De immuniteit wordt dus gestuurd door deze twee soorten lymfocyten, waartussen er in normale omstandigheid evenwicht heerst. Een te sterke werking van één van die beide cellen kan aanleiding geven tot hyperimmunititeit, en een te zwakke werking tot een immunodeficiëntie van het afweersysteem.

De helpercellen scheiden chemische mediators (lymfokines) af, die leiden tot een proliferatie van een groot aantal genetisch identieke cellen die beschikken over de receptor die overeenstemt met een specifiek antigeen, en die een zogenaamde "kloon" vormen.

Op die proliferatiefase volgt dan een differentiatiefase tijdens welke de B-lymfocyten zich omvormen tot cellen (plasmocyten) die in staat zijn grote hoeveelheden antistoffen af te scheiden. Ook de T-lymfocyten wijzigen zich tot diverse andere cellen, elk met hun specifieke eigenschappen.

Tijdens die differentiatiefase wordt de immunitaire respons gememoriseerd in speciaal daartoe voorziene T-lymfocyten ("memory cells"), die over een zeer lange levensduur beschikken. Het is dank zij deze cellen dat een vreemde substantie die voor een tweede keer het lichaam binnendringt, onmiddellijk "herkend" zal worden, ook vele jaren later. Men denkt dat deze cellen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van MS.

### **De auto-immuunziekten**

Bij sommige personen richten de afweermechanismen van het immuunsysteem zich tegen sommige blijkbaar normale stoffen die deel uitmaken van ons lichaam. Het eigen lichaamsweefsel wordt dus aangevallen en vernietigd.

Verskillende organen kunnen worden getroffen door een auto-immuunziekte; de frequentste zijn : reumatoïde artritis (die de synovia van de gewrichten aantast), MS (die in het centraal zenuwstelsel de myelineschede van de zenuwen aantast), en myasthenie (die de acetylcholine, de receptor van de chemische mediator van de neuro-musculaire transmissie, aantast).

De auto-immuunziekten hebben sommige kenmerken gemeen : hun incidentie verhoogt met de leeftijd, en sommige families vertonen een bijzondere aanleg. Deze ziekten komen bij voorkeur voor in associatie met sommige groepen van het MHC : HLA-DR2 voor MS, HLA-DR3-DR4 voor juveniele diabetes, HLA-DR4 voor reumatoïde artritis. Tenslotte noteert men vaak een vermindering van het aantal en/of de werking van de suppressorcellen, wat een toestand van hyperimmunititeit tot gevolg heeft.

De immuniteit is genetisch geprogrammeerd; toch is de overdracht van de anomalieën waaraan de auto-immuunziekten te wijten zijn redelijk zeldzaam. Zo is er bij twee

homozygote tweelingen (die dus elk over precies hetzelfde genetisch erfgoed beschikken), die drager zijn van de genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een auto-immunitaire aandoening, hoogstens één kans op twee dat ze allebei de ziekte zullen krijgen. Epidemiologisch uitgedrukt bedraagt de concordantie tussen hen twee minder dan 50 %.

De reden hiervoor ligt bij verscheidene factoren. De genen met de codering voor het MHC van de immunoglobulines en de TCR's van de lymfocyten zijn afkomstig van verschillende genen, en om het m-RNA te vormen gebeurt hun versmelting op - weer eens ! - louter toevallige basis. Bovendien ondergaan de genen van de immunoglobulines mutaties in de loop van hun leven. En tenslotte mogen we ook niet vergeten dat op het ogenblik van de overgang van RNA naar m-RNA, de herschikking van de fragmenten op een verschillende wijze kan tot stand komen bij homozygote tweelingen. Wegens al die redenen kunnen twee personen, ook al is hun genetisch erfgoed oorspronkelijk identiek hetzelfde, over een verschillend immuunsysteem beschikken en vertonen ze dus niet dezelfde aanleg voor auto-immuunziekten.

Wij hebben nog geen duidelijk inzicht in de werking van de mechanismen die bij auto-immuunziekten een rol spelen, zeker niet nu zelfs bij gezonde personen het bestaan werd aangetoond van antistoffen die zich tegen de lichaamseigen moleculen richten. Het ziet er dus naar uit dat een zekere mate van auto-immuniteit de normale gang van zaken zou zijn, en dat die antistoffen er zijn om de afbraakstoffen uit het lichaam te elimineren, maar dat dit immuunsysteem wegens ons nog onbekende redenen ontsnapt aan zijn eigen controle en ergens eigen weefsel gaat aantasten.

Bij het sturen van de immuniteit zijn er waarschijnlijk diverse mechanismen die meespelen. De T-lymfocyten krijgen een scholing in de thymus en leren er een onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemd. T-lymfocyten die niet slagen in hun examen en die een sterke affiniteit vertonen voor de auto-antigenen worden ofwel vernietigd (deletie), ofwel worden ze "anergisch" gemaakt. Ofwel resulteert die anergie uit de afwezigheid van één of verscheidene chemische mediators die nodig zijn voor de versmelting van de T-lymfocyt met het MHC dat aanwezig is op de cel die het antigen vertoont; ofwel resulteert ze daarentegen uit de aanwezigheid van mediators die een beletsel vormen voor die versmelting. De deficiëntie van één van deze mechanismen zou leiden tot een hogere aanleg voor auto-immuunziekten.

Zoals we weten worden onze lichaamscellen regelmatig vernieuwd. Om te zorgen dat alles in evenwicht blijft, moeten de vervangen cellen afsterven en verdwijnen. Die fysiologische dood, die genetisch geprogrammeerd is, is ons al sedert tientallen jaren bekend. In 1972 hebben Engelse onderzoekers er een speciale studie over gemaakt. Zij noemden het verschijnsel "apoptosis" (bladval). Het gaat hier dus om een natuurlijk afsterven, in tegenstelling tot een accidentele celdood, "necrosis" genoemd. Bij auto-immuunziekten kunnen mutaties in het DNA T-lymfocyten doen ontstaan die tegen

sommige lichaamsweefsels in het geweer komen. In normale omstandigheden is het zo dat deze lymfocyten die auto-antigenen herkennen, sterven door apoptosis. Maar als dit mechanisme niet werkt zoals het hoort, worden er niet genoeg van die cellen geëlimineerd, wat leidt tot een verhoogde aanleg voor auto-immunziekten.

Er zijn ook nog andere hypothesen. Het zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat er een auto-immunreactie tot stand komt ingeval gesensibiliseerde - maar tot dan toe inoffensieve - cellen "geactiveerd" worden door een exogene antistof met een moleculaire structuur die deels dezelfde is als die van een lichaamseigen stof (moleculair mimetisme). Dat lijkt bijvoorbeeld het geval te zijn bij sommige virussen waarvan de moleculen van het omhulsel gelijkenissen vertonen met myeline. Er kan zich ook auto-immuniteit voordoen wanneer de exogene antistof afkomstig is van een micro-organisme dat de synthese veroorzaakt van grote hoeveelheden eiwit, van "superantigenen" of van "adhesieve" eiwitten die maken dat de beveiligingsmechanismen niet meer werken zoals het hoort, waardoor de T-lymfocyt zich kan verbinden met de cel die de antistof vertoont. Een ander mechanisme tenslotte zou erin bestaan dat er zich een wijziging zou voordoen in tot dan toe goed verdragen moleculen, waarna deze moleculen wegens hun gewijzigde structuur dan herkend zouden worden als lichaamsvreemd, met alle gevolgen van dien.

De hersenen zijn op immunitair gebied een bevoorrechte plaats, want ze zijn tegen alles wat in het bloed circuleert, geïsoleerd en beschermd door een barrière die zich in de hersenvaten bevindt. In normale omstandigheden komen de biochemische bouwstoffen van het hersenweefsel dus niet in contact met het immuunsysteem. Maar ten gevolge van een letsel dat gepaard gaat met een verbreking van die barrière kan het gebeuren dat moleculen zenuwweefsel kunnen ontsnappen in het bloed en in contact komen met de lymfocyten. Sommige van die lymfocyten zijn gesensibiliseerd voor die moleculen die hun vreemd zijn, maar die nochtans niet direct aanleiding geven tot een immunreactie in het CZS omdat zij niet in staat zijn erin binnen te dringen. Maar later kunnen ze, in omstandigheden die nog niet helemaal duidelijk zijn, "geactiveerd" worden, binnendringen in het hersenweefsel en pathogeen worden.

De behandeling van auto-immunziekten is een moeilijke zaak. Zolang de auto-antigenen en de gesensibiliseerde lymfocyten immers aanwezig blijven, blijft ook de reactie zichzelf in stand houden. Een radicale behandeling zou er dus moeten in bestaan die twee factoren gelijktijdig uit te roeien, wat tot dusver onmogelijk blijft. Thans beschikken wij dus enkel over middelen die ofwel op de ene, ofwel op de andere factor inwerken. En van zodra de toediening van die middelen wordt stopgezet, komt het auto-immunitaire proces weer op gang. Dat impliceert dat de huidige behandelingen van de auto-immunziekten, en dus ook van de MS, lange tijd in beslag nemen, ja zelfs van chronische aard zijn.

## DE GENETISCHE GRONDSLAGEN VAN DE MS

Er zijn twee mogelijke hypothesen : ofwel houdt MS verband met één enkele genetische anomalie die rechtstreeks verantwoordelijk is voor de ziekte (en bestaat er in dat geval dus een MS-gen); ofwel zijn het verscheidene genetisch geprogrammeerde mechanismen die de ziekte veroorzaken.

### Bestaat er een MS-gen ?

Als er een gen bestaat dat op zichzelf verantwoordelijk is voor de ziekte, dan zou de overdracht van dat gen moeten gebeuren volgens de welgekende wetten van Mendel. De Mendeliaanse overdracht geschiedt op basis van de aanwezigheid van een abnormale structuur of van het bestaan van één enkel pathologisch gen (mutatie) op een chromosoom. Men weet dat er bij de twee geslachten 22 paar homologe chromosomen (autosomen) bestaan. Het 23<sup>ste</sup> paar (het geslachtschromosoom) is verschillend : X-X bij een vrouw en X-Y bij een man.

De overdracht wordt "autosomaal" genoemd als ze geschiedt door één van de 22 homologe chromosomen, en "geslachtsgebonden" als zij geassocieerd is met het chromosoom X of Y. In de beide gevallen kan men spreken van dominante overdracht als het pathologisch gen tot uitdrukking komt ondanks het bestaan van een normaal gen op het andere (homologe) chromosoom, en van recessieve overdracht als het pathologisch gen blijft schuilen achter zijn normaal homologe. Een recessief kenmerk kan enkel tot uitdrukking komen (fenotype) bij een persoon die drager is van dat kenmerk op de beide chromosomen (homozygoot).

Wat MS betreft heeft genetisch onderzoek op families uitgewezen dat een eenvoudige Mendeliaanse overdracht uitgesloten is, zowel wat de autosomale als wat de geslachtsgebonden overdracht betreft. Al is men thans nog lang niet toe aan een volledige decryptering van het menselijk genoom, toch gaat men er vandaag reeds van uit dat het uitbreken van MS geen verband houdt met het bestaan van een welbepaald pathologisch gen, zoals dat wel het geval is bij de ziekte van Duchenne (myopathie) of bij mucoviscidose. Hoogstens zou men de hypothese kunnen vooropstellen van twee associërende genen die tot uitdrukking komen bij individuen die voor een recessief kenmerk homozygoot zijn, en die eveneens drager zijn van een X-gebonden dominant kenmerk. En dan zou het bovendien nog zo moeten zijn dat dit kenmerk slechts zeer zelden klinisch tot uiting komt (lage penetrantie). Het ziet er dus naar uit dat wij de hoop mogen laten varen ooit "het MS-gen" te vinden, en dat wij eerder op zoek moeten gaan naar verschillende genen die in associatieverband bepalend zijn voor de werking van sommige biologische (en met name immunitaire) mechanismen, waarvan de convergentie maakt dat een bepaald individu een meer of minder uitgesproken aanleg vertoont tot het krijgen van MS. Daarom zeggen wij dat MS behoort tot de groep van de "ziekten met complexe erfelijkheid".

## **Genetische programmatie van de immunitaire anomalieën**

Hier zouden vier eiwitstructuren betrokken kunnen zijn : het "major histocompatibility complex"; de receptor van de T-lymfocyten; de immunoglobulines (d.w.z. de antilichamen); en het myeline-basisch proteïne MBP (potentieel antigeen).

### **Het "major histocompatibility complex" (MHC), of "human leucocyte antigen" (HLA)**

Voor een keuze uit die mechanismen, is het MHC ongetwijfeld een ernstige kandidaat, want het is het MHC dat maakt dat het immuunsysteem het onderscheid kan maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen. Verder weten wij ook dat de synthese van de vele eiwitten waaruit het bestaat, geprogrammeerd wordt door een geheel van 4 genen die gelegen zijn op het chromosoom 6, en waarvan de combinaties tussen de talloze subgroepen iemand kunnen identificeren op basis van een analyse van zijn lichaamswefseltypering.

Al meer dan 20 jaar tracht men dus aan te tonen dat er een correlatie bestaat tussen MS en bepaalde HLA-groepen. De eerste observaties wezen op een meer frequente associatie met de HLA-groepen A3, B7, DR2 en DW2. Recente studies met aanwending van meer precieze technieken uit de moleculaire biologie hebben het mogelijk gemaakt die associatie te beperken tot de groepen DR2 en DQ6.

Thans gaat men ervan uit dat sommige genen van deze twee groepen bepalend zijn voor de aanleg voor het krijgen van MS, maar men heeft tot dusver niet kunnen bepalen welke genen precies verantwoordelijk zijn. Die associatie impliceert blijkbaar het bestaan van de ziekte niet, maar duidt wel op het bestaan van anomalieën in het immuunsysteem dat - zoals men weet - geprogrammeerd wordt door de genen van groep D. Er valt te noteren dat die grotere vatbaarheid voor MS in verband staat met genen die verschillen naar gelang van de betrokken populaties : DR2 voor Europeanen, DR4 in Sardinië, DRW6 in Japan en in Mexico. Er werd ook gesuggereerd dat er een correlatie zou bestaan tussen de HLA-groep en bepaalde vormen waarin de ziekte zich voordoet. Zo zouden de meteen progressieve vormen van MS associëren met niet enkel de groepen DR2 DQ6, maar ook met de groepen DR3 DQ2.

Sommigen tenslotte hebben de hypothese vooropgesteld dat er genen zouden bestaan die beschermen tegen MS, een soortgelijke bescherming als die welke bij andere immunitaire aandoeningen (bv. diabetes) werd vastgesteld. Er werd op dat gebied maar weinig onderzoekswerk verricht, en bovendien zijn de bevindingen zeer uiteenlopend naar gelang van de populaties waarop het onderzoek sloeg.

## **De T-lymfocytenreceptor of T-cellenreceptor (TCR)**

Zoals men weet, kunnen specifiek tegen het myeline-basisch proteïne (MBP) gerichte T-lymfocyten geïsoleerd worden uit het bloed van MS-patiënten, maar ook uit het bloed van gezonde personen. Doch bij MS-patiënten komen die T-cellen veel talrijker voor en zijn ze, in tegenstelling tot wat bij gezonde personen wordt vastgesteld, vaker "geactiveerd" en gretig om MBP-eiwit te identificeren.

Die identificatie geschiedt ter hoogte van twee soorten receptoren,  $\alpha$ - $\beta$  en gamma- $\delta$  genoemd. Het vaakst werden tot dusver de  $\alpha$ - $\beta$  receptoren bestudeerd. De receptoren  $\alpha$  en  $\beta$  worden onderverdeeld in "gebieden", met als voornaamste de veranderlijke gebieden ( $V\alpha$  en  $V\beta$ ), die op hun beurt onderverdeeld zijn in subgebieden:  $V\alpha 6$ ,  $V\beta 14$ , enz.

Bij experimentele allergische encefalomyelitis (EAE), het diermodel van een immunitaire hersenziekte die het best op MS lijkt, is de herkenning van het antigen beperkt (restrictie) tot één of twee subregionen die dezelfde zijn bij alle dieren van eenzelfde ras. Daar deze moleculaire structuren eiwitten zijn, is het mogelijk specifieke antistoffen te produceren om ze te neutraliseren. Als men die antistoffen injecteert, belet dit het uitbreken van EAE. In theorie zou dit dus ook voor een therapeutische benadering van MS bruikbaar kunnen zijn.

De resultaten van vele onderzoeken bij families met verscheidene gevallen van MS (zogenaamde multiplexfamilies) evenals de vergelijkingen tussen gezonde personen en MS-patiënten, houden tegenstrijdige gegevens in. Thans is men de mening toegedaan dat het immuunsysteem weliswaar ongetwijfeld gebruik maakt van de gebieden  $V\alpha$  en  $V\beta$ , maar dat die gebieden verschillen van persoon tot persoon (polymorfisme). Men observeert dus niet diezelfde restrictie als bij dieren.

Ook studies met genetische sondes hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Sommige studies komen tot het besluit dat er een correlatie bestaat tussen de genen die bepalend zijn voor de TCR-structuur en het bestaan van MS; doch weer andere studies komen niet tot die conclusie.

Over het algemeen beschouwt men thans dat T-cellenreceptoren wel een rol spelen bij MS, in tegenstelling tot wat zich voordoet bij dieren, maar dat er geen "restrictie" bestaat wat de betrokkenheid van welbepaalde gebieden betreft. Dit compromitteert de kansen op welslagen van onze in deze zin ondernomen therapeutische experimenten.

## **De immunoglobulines (IgG)**

Men heeft wel geen juist inzicht in de rol - ja soms zelfs niet in de aard - van de vele antistoffen (IgG's) die bij MS worden aangemaakt, maar toch staat nu al met zekerheid vast dat ze inderdaad een rol spelen in het verloop van de ziekte. Verscheidene

onderzoekingen hebben namelijk aangetoond dat sommige subklassen van IgG's (en met name de zware ketens) veelvuldiger door de B-lymfocyten (beperkte heterogeniteit) worden gesecreteerd bij MS-patiënten dan bij gezonde personen.

Zoals wij weten vormen de antilichamen en de antigenen immuuncomplexen. Bij MS-patiënten komen er in het serum circulerende immuuncomplexen voor die IgG's bevatten die specifiek gericht zijn tegen bestanddelen van de myeline, van de virale antigenen, en zelfs tegen cellen rond de haarvaten in de hersenen. Onlangs werden nog twee andere antistoffen geïsoleerd die nog specifiek tegen MS gericht lijken, maar de juiste aard van die stoffen werd nog niet gepreciseerd.

Ook werd onderzoek gedaan om uit te maken of er eventueel enige associatie vast te stellen is tussen de genen die deze IgG's programmeren en het bestaan van MS. Ook dit onderzoek gaf uiteenlopende resultaten waaruit geen conclusie kan worden getrokken. De divergenties zijn waarschijnlijk te verklaren door het feit dat de onderzochte patiënten van verschillende etnische oorsprong zijn, door de complexiteit en diversiteit van de immunitaire reacties bij elke zieke, en tenslotte door het feit dat het uitbreken van MS waarschijnlijk te wijten is aan de gecombineerde actie van verscheidene antigenen.

### **De myeline-basische proteïne (MBP)**

Hoewel dit nooit formeel werd bewezen, nemen vele onderzoekers aan dat het MBP een bepalende rol speelt bij MS, en misschien wel het antigeen is dat verantwoordelijk is voor alle immuunreacties die leiden tot afbraak van de myeline. MBP zou een belangrijke rol spelen in de handhaving van de stabiliteit van de myeline en in de opstarting van de biochemische processen om de aan de myeline aangerichte schade te herstellen.

Recente onderzoekingen zijn dus gericht op het aantonen van associatie tussen MS en de verschillende genen die coderen voor de diverse eiwitten waaruit de myeline is samengesteld. Sommige tot dusver gedane bevindingen lijken interessant, en duiden op een significante associatie tussen het voor MBP coderende gen op het chromosoom 18 en het voorkomen van MS bij multiplexfamilies. In de Verenigde Staten kon men evenwel niet tot diezelfde bevinding komen, zodat het nog te voorbarig is om hier conclusies uit te trekken.

De anomalieën die dat gen vertoont zouden betrekking kunnen hebben op het vermogen tot herstel van beschadigde myeline en op de vorming van een normale moleculaire structuur die als het ware moet dienen om de antigenische determinanten te "camoufleren" tegen het afweersysteem.

Die waarnemingen tonen aan dat MS zeker geen erfelijke ziekte is die genetisch wordt overgedragen zoals myopathie. Voor deze laatste aandoening weet men immers hoe ze wordt overgedragen en welke de genetische afwijking is die verantwoordelijk is voor de

aanmaak van het eiwit (dystrofine) dat de rechtstreekse oorzaak van de ziekte vormt.

MS is een auto-immuunziekte die te wijten is aan een samenloop van verscheidene genetische afwijkingen (polygenische oorzaak). Jammer genoeg weten wij, afgezien van die algemene vooropstelling, niet precies welke genen verantwoordelijk voor MS, en evenmin door welk antigeen de ziekte wordt veroorzaakt.

Wel staat alsnog vast dat de schuld bij verscheidene genen ligt, met name die van het MHC en die welke de codering van de IgG's en van sommige myeline-eiwitten bepalen. Maar omwille van de uiterst variabele correlaties tussen die genen en het voorkomen van MS, neemt men aan dat ze slechts een klein deel vertegenwoordigen van de genetische factoren die bepalend zijn inzake aanleg voor MS.

Naast die genetische factoren is er bovendien de tussenkomst van een exogene factor vereist om tegen de myeline een immuunreactie op gang te brengen. Onlangs werd een diermodel van de ziekte tot stand gebracht, op basis waarvan het misschien mogelijk zal zijn te bepalen welke de respectieve rol is die wordt gespeeld door de verschillende genetische en exogene factoren. Het diermodel werd verwekt bij muizen die een gen ingeplant hadden gekregen (transgenische dieren) dat de aanmaak programmeert van T-lymfocyten met een TCR die specifiek het MBP viseert. Als het ging om muizen die waren gekweekt in een steriel milieu, dan vertoonden ze de eigenschap dat ze enkel EAE krijgen als ze eerst door middel van MBP werden gesensibiliseerd. Maar in het geval van muizen die in een niet-steriele omgeving werden gekweekt, werden die muizen "spontaan" door EAE getroffen, wat dus duidelijk aantoont dat er in het omgevingsmilieu factoren aanwezig zijn die kunnen zorgen voor het op gang brengen van een immuunreactie bij genetisch voorbeschikte individuen.

In Europa en in de Verenigde Staten loopt thans een grootschalig onderzoek naar de genetische predispositie voor MS. Voor dat onderzoek worden "familiegegevensbanken" aangelegd. De zogenaamde informatieve families zijn die waarin minstens 2 tot dezelfde generatie behorende MS-gevallen voorkomen. Indien daarenboven ook een naaste verwant aan de ziekte lijdt, zal die familie als nog informatiever gelden. Bij dit onderzoek wordt klinische informatie verzameld en worden bloedstalen afgenomen waaruit DNA wordt onttrokken; het is immers het DNA dat drager is van de genetische informatie. Men is van oordeel dat men over minstens 60 multiplexfamilies moet kunnen beschikken om op de verschillende chromosomen de chromosoomgebieden te lokaliseren waar de voorbeschikkende genen zich kunnen bevinden. Vervolgens zullen dan nog gegevens moeten worden verzameld over nagenoeg 500 families om te kunnen komen tot bevestiging van de eerste resultaten, die zeer interessant beloven te zijn.

Om de gehele DNA-molecule - en dus het gehele genoom - te bestuderen, moeten ongeveer 400 markers worden getest om aldus de overeenstemmende "microsatellieten" te kunnen lokaliseren. Zoals men weet zijn deze laatste gemakkelijker lokaliseerbaar wegens



hun kleine omvang en hun sterk polymorfisme, d.w.z. de sterke variatie die de diverse individuen vertonen inzake de repetitief voorkomende associaties van slechts enkele nucleotiden (gemiddeld slechts twee tot vier).

Die technieken van de moleculaire biologie zijn thans geautomatiseerd, wat veel tijd bespaart. De interpretatie van de resultaten is gebaseerd op analytische methodes die te complex zijn om hier in detail te worden beschreven. Naast de toepassing van de reeds eerder vermelde "lodscore"-techniek, wordt de verdeling van de identieke "allelen" bestudeerd. Allelen zijn genen die op twee chromosomen van éénzelfde paar tegenover elkaar zijn gelegen. Die verdeling kan worden bestudeerd wanneer zij zich door afstamming van de ene op de andere generatie voordoet, waarna van elke locus een afzonderlijke analyse kan worden gemaakt. Wanneer het gaat om leden van eenzelfde familie die tot eenzelfde generatie behoren, is het onderzoekswerk technisch gemakkelijker. Met dat onderzoek kan op een zeer efficiënte wijze worden uitgemaakt waar er zich een predispositiebepalende streek bevindt; wat daarentegen de afstand betreft tussen de geïdentificeerde microsatelliet en het gen dat bepalend is voor de predispositie, van die afstand kan men slechts een onprecieze raming geven.

Nog vóór de XXI<sup>ste</sup> eeuw aanvangt zullen wij ongetwijfeld kunnen beschikken over belangrijke nieuwe gegevens over de genen die bepalend zijn voor een MS-voorbeschiktheid, en zullen wij dank zij die nieuwe gegevens een beter inzicht krijgen in de reden waarom er wel bij de ene, maar niet bij de andere MS ontstaat. En als wij eenmaal zover zijn zullen wij die predispositie dan misschien ook kunnen neutraliseren.

## **DE IMMUNITAIRE ACHTERGRONDEN VAN DE MS**

### **Multiple sclerose : een auto-immuunziekte ?**

In de huidige hypothesen betreffende de oorzaak van MS zijn er twee tegengestelde strekkingen. Enerzijds zijn er diegenen die overtuigd zijn van een infectieuze (en met name virale) oorzaak, en anderzijds diegenen die MS zien als een auto-immuunziekte. Maar de beide kampen zijn het eens om te zeggen dat, ongeacht het standpunt over de oorzaak, de letsels die kenmerkend zijn voor de ziekte te wijten zijn aan een toestand van hyperimmunititeit, een toestand die zijn vernietigende werking uitoefent ter hoogte van de zenuwscheden en/of de cellen waaruit ze worden opgebouwd.

Eveneens wordt algemeen aangenomen dat de immunitaire anomalieën niet geconfineerd blijven binnen het CZS, maar dat ze ook perifeer optreden, met name ter hoogte van de organen die zorgen voor de lymfocytenhuishouding (thymus, lymfanglia, beenmerg, enz.). Dat feit is belangrijk voor de behandeling. Het is immers zo dat de meeste geneesmiddelen niet kunnen doordringen tot het CZS. Een geluk dus dat wij de abnormale lymfocyten kunnen aanpakken vóór zij in de hersenen binnendringen.

Wat vaststaat is dat de immunititeit ongetwijfeld een kapitale rol speelt in de totstandkoming en het verloop van de MS. Wel is alsnog niet met zekerheid uitgemaakt of ze wel een auto-immuunziekte is in de eigenlijke zin van het woord.

MS heeft met de auto-immuunziekten zeker vele kenmerken gemeen. Vooreerst haar predominant voorkomen bij het vrouwelijk geslacht, met een predominantiegraad die evenwel relatief laag ligt (V:M = 2:1 voor MS, tegen 10:1 voor de ziekte van Sjögren). Vervolgens wordt MS, evenals de overwegend bij vrouwen voorkomende auto-immuunziekten, vaak geassocieerd met de MHC-groepen van klasse II. En tenslotte heeft MS met de a.i.-aandoeningen ook gemeen dat er vaak een vermindering van de opflakkingen tijdens de zwangerschap wordt vastgesteld, en een merkkelijk hogere activiteit van de ziekte tijdens de eerste drie maanden na de bevalling.

Maar in tegenstelling tot de auto-immuunziekten, vallen de eerste klinische tekenen van MS slechts waar te nemen op volwassen leeftijd, en niet bij kinderen of ouderen. Ook doet er zich geen enkele belangrijke stoornis voor in de afscheiding van geslachtshormonen, nl. oestrogeen en testosteron. Het krachtigste argument tegen de auto-immunitaire aard van MS ligt in het feit dat het niet enkel nooit mogelijk is geweest één enkel welbepaald antigeen aan te duiden als veroorzaker van de immuunreacties, maar dat wij integendeel meer en meer redenen krijgen om aan te nemen dat verscheidene antigenen meespelen, en niet één enkel antigeen. En zoals de aanleg voor MS verband kan houden met anomalieën die te wijten zijn aan de inwerking van verscheidene genen, zo ook zou het kunnen zijn dat de immuunreacties worden veroorzaakt door verscheidene antigenen, die ofwel geïsoleerd, ofwel simultaan hun inwerking uitoefenen.

Maar ook indien zou blijken dat MS geen auto-immuunziekte is, zal niemand de kapitale rol betwisten die door de immuniteit wordt gespeeld. Dit inzicht is gebaseerd op de immunitaire anomalieën die met MS geassocieerd zijn en waarvan het aantal steeds maar blijft toenemen naarmate onze onderzoeksmethoden beter worden. Die anomalieën betreffen zowel de mechanismen die de immuunreacties stimuleren als die welke die reacties afremmen. Wij weten immers dat een normale immuniteitstoestand het gevolg is van een permanent in stand gehouden evenwicht, dank zij de successieve en gealterneerde werking van enerzijds het stimulerend en anderzijds het afremmend mechanisme. De cellen en chemische mediators die voor de instandhouding van dat evenwicht meespelen zijn bijzonder talrijk, en dit reguleringssysteem is bovendien bijzonder complex. Nu is het jammer genoeg zo dat MS gepaard gaat met een verstoorde werking van vele immunitaire circuits, wat het zoeken naar een substantie die dit kan reguleren, uiterst moeilijk maakt. In de huidige stand van vordering van onze kennis, richten de inspanningen zich thans dus op het vinden van geneesmiddelen die op verscheidene mechanismen kunnen inwerken, geneesmiddelen met weinig of geen specificiteit; of tracht men verscheidene substanties met elkaar te associëren.

### **Wat gebeurt er bij multiple sclerose ?**

Ook al is de werking van de mechanismen van het afweersysteem die bij MS meespelen een complexe aangelegenheid, toch kunnen wij van het verloop van de gebeurtenissen die leiden tot de afbraak van de zenuwscheden een beeld geven dat wel redelijk getrouw de realiteit zal benaderen.

Wij beginnen ons verhaal in de kinderjaren. Tijdens de eerste jaren van ons leven krijgen wij allemaal af te rekenen met kinderziekten, die meestal worden veroorzaakt door een virus. Naargelang die ziekten evolueren, elimineert ons immuunsysteem geleidelijk de ongewenste indringer en - wat van groot belang is - slaat het de particulariteiten van het virus in het afweersysteemgeheugen op, door met name te noteren welke de sequenties zijn van de diverse eiwitten waaruit de mantel van het virus is samengesteld. Die informatie, die "foto", wordt opgeslagen in lymfocyten die beschikken over een "geheugencapaciteit" om die informatie later zo nodig te kunnen aanwenden in de loop van de lange levensduur die aan die "onthoudende" cellen beschoren is. Die cellen verblijven in sommige weefsels en blijven er beschikbaar om in te springen bij het geringste alarmsignaal. Dus zelfs indien na vele jaren een reeds eerder bestreden virus weer opduikt, wordt het onmiddellijk herkend. Het immuunsysteem treedt dan massaal in werking en vernietigt het virus haast ogenblikkelijk. Zo werkt dus de immuniteit, een zeer nuttige zaak als alles werkt zoals het hoort, want het is die immuniteit die maakt dat wij daarna van de meeste kinderziekten gespaard blijven.

Bij kinderen met aanleg voor MS, kinderen namelijk met een defecte genetische programmatie van het immuunsysteem, loopt er iets fout bij de memorisering van de structuur van het virus : de "foto" die in het geheugen wordt opgeslagen is onscherp. Nu is

het zo dat er gelijkenissen zijn tussen de eiwitsequenties van een virusmembraan en die van de zenuwscheden (moleculair mimetisme). Wanneer die met geheugenvermogen behepte lymfocyten in de hersenen binnendringen, verwarren zij die twee structuren, en begaan zij de vergissing de myeline als een virus te herkennen. Door die foute herkenning wordt alarm geslagen, met als gevolg dat het gemobiliseerde immuunsysteem de myeline gaat aanvallen.

In principe dringen die memorisatiecellen niet door tot in het hersenweefsel, dat voorzien is van een beschermingsbarrière die in het capillair systeem ingebouwd zit. In bepaalde nog niet helemaal duidelijke omstandigheden worden lymfocyten "geactiveerd" en worden ze agressief. In die toestand kunnen zij zich, door het afscheiden van bepaalde chemische mediators, vasthechten aan de wand van de hersenbloedvaten en kunnen zij op die manier de barrière doorbreken. Ze migreren naar het hersenweefsel waar ze talloze immunoreacties op gang brengen die het gemunt hebben op de verschillende componenten van de myeline.

Sommige cellen van het immuunsysteem (namelijk de suppressorcellen), die in staat zijn om te zorgen voor intoming van die agressiemechanismen, treden dan op hun beurt in werking en maken dat de demyelinisatiehaard niet verder uitbreidt. Maar telkens als bepaalde voorwaarden weer zijn vervuld, treedt hetzelfde proces opnieuw in werking en wordt een slapende demyelinisatiehaard weer actief of ontstaat er op een andere plaats een nieuwe haard. Dit verklaart waarom MS op klinisch vlak zo'n typisch verloop kent dat gekenmerkt is door afwisselende opflakkingen en remissies.

Dat scenario verklaart waarom de demyelinisatiehaarden steeds gelegen zijn in de buurt van een klein bloedvat, dat immers altijd het uitgangspunt vormt. Tevens ligt daarin de verklaring waarom een contrastmiddel zich dank zij de doorbreking van de barrière rond het betrokken bloedvat verspreidt, en aldus maakt dat men met KST de "actieve" haarden kan lokaliseren. Die haarden bevinden zich immers op die plaatsen waar men vaststelt dat de MBP-ge-sensibiliseerde lymfocyten tijdelijk in de hersenen kunnen binnendringen.

## **UITWENDIGE FACTOREN DIE MS KUNNEN DOEN ONTSTAAN**

Thans wordt algemeen aangenomen dat, zoals bij het model van de transgenische muis, het niet volstaat een persoonlijke genetische en immunitaire aanleg voor MS te vertonen, maar dat ook de inwerking van een uitwendige factor vereist is om de ziekte te doen ontstaan.

### **Infectieuze factoren**

Volgens de huidige stand van onze kennis terzake lijkt het dat de uitwendige factoren die een rol spelen in het uitbreken van MS, naar alle waarschijnlijkheid bacteriële of virale infectieuze agentia zijn.

Het is ons allang bekend dat in het bloed en in het cerebro-spinaal vocht van MS-patiënten de aanwezigheid wordt vastgesteld van vele antilichamen tegen diverse virussen, en met name tegen mazelen. Zodanig zelfs dat sommigen de mening zijn toegedaan dat MS in feite een bijzondere vorm of een ongewone verwikkeling van die ziekte is. Indien dat waar zou zijn, dan zou de omzeggens totale uitroeiing van mazelen dank zij de gevoerde inentingscampagnes, reeds hebben moeten leiden tot een thans sterk verminderde incidentie van MS, wat volgens de laatste officiële statistieken (1991) van de Amerikaanse gezondheidsdienst evenwel niet het geval blijkt te zijn.

Daar er veel aanwijzingen zijn om aan te nemen dat MS tijdens de kinderjaren wordt opgedaan, werd er veel onderzoek verricht naar de verschillen in de frequentie of de aard van kinderziekten tussen enerzijds MS-patiënten en anderzijds gezonde personen. Bij vrijwel alle MS-patiënten stelt men vast dat ze tijdens hun kinderjaren veel meer te lijden kregen van allerhande bacteriële aandoeningen (otitis, sinusitis, bronchitis, enz.) dan de rest van de bevolking. Wat de virusziekten betreft, zijn het vooral die personen die redelijk laat (op 6- of 7-jarige leeftijd) mazelen hebben gekregen of die tot 6-jarige leeftijd waterpokken hebben gekregen, bij wie dan later MS wordt vastgesteld. Wat daarentegen roodvonk of bof betreft, werd geen enkel significant verband vastgesteld.

Virussen zijn kleine partikels genetisch materiaal (DNA of RNA) die omhuld zijn met een beschermende eiwitlaag, waardoor ze tevens gemakkelijker van de ene persoon op de andere kunnen overgaan. In tegenstelling tot de bacteriën beschikt een virus niet over het nodige materiaal om zich te vermenigvuldigen; een virus moet dat materiaal dus ontnemen aan de cel die het infecteert. Met andere woorden, een geïsoleerd virus is inert en komt slechts tot leven wanneer het zich binnen een cel bevindt. Virussen kunnen op verschillende wijzen leiden tot de afbraak van de myeline. Zij kunnen interfereren met de werking van de cel die het virus voortbrengt, en kunnen die cel doen afsterven. Dat is het wat zich voordoet bij AIDS, waar het virus de helpercellen doodt. Bij MS staat het met zekerheid vast dat ze de oligodendrocyten die verantwoordelijk zijn voor de synthese van myeline niet infecteren, dit in tegenstelling tot hetgeen zich voordoet bij multifocale leuco-

encefalopathie. Bij die ziekte die vaak als verwikkeling bij AIDS voorkomt, dringt het JC-virus (aldus genoemd naar de initialen van de zieke bij wie dat virus voor het eerst werd ontdekt) binnen in de oligodendrocyten en veroorzaakt er letsels die op hun beurt secundair leiden tot afbraak van de myeline. Thans is men eerder de mening toegedaan dat de virussen een tegen de myeline gerichte auto-immunreactie op gang kunnen brengen omdat hun omhulsel sequenties van aminozuren vertoont die eveneens voorkomen in de structuur van MBP. Dat verschijnsel vindt zijn verklaring in de theorie van het moleculair mimetisme.

De meeste virusziekten zijn van korte duur en eindigen met de neutralisatie van het virus of met het overlijden van de patiënt. Sommige virussen blijven evenwel jarenlang in het lichaam aanwezig, ja soms zelfs het hele leven lang, ofwel onder hun oorspronkelijke vorm, ofwel onder de vorm van mutanten. Sommige van die virussen kunnen hersenletsels veroorzaken nadat ze latent zijn gebleven gedurende een tijd die sterk kan variëren. Zo kan een mutant van het mazelenvirus een ernstige neurologische aandoening veroorzaken, nl. subacute scleroserende leuco-encefalitis, een ziekte die minder en minder voorkomt dank zij inentingscampagnes tegen mazelen. Bij dieren kent men encefalitisvormen die gepaard gaan met afbraak van de myeline en die zenuwstoornissen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die welke bij MS worden vastgesteld (Visna bij schapen, Theilervirus bij muizen, koedolheidsziekte, enz.).

De laatste jaren stonden de retrovirussen op kop van de lijst van mogelijke uitwendige factoren die MS doen ontstaan. De ontdekking in sommige tropische landen van een mergziekte die symptomen vertoont die doen denken aan MS en die wordt veroorzaakt door een retrovirus van de AIDS-familie (het HTLV-I-virus), werd met geestdrift onthaald door de verdedigers van de virale oorzaak van MS, die de suggestie opperden dat het bij MS agerend virus een verwant van dat retrovirus zou zijn. Die zuiver theoretische hypothese heeft hevige polemieken uitgelokt, maar werd vervolgens ontkracht.

Ook bepaalde infectieuze agentia werden ervan verdacht dat zij de veroorzakers waren van MS : het ging om de trage virussen of "prions". Prions zijn kleine eiwitpartikels van infectieuze aard, die zich van de virussen onderscheiden doordat ze geen specifiek DNA of RNA hebben. Men begrijpt dus niet goed hoe zij erin slagen zich te vermenigvuldigen, want dat punt kreeg nog steeds geen bevredigende verklaring.

De meest bekende prionziekten bij de mens zijn de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (sterk evolutieve preseniele dementie) en de Kuruziekte die bij inboorlingen van Nieuw-Zeeland van de mensenetende Kore-stam werd overgedragen door het ritueel nuttigen van menselijke hersenen. Die ziekten zijn gekenmerkt door een lange incubatieperiode, door een aantasting van het CZS (en meer bepaald van de neuronen) en tenslotte ook door het feit dat de prions gelokaliseerd zijn in de celmembranen, wat ze kwetsbaar maakt voor de bestorming door de soldaten van het afweersysteem.

Sommigen hebben dus de hypothese geformuleerd volgens welke MS zou worden

veroorzaakt door een nog niet geïdentificeerd prion. De aangevoerde argumenten zijn evenwel niet zeer overtuigend, en één van de vaakst ingebrachte tegenargumenten is dat er in het cerebro-spinaal vocht geen reactie van het immuunsysteem waar te nemen valt bij prionziekten.

Die hypothese is des te onwaarschijnlijker daar heel recente studies hebben uitgewezen dat deze groep ziekten in feite verband houdt met een mutatie van een gen (het zogenoemde prionen) dat codeert voor een specifiek eiwit. Die mutatie leidt tot overdraagbare wijzigingen van dat eiwit dat aldus de eigenschap krijgt de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en waarschijnlijk ook de Kuruziekte te kunnen veroorzaken.

Evenzeer als we de hypothese van een specifiek MS-verwekkend gen mogen vergeten, kunnen wij thans dus zeggen dat er tot dusver geen "MS-virus" werd ontdekt, en dat een dergelijk virus waarschijnlijk niet bestaat. Sedert een halve eeuw werden talloze experimenten gedaan om te trachten dat hypothetisch virus over te brengen op diverse dieren, ja zelfs - onzalige herinnering - op de mens ! Ook met de meest minutieuze onderzoeken met elektronischmicroscopische middelen is men er niet in geslaagd in de hersenen van MS-patiënten de aanwezigheid van andere dan banale virussen aan te tonen, virussen waarvan de aanwezigheid eveneens wordt vastgesteld bij andere zenuwaandoeningen. Laboratoriumproeven met injectie van hersenweefselextracten of CSV van MS-patiënten in weefselculturen hebben tot dusver niet kunnen leiden tot het kweken van een specifiek virus. Wel willen wij hier aanstippen dat een recente publikatie melding heeft gemaakt van een tot dusver onbekend virus, dat werd geïsoleerd uit cellen uit de hersenvliezen (meninges), opgevangen in het CSV van een MS-patiënt, gekweekt in menselijke cellen van dezelfde weefselgroep en dan werd herkend door antilichamen die aanwezig waren in het serum en het CSV van 60% van de MS-patiënten. Diezelfde herkenning wordt evenwel ook vastgesteld bij 10% van de gezonde personen. Volgens het uiterlijk voorkomen van het virus onder de elektronische microscoop, zou het virus behoren tot de groep van de retrovirussen.

## **Voeding**

Over de weerslag van voedingsgewoonten zijn er een groot aantal publikaties verschenen, met name in verband met vlees- of melkconsumptie. De conclusies van die studies zijn gebaseerd op het feit dat de geografische gebieden waar MS voorkomt, deels dezelfde zijn als die waar bepaalde voedingsgewoonten heersen. Die conclusies hebben evenwel geen statistische waarde.

In een recente studie werd gebruik gemaakt van een publikatie van de "Food and Agricultural Organization" van de Verenigde Naties over de voedingsgewoonten in verschillende landen, om te trachten te bewijzen dat er correlaties bestaan tussen het innemen van sommige producten en de prevalentie van MS. Onder de vele bestudeerde voedingsmiddelen zijn er slechts drie die een significante correlatiegraad vertonen, nl. margarine, koffie en gerookt vlees. Wij kunnen ons moeilijk voorstellen welke

biochemische mechanismen zouden kunnen maken dat margarine of koffie het ontstaan van MS in de hand zouden werken. Wat evenwel het verband met rookvleesconsumptie betreft, werd ook door een andere studie een correlatie vastgesteld, en men vermoedt dat de aanwezigheid van nitrofenol in rookvlees de schuldige zou zijn.

### **Kwik**

Enkele jaren geleden werd door de pers, en zelfs door het Amerikaans Genootschap voor MS, gesuggereerd dat de ziekte te wijten zou kunnen zijn aan intoxicatie door kwik, en meer bepaald het kwik dat vrijkomt uit tandvullingen. Kwik is inderdaad toxisch voor myeline; denken wij maar aan de epidemie van ernstige zenuwaandoeningen (ziekte van Minamata) die zich in Japan hebben voorgedaan bij personen die vis hadden gegeten die gecontamineerd was door hoeveelheden kwikzout die door chemische bedrijven in zee werden gedumpt. Onlangs werd gemeten welke dosissen kwikderivaten er aanwezig waren in de hersenen van overleden MS-patiënten, doch er kon geen enkele abnormale kwikconcentratie worden vastgesteld.

### **Klimatologische factoren**

In een aantal andere studies heeft men de prevalentie van MS in verband willen brengen met diverse klimatologische factoren (kosmische stralingen, gemiddelde temperatuur, hoogte ten opzichte van de zeespiegel, bezonningsgraad, gemiddelde lengte van de dagen, enz.). Er kon evenwel geen enkele significante conclusie worden getrokken.

### **IJzer**

Een abnormaal hoge concentratie van ijzer werd vastgesteld in de hersenen van MS-patiënten, en met name rond de vlekvormige sclerosehaarden. Die anomalie is waarschijnlijk in verband te brengen met lokale inflammatoire en immunitaire reacties, en niet zozeer met het samengaan van een abnormaal ijzermetabolisme en van MS. Tot dusver werd een dergelijke anomalie immers nog nooit aangetoond. Daarentegen speelt ijzer wel een belangrijke rol in de werking van de lymfocyten, en is het ook van belang bij de synthese van toxische substanties (vrije radicalen en peroxyden) die vrijkomen bij een hersenletsel van eender welke oorzaak.

### **Vitamine B12**

Zoals wij weten is vitamine B12 noodzakelijk voor de aanmaak van een normale myeline en voor de instandhouding van de fysieke integriteit ervan. Kinderen met een aangeboren vitamine B12-deficiëntie vertonen ernstige neurologische stoornissen. Door middel van



KST kan men bij die kinderen demyelinisatiezones vaststellen, waarin verbetering komt als ze met vitamine B12 worden behandeld.

Pernicieuze anemie is een ziekte die te wijten is aan een gebrek aan vitamine B12 en die neurologische stoornissen vertoont in de vorm van verlamming van de benen en sensibiliteitsstoornissen. Die zijn te wijten aan aantasting van de myeline ter hoogte van de zenuwvezels die de motorische en sensitieve impulsen geleiden; vandaar de naam van "gecombineerde sclerose". Eigenaardig genoeg stemt de geografische verspreiding nagenoeg overeen met die van MS. Bovendien zijn de HLA-groepen die vaak met pernicieuze anemie geassocieerd zijn, dezelfde als bij MS. Hierdoor komt het dat deze aandoening vroeger, toen onze diagnostie technieken nog niet zo performant waren, werd verward met MS.

Recentelijk heeft men MS-patiënten geobserveerd bij wie er een belangrijk tekort aan vitamine B12 werd vastgesteld, en men denkt dat het hier niet om een loutere coïncidentie gaat. Maar omgekeerd is het ook gebeurd dat sommige zieken op klinisch vlak werden beschouwd als MS-gevallen, maar dat men die diagnose heeft moeten herzien nadat een tekort aan vitamine B12 aan het licht werd gebracht.

De rol van vitamine B12 bij MS is dus verre van duidelijk, maar wel staat vast dat die vitamine inderdaad ergens een - weliswaar geringe - rol speelt. Maar hoe dan ook is het zo dat grote hoeveelheden vitamine B12 jarenlang aan MS-patiënten werden toegediend zonder dat daarmee enig succes werd geboekt, zodanig dat die vitamine zelfs werd gebruikt als placebo bij sommige therapeutische studies.

### **Organische solventen**

Een tiental jaren geleden werd in de vakliteratuur gerapporteerd dat er in de streek van Florence een hogere MS-prevalentie vast te stellen viel bij schoenmakers en schoenfabrikanten. Er werd gesuggereerd dat die hogere vatbaarheid te wijten zou zijn aan het gebruik van organische solventen. Sedertdien hebben verscheidene studies waaronder een heel recente, die hypothese niet kunnen bevestigen. Niet alleen zijn er niet meer MS-gevallen onder personen die vóór het uitbreken van de ziekte jarenlang met solventen hebben gewerkt, maar bovendien zijn de klinische verschijnselen precies dezelfde en speelt het daarin geen enkele rol of ze al dan niet met solventen in contact zijn geweest.

### **Jodium**

Bij jonge dieren kan een schildklierdeficiëntie de oorzaak zijn van een te geringe myelineproductie. Er werd gesteld dat kinderen die worden grootgebracht met melk van koeien die jodiumarm voeder te eten kregen, te lijden krijgen van een tekort aan essentiële

vetzuren, die belangrijke componenten van myeline zijn. Daarentegen zou het feit dat MS minder vaak voorkomt in Japan te wijten zijn aan de weiden die er bemest worden met meststoffen die gewonnen worden uit zeewier dat rijk is aan jodium en dat dus ook in voldoende hoeveelheden in koeiemelk aanwezig is.

### **Selenium**

Selenium is een anti-oxydans die de essentiële vetzuren beschermt tegen de agressie van vrije radicalen, en die ze aldus beter beschikbaar maakt voor de aanmaak van myeline. In Europa beweren sommigen dat MS vaker voorkomt in streken waar de grond weinig selenium bevat. Die bewering werd niet bevestigd in de Verenigde Staten. De langdurige toediening van selenium aan MS-patiënten heeft geen wijziging gebracht in de evolutie van de ziekte.

### **Vitamine D**

De geografische verspreiding van MS valt eigenaardig genoeg samen met die van andere ziekten zoals rachitisme, prostaat- en kolonkanker, tandcariës, de ziekte van Parkinson. Sommige onderzoekers hebben daaruit besloten dat er een gemeenschappelijke diëtetiekfactor moet bestaan, die verantwoordelijk is voor een hogere frequentie van die ziektegevallen, en dat het zou kunnen gaan om een spijsverteringsstoornis in verband met vitamine D.

Het is inderdaad zo dat vitamine D inwerkt op het immuunsysteem door immunodepressief te werken, en dat zij doeltreffend is gebleken tegen EAE. De publikaties die daarover verschenen, voeren verscheidene argumenten aan die pleiten voor een beschermend effect van vitamine D bij die verschillende ziekten, en in het bijzonder bij MS. Personen die in noordelijke streken wonen, krijgen minder zonneschijn en synthetiseren dus minder vitamine D, waarin de verklaring zou liggen voor een hogere frequentie van die ziekten bij bewoners van noordelijke landen. Er valt hier aan te stippen dat de lymfocyten over minder receptoren voor vitamine D beschikken bij de vrouw, wat hun een minder goede bescherming tegen MS zou bieden. Die hypothese ligt aan de basis van diëten met rijk visoliegehalte (en dus met veel vitamine D) die door sommigen bij de behandeling van MS worden voorgesteld. Die hypothese blijft evenwel louter speculatief.

### **Calcium**

Sommige calciumzouten (hydroxyapatiten) kunnen degenerescentie van het CZS veroorzaken. Verder spelen calcium- en magnesiumionen ook een rol in de synthese van chemische transmitters die door de lymfocyten worden afgescheiden. Bij een recente studie werd gemeten welke dosissen calcium in de hersenen van MS-patiënten aanwezig waren en heeft men concentraties gevonden die lichtjes hoger lagen dan in de hersenen

van gezonde personen. Het is evenwel moeilijk om op basis van deze observaties te bepalen welke eventuele rol calcium ten opzichte van MS kan spelen.

### **Borstvoeding**

Volgens een recente studie kregen MS-patiënten minder lang de borst dan de normale populatie. Dat zou wijzen op een tegen MS beschermende werking die zou ontstaan bij langdurige borstvoeding. Het is inderdaad zo dat moedermelk meer poly-onverzadigde vetzuren bevat dan koeiemelk en daarom een betere synthese van myeline bevordert. Verder weten wij dat moedermelk substanties bevat die inwerken op het immuunsysteem om het kind te beschermen tegen sommige agressies. Ook al suggereren sommigen dat de incidentie van MS heden ten dage lijkt te verhogen, wat zij toeschrijven aan het feit dat het in onze samenleving steeds zeldzamer wordt dat zuigelingen lange tijd borstvoeding krijgen, toch komt ook bij deze hypothese weer eens tot uiting hoe moeilijk het is de precieze uitwendige factor te identificeren die het ontstaan van MS uitlokt.

## DE SYMPTOMEN VAN MS

Het is niet onze bedoeling hier uitgebreid alle klinische tekenen van MS te bespreken; dit boek is immers geen medisch leerboek. Toch kunnen wij die kwestie hier ook moeilijk onbesproken laten, want het grote publiek is thans dank zij pers en T.V. goed geïnformeerd, zodanig zelfs dat het niet zelden gebeurt dat een zieke naar het spreekuur komt en zich daar de diagnose hoort bevestigen die hijzelf al had vermoed.

### Aanvankelijke ziekteverschijnselen

De eerste ziekteverschijnselen doen zich voor onder de vorm van zeer diverse symptomen, die geïsoleerd of gelijktijdig optreden, nu eens op een bruuske en dan weer op een haast onmerkbaar voortschrijdende wijze, en nu eens in de vorm van discontinue opflakkingen en dan weer in de vorm van een zeer geleidelijke verergering.

Motorische stoornissen zijn de vaakst voorkomende verschijnselen, vooral in gevallen waar de ziekte op redelijk late leeftijd is begonnen. Er valt in veranderlijke mate een verlies van kracht vast te stellen, gaande van het gewoon rap moe worden bij het uitvoeren van bepaalde handelingen, tot een totaal motiliteitsverlies. De aanvankelijke verschijnselen kunnen eender welk lichaamsdeel treffen, maar meestal begint het in de benen.

Uit een aandachtige ondervraging kan vaak worden opgemaakt dat de sensitieve stoornissen frequent zijn, maar dat de patiënten er aanvankelijk niet veel aandacht aan hebben geschonken. Soms zijn de eerste tekenen tintelingen, een gevoel van zwaarte, benepenheid, branderigheid, stramheid of ongevoeligheid. Die stoornissen kunnen gelokaliseerd zijn in lichaamsstreken die overeenstemmen met een bepaalde zenuw of met een welbepaalde zenuwwortel (de ischiaszenuw bv.), waardoor het kan gebeuren dat neuritis wordt gediagnostiseerd.

Indien het gaat om stoornissen die te wijten zijn aan een aantasting van het cerebellum, dan klaagt de patiënt over evenwichtsverlies en over onzekerheid bij het stappen, vergelijkbaar met wat zich voordoet als men teveel alcohol heeft gedronken. Het is niet uitzonderlijk dat MS-patiënten ervan beschuldigd worden dat ze teveel hebben gedronken, temeer daar sommige zieken last hebben van draaierigheid, en ze zich om zich te verplaatsen moeten vasthouden aan de muren. Verder kan men bij hen ook een gebrek aan precisie in hun bewegingen vaststellen, bevende handen als ze iets willen vastnemen, of moeilijkheden om een woord goed te articuleren.

Gezichtsstoornissen en meer bepaald een bruuske verslechtering van het gezichtsvermogen van één oog of van beide ogen (neuritis retrobulbaris), gepaard gaand met pijn achter in de oogholten bij het bewegen van de ogen, doen zich vaak vele jaren vóór het eigenlijk

uitbreken van de ziekte voor. Neuritis retrobulbaris is een aantasting van de gezichts-zenuw zelf, die dus niet het gevolg is van een letsel in de hersenen. Die ziekte kan zich voordoen in de vorm van een op zichzelf staande aandoening, die dan nooit evolueert tot MS. Maar sommigen beschouwen die ziekte op zichzelf ook als MS, met name een vorm van MS die gekenmerkt is door één enkel symptoom (monosymptomatische vorm). Meer dan tachtig procent van de patiënten die getroffen worden door neuritis retrobulbaris, zullen binnen de tien jaar die daarop volgen nog andere MS-symptomen krijgen indien men met KST reeds hersenletsels kan vaststellen op het ogenblik waarop de diagnose van neuritis retrobulbaris kan worden gesteld. Als op dat ogenblik met KST nog geen hersenletsels te zien zijn, dan is er maar 50% kans dat de patiënt later ook MS krijgt.

Het dubbelzien (diplopie) kan in 15% van de gevallen een van de eerste symptomen zijn; dat dubbelzien doet zich vooral voor tijdens perioden van vermoeidheid. Het feit dat men, in de plaats van één enkel duidelijk omljnd voorwerp te zien, er twee ziet die elkaar gedeeltelijk overlappen, is het gevolg van een verlamming van de zenuw waarmee men de ogen kan bewegen. Diplopie is dus niet te wijten aan een aantasting van de oogzenuw.

Nog een ander symptoom tenslotte dat vaak voorafgaat aan de exteriorisering van andere klinische tekenen is vermoeidheid. Die vermoeidheid uit zich over het algemeen in plots niet meer verder kunnen, een gevoel van lood in de benen. Die grote vermoeidheid ebt meestal weg na een tijdje rusten.

Uitzonderlijk gebeurt het ook dat MS begint met een algemene aantasting van de cognitieve functies en met stoornissen van de persoonlijkheid, zonder dat dit gepaard gaat met enig ander neurologisch verschijnsel. Vaak gebeurt het dan dat die jonge patiënten als hysterisch worden beschouwd. Met KST vindt men letsels in de witte stof, waarvan men denkt dat ze de connecties verbreken tussen de hersenstam en de cortex in de frontale en pariëtale streken. Hun karakteristieke topografie zou verklaren waarom de ziekte zich onder deze ongewone vorm aankondigt. Die letsels, samen met de anomalieën die in het CSV worden vastgesteld, maken dat men voor die patiënten met zekerheid een MS-diagnose kan stellen.

### **Latere symptomen**

Naarmate de ziekte evolueert, duiken de ziekteverschijnselen die zich aanvankelijk hebben voorgedaan weer op, en worden die verschijnselen steeds uitdrukkelijker.

Naast motorische problemen krijgen de patiënten ook af te rekenen met stramheid (spasticiteit), ritmische spiertrekkingen in de benen of in de voeten (clonus), onvrijwillige bruske bewegingen waarbij een arm of een been zich buigt of strekt (spasmen), enz.

De sensibiliteitsstoornissen gaan meestal gepaard met pijn. Behalve in geval van trigeminusneuralgieën gaat het slechts zelden om echte pijn, maar meestal om allerhande

zeer onaangename gewaarwordingen die de patiënt als pijngevoelens interpreteert. Het feit dat ze zo lang blijven aanslepen en ze niet te lenigen zijn met klassieke pijnstillers, maakt dat de patiënt het psychologisch hard te verduren krijgt.

Bij aantasting van het cerebellum kan de patiënt wegens evenwichtsstoornissen zich nog slechts met moeite of zelfs helemaal niet meer verplaatsen, terwijl zijn benen nochtans hun normale kracht behouden. Tremorproblemen waarmee de patiënt aanvankelijk slechts af te rekenen krijgt wanneer hij iets wil vastnemen, doen zich later ook voor in rusttoestand, en in de erge gevallen blijft het lichaam voortdurend bewegen, zodat de zieke zelfs niet meer zelfstandig kan eten.

Als de getroffen plek het deel van het CZS is tussen de hersenen en het ruggemerg (nl. de hersenstam), dan zijn de problemen gelokaliseerd in het hoofd : schokkend bewegende ogen (nystagmus), slecht articulerende explosieve spraak (dysartrie), ongesynchroniseerde oogbewegingen (diplopie), trigeminusneuralgieën, gelaatsverlamming, slikproblemen, en in de ergste gevallen zelfs ademhalingsstoornissen.

Na verloop van enkele jaren krijgen de patiënten bij wie er op het ruggemerg sclerosehaarden waar te nemen zijn, moeilijkheden bij het urineren (retentie) of bij het ophouden van de urine (incontinentie). Afgezien van een neiging tot constipatie, zijn er niet vaak problemen met de ingewanden.

### **Bijzondere verschijnselen**

#### **Neuritis retrobulbaris (neuritis optica)**

Neuritis retrobulbaris is het verlies van het centraal gezichtsvermogen met behoud van het perifeer gezichtsvermogen. Bij de patiënt doet zich dat voor onder de vorm van een zwarte vlek die maakt dat hij het voorwerp waarnaar hij wil kijken, niet ziet. Die neuritis kan ook worden aanvoeld als de indruk die men heeft als men door een vuil venster kijkt. Meestal tast ze één enkel oog aan, maar soms is ze bilateraal. Ze komt meestal bruusk tot uiting, of dan toch met een snel voortschrijdende geleidelijkheid. Vaak gaat zij gepaard met pijn bij het bewegen van de ogen. Na enkele weken komt er een spontane recuperatie, soms algeheel, soms gedeeltelijk. Bij ongeveer één vierde van de patiënten begint MS met deze neuritis. In de helft van de gevallen blijft het vervolgens bij deze geïsoleerde opflakking, en doen er zich later geen neurologische verschijnselen meer voor. De toediening van corticoïden leidt tot spoedige recuperatie, maar op lange termijn doet het er niet toe of de zieken deze behandeling toegediend kregen of niet. Er valt aan te stippen dat men door intraveneus gedurende enkele dagen hoge dosissen in te spuiten, betere resultaten bereikt dan door het geneesmiddel in tabletvorm enkele weken lang in lage dosissen te laten innemen. En het is wel interessant te noteren dat deze behandeling het later heroptreden van andere neurologische symptomen lijkt te vertragen, zodat er ook langere tijd verloopt alvorens een MS-diagnose kan worden gesteld.

## **Internucleaire oftalmoplegie**

Deze barbaarse naam werd gegeven aan een neurologisch syndroom dat gekenmerkt is door een typische verlamming van de ogen doordat een sclerotische haard zich heeft gevormd tussen twee nuclei die instaan voor de motiliteit van de ogen. Die verlamming komt tot uiting wanneer de patiënt zijdelings wil kijken, zowel links als rechts, maar niet als de patiënt recht voor zich uit kijkt. Dit duidt op het bestaan van een letsel in een welbepaalde streek van het centraal zenuwstelsel (nl. in de hersenstam, die de verbinding vormt tussen de hersenen en het ruggemerg). De vaststelling van een internucleaire oftalmoplegie is van grote waarde om een MS-diagnose te kunnen uitspreken, want er zijn weinig andere pathologieën die gelijkaardige symptomen vertonen.

## **Teken van Lhermitte**

Lhermitte, een Franse neuroloog, heeft een specifiek verschijnsel beschreven dat zich vaak voordoet bij MS, want bij nagenoeg één derde van de zieken kan dit verschijnsel worden waargenomen. Bij een beweging van de nek, bij het bewegen van de bovenrug of bij het stappen over een hobbelige bodem, voelt de patiënt plots een elektrische ontlading die langs de ruggegraat naar beneden schiet, en ook naar de armen of benen, of naar zowel armen als benen. Dat verschijnsel doet zich ook - maar dan zeer zelden - voor bij andere aandoeningen van het halsmerg, zodat men hier steeds in de eerste plaats moet denken aan een mogelijk geval van MS.

## **Myelitis transversa**

"Myelitis transversa" is een inflammatoire aandoening van het merg die eenzelfde klinisch beeld geeft als wanneer het merg werd doorgesneden. Die aandoening situeert zich veelal in de dorsale streek, en leidt tot een totaal verlies van de sensibiliteit en de motriciteit van de onderste ledematen, evenals tot een verlamming van de ingewanden en van de urineblaas. Meestal is de doorsnijding niet compleet, en het is onder die vorm dat zij een voorteken kan zijn van MS. Ongeveer 15% van de personen die myelitis transversa krijgen, krijgen later ook MS.

## **Syndroom van de nutteloze hand**

Sommige zieken krijgen af te rekenen met een hand die ze niet meer in staat zijn ruimtelijk te positioneren en die over geen onderscheidingsvermogen meer beschikt, zodat ze zich niet meer op correcte wijze van die hand kunnen bedienen. Zij zijn er niet toe in staat met die hand een muntstuk in hun zak te herkennen, of in een tas een voorwerp te zoeken. De

spierkracht van die hand is nochtans normaal. Dat verschijnsel is van voorbijgaande aard en duurt slechts enkele maanden, maar later kan het opnieuw opduiken.

## **Paroxystische symptomen**

Een van de kenmerken van de klinische symptomen bij MS is dat die symptomen van zeer korte duur kunnen zijn, en ze na enkele uren kunnen verdwijnen. Eertijds werden die symptomen vaak bestempeld als hysterie. Meestal gaat het om verlies van sensibiliteit, spraakmoeilijkheden, evenwichtsstoornissen, dubbelzien, doofheid, moeheid, jeuk, enz.

## **Pijn**

De helft van de zieken klagen over pijn. In 50% van de gevallen houdt die pijn rechtstreeks verband met de ziekte, bij één derde van de patiënten gaat het om tendinomusculaire pijn, en in een klein aantal gevallen (5 %) om pijn van psychologische oorsprong.

Diverse klinische studies zijn het erover eens dat patiënten die klagen over pijn, neiging vertonen tot depressie en stress. Het blijft evenwel een onbeantwoorde vraag te weten of het feit dat sommigen meer pijn voelen te wijten is aan hun psychologische voorbeschiktheid op dat gebied, dan wel of het precies de pijn is die hun moreel aantast. Hoe dan ook, het staat vast dat pijn, vooral als ze chronisch is, voor sommige patiënten een ware handicap kan vormen op sociaal vlak.

Pijn veroorzaakt door MS kan ofwel chronisch zijn, ofwel zich voordoen in de vorm van crisissen met een veranderlijke duur en intensiteit.

Bij de helft van de patiënten wordt vastgesteld dat ze chronische pijn hebben. Er bestaat geen duidelijk aangetoonde correlatie met de handicap. Pijnklachten zijn frequenter bij vrouwen, en hoe ouder de patiënten, hoe hoger het percentage van personen die klagen over pijn. De pijnklachten betreffen vooral de extremiteiten, en de pijn wordt beschreven als een permanent brandend gevoel, dat evenwel draaglijk is en dat verschillende intensiteitsgraden vertoont. De pijn wordt over het algemeen heviger bij warmte en 's nachts.

Ook over pijn onderaan in de rug wordt vaak geklaagd. Die pijn straalt soms uit tot in de dijen, maar zelden tot onder de knieën. De pijn verergert bij lang rechtstaan of bij lang zitten. Zeer vaak is de pijn het gevolg van een ontkalking van de ruggesgraat. De pijn wordt draaglijker door in bed te blijven liggen, door een lombostaat te dragen of door calcium in te nemen.

Bij pijn die zich voordoet in de vorm van crisissen, gaat het meestal om



trigeminusneuralgieën of om pijnlijke spasmen.

Trigeminusneuralgieën (zo genoemd omdat ze zich voordoen in de streek van een zenuw waarvan de drie vertakkingen de aangezichtszenen vormen) komen frequent voor bij oudere personen. Maar als die neuralgieën zich voordoen bij iemand van jongere leeftijd, dan kan dat wijzen op MS. Men noemt die neuralgieën eveneens "pijntrekkingen in het aangezicht", omdat het gaat om zeer hevige pijscheuten die zich voordoen in de vorm van repetitieve reeksen van zeer kortstondige elektrische ontladingen. Zij kunnen veroorzaakt worden door in het aangezicht een welbepaald punt aan te raken. Deze pijnen behoren tot de allerpijnlijkste neuralgieën, zo pijnlijk dat sommige zieken om die reden zelfmoord hebben gepleegd. Thans beschikken wij over efficiënte medicijnen, en als die ooit geen verlichting brengen, kan men met een kleine chirurgische ingreep deze pijnen tegengaan. Daar waar deze neuralgieën bij oudere personen zich bijna altijd aan één enkele kant van het aangezicht voordoen, is het bij MS niet zelden zo dat afwisselend één van de beide gelaatshelften wordt getroffen.

Wat de pijnlijke spasmen betreft : die spasmen treffen verscheidene spieren in een arm of een been, duren enkele seconden tot enkele minuten en zijn bijzonder pijnlijk. Deze spastische verschijnselen doen zich op bruske wijze voor, meermaals per dag, maar verdwijnen na enkele weken. Over het algemeen doet er zich gelijktijdig een sterke spiercontractuur voor. Deze spasmen zijn zeer spectaculair en de zieke wordt er heel sterk door geïmpressioneerd. Het is dus goed om weten dat zij zich over het algemeen later nooit meer zullen voordoen.

## **Spasticiteit**

Onder spasticiteit bedoelen wij een zeker aantal symptomen, waaronder de belangrijkste stramheid, spasmen en clonus zijn. Stramheid en spasmen doen zich voor in de vier ledematen, maar bij clonus zijn het bijna altijd de enkels die worden getroffen. Wanneer de patiënt gaat rechtstaan, "danst" hij als het ware wegens een snelle en regelmatige opeenvolging van flexie- en extensiebewegingen van de voeten. Dat verschijnsel kan het lopen sterk bemoeilijken en kan een gevaar inhouden bij het besturen van een wagen, doordat de getroffen moeilijk kan remmen of ontkoppelen.

In een zeker stadium van de ziekte komt spasticiteit vaak voor en treft ze wel 90% van de patiënten. Het gaat om een spasticiteit die verschilt van die welke zich voordoet naar aanleiding van een vasculair hersenletsel of een medullair traumatisme. Kenmerkend is dat bij MS de spasticiteit mettertijd varieert, naar gelang van de spontane evolutie van de ziekte, maar ook onder de invloed van andere factoren zoals stress, temperatuur, urineretentie, doorligwonden, enz.

De behandeling is moeilijk, want de medicijnen die werkzaam zijn tegen spasticiteit, doen

vaak tevens de spierkracht afnemen. En het is zo dat in sommige gevallen de zieke zijn spasticiteit, en meer bepaald zijn stramheid, aanwendt als een soort hulpmiddel om overeind te kunnen blijven. Een vermindering van de spasticiteit is in dat geval eerder een nadeel dan een voordeel. Al te vaak vergeet men dat spasticiteit te wijten is aan uitwendige factoren, en dat een efficiënte preventieve behandeling dus bestaat in het vermijden van urineretentie, pijnlijke doorligwonden, enz.

## **Vermoeidheid**

Vermoeidheid is een symptoom dat weinig aandacht krijgt, hoewel het toch een van de voornaamste kenmerken van de ziekte is. Vermoeidheid is een frequent verschijnsel bij MS-patiënten, want slechts 8 % van de zieken klagen er niet over. Voor 70 % van de patiënten is vermoeidheid een van de meest hinderlijke symptomen, die zich vooral doet voelen als het zeer warm is. Bij vermoeidheidscrisissen verergeren vaak (80 %) ook de andere symptomen. Als men de zieken zeer zorgvuldig ondervraagt, stelt men vast dat de helft van hen perioden van grote vermoeidheid hebben gekend lang voor de eerste tekenen van MS zich hebben voorgedaan. Een vlaag van vermoeidheid duurt over het algemeen enkele uren, maar in sommige gevallen kan een patiënt er een hele dag lang mee af te rekenen hebben. 40 % van de zieken kennen dagelijks een vlaag van vermoeidheid. Er is geen duidelijk verband met de vorm waarin de ziekte zich voordoet, maar toch lijkt vermoeidheid vaker voor te komen bij de progressieve chronische vormen van MS. Er valt te noteren dat in de minst erge gevallen, vermoeidheid vaak de voornaamste klacht vormt, ook in gevallen die geen andere neurologische verschijnselen vertonen. Het vermoeidheidsprobleem is dus een belangrijke handicap die de fysieke, psychologische en sociale moeilijkheden die de patiënten ondervinden, in hoge mate verergert.

De neurofysiologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor dat symptoom dat zo specifiek is voor MS, zijn niet precies gekend. Wel weet men dat wanneer het CZS een bevel doorstuurt om bijvoorbeeld een bepaalde beweging te doen uitvoeren, er een zekere hoeveelheid energie wordt geproduceerd die zich via de zenuwen zal voortplanten tot in de spieren die de beweging moeten uitvoeren. De natuur is voorzichtig en, ter compensatie van eventueel onderweg verlorengaan impulsenergie en om een eventueel nodige onvoorziene inspanning te kunnen leveren, is de hoeveelheid energie die wordt uitgestuurd veel hoger dan die welke normaal zal nodig zijn voor de aangesproken spier om de bestelde beweging uit te voeren. In de fysiologie heeft men aan dat verschijnsel de naam gegeven van "reservefactor". Een aanvaardbare hypothese bestaat erin dat als de myelinede van een zenuw op verscheidene plaatsen aangetast is, een belangrijke hoeveelheid uitgestuurde energie onderweg verloren gaat. In dat geval kan de reservefactor dan misschien wel ruim genoeg zijn om de beweging toch uit te voeren; maar elke inspanning zal als zeer vermoeiend worden ervaren omdat bij elke beweging ook de reserve-energie volledig wordt opgebruikt.

## Geassocieerde stoornissen

### Urinaire problemen

Drie vierden van de zieken krijgen af te rekenen met urinaire problemen. Dat hoog percentage vindt zijn verklaring in het feit dat de urineblaasfunctie bestuurd wordt vanuit drie van elkaar verwijderd gelegen zenuwcentra : een van die centra ligt in de voorste hersenkwabben, een tweede ter hoogte van de junctie van het merg en van de hersenen, en het derde in het laagste ruggemergedeelte. Die drie centra zijn onderling verbonden met lange zenuwbanen die een grote kwetsbaarheid vertonen en vaak worden aangetast door sclerosehaarden.

De vaakst voorkomende stoornis is de dwingende drang tot urineren, wat niet zelden samengaat met - vooral nachtelijke - incontinentie (enuresis). Een groot aantal zieken klaagt tevens over een frequente behoefte tot urineren (pollakiurie).

Het gebeurt slechts zeer uitzonderlijk dat MS de totale onmogelijkheid om de blaas te ledigen veroorzaakt. Wel komt het nogal vaak voor dat de blaas slechts ten dele kan worden geledigd (retentie). Die retentie doet zich voor bij nagenoeg de helft van de zieken, vooral dan bij mannen. Zij moeten dan vaker urineren, en doordat er steeds een hoeveelheid urine in de blaas achterblijft, ontstaan er gemakkelijker urinaire infecties. Voordat we over antibiotica beschikten, sloegen die infecties soms over op de nieren, wat dan het leven van die patiënten in gevaar kon brengen. Die verwickelingen zijn thans gelukkig zeldzaam geworden, wat niet belet dat urinaire stoornissen een uitermate vervelend probleem blijven stellen op sociaal vlak.

In uitzonderlijke gevallen (5 à 10 %) kunnen die urinaire problemen de eerste tekenen van de ziekte vormen, doch over het algemeen krijgen MS-patiënten pas na een tiental jaren met die problemen af te rekenen. Die urinaire stoornissen zijn daarentegen wel zeer frequent bij patiënten met motorische en sensitiviteitsstoornissen in de benen, patiënten dus bij wie het merg is aangetast. Hoe erger de mate van verlamming van de benen, hoe meer ze van die urinaire problemen te lijden hebben.

Mechanisch gesproken zijn de problemen met de urineblaas het gevolg van ofwel een excessieve contractiliteit van de blaaspier (hyperreflexie), ofwel een gebrek aan coördinatie (dyssynergie) tussen de ringvormige spier (sfincter) die de uitgang van de blaas afsluit, en de blaascontracties bij het urineren. Om te urineren moet die sfincter zich immers ontsluiten in coördinatie met de contractie van de blaas.

De totale teloorgang van de contractiliteit van de blaas (atonie) is een uitzonderlijk verschijnsel. De normale inhoud van een volle urineblaas is 300 à 500 ml. De blaas vult zich heel geleidelijk, en vanaf het ogenblik dat de blaas ongeveer 250 ml urine bevat,

begint een gezonde persoon een drang tot urineren te voelen, en die drang wordt bij een inhoud van meer dan 300 ml tot een dringende behoefte. Gezonde personen kunnen die drang een tijdlang bedwingen, maar MS-patiënten kunnen dat vaak niet en moeten dan telkens heel dringend naar het toilet.

Met sommige technieken kunnen wij de werking van de blaas en van de sfincter bestuderen, en kunnen we dus de precieze oorzaak van de mictiestoornissen kennen. Bij de meeste zieken gaat het om een hyperreflexie van de blaaspier die zich al contracteert als er nog maar kleine hoeveelheden urine in de blaas aanwezig zijn. Die hyperreflexie gaat dan vaak (in 50 % van de gevallen) gepaard met dyssynergie van de sluitspier, wat retentie veroorzaakt.

De medische behandeling van de urinaire problemen bestaat in de toediening van medicijnen die inhiberend inwerken op de blaaspier, en die zodoende de onweerstaanbaarheid van de drang en de pollakiurie doen afnemen. Hier dient evenwel aan toegevoegd te worden dat die inhibitoren minder efficiënt werken bij patiënten met incomplete blaaslediging.

Om dit laatste probleem tegen te gaan, schrijft men medicijnen voor die de sluitspier ontspannen en een meer volledige lediging mogelijk maken. Die medicijnen werken jammer genoeg niet altijd, en dan moet men wel zijn toevlucht nemen tot af en toe sonderen, iets dat men aan de patiënt kan aanleren zodat hij het zelf kan doen. Die techniek wordt thans meer en meer courant toegepast.

Indien alle medische behandelingen falen, kan men via het natuurlijk kanaal of transcutaan-suprapubicaal een permanente sonde aanbrengen als voorlopige maatregel in afwachting van een heelkundige ingreep op de sfincter of kan men de urine-afvoer zelfs transdermaal derivieren.

## **Stoornissen van de darmfuncties**

Hoewel de helft van de MS-patiënten te lijden krijgen van darmfunctiestoornissen, zijn er maar weinig patiënten die daarover klagen.

In feite zijn de mechanismen waardoor die stoornissen worden veroorzaakt vergelijkbaar met die welke leiden tot problemen met het urineren, en zijn ze gekenmerkt door spontane en abnormale contracties van het rectum en door zwakte van de anussfinctercontractie. Bovendien is ook de darmtransit vaak verstoord wegens een aantal redenen, zoals de aantasting van het sympatisch zenuwstelsel, de nevenwerkingen die door sommige geneesmiddelen worden veroorzaakt, een ontoereikende vochttoevoer en een geringe fysieke activiteit.

Jammer genoeg is het zo dat wij redelijk goed de pathofysiologie van de urinaire

stoornissen kennen, maar niet die van de darmstoornissen, zodat wij zeer beperkt zijn in onze mogelijkheden om ze te kunnen behandelen. Een eerste stap bestaat erin een strikte voedingshygiëne op te leggen wat de maaltijduren betreft, en de inname van drank en plantaardige vezels voor te schrijven die bevorderend inwerken op de darmtransit. Een tweede stap is de toediening van medicijnen die de stoelgang bevorderen en die samen met hoeveelheden vocht moeten worden ingenomen. Indien die behandeling faalt, zullen laxativa en suppositoria moeten worden voorgeschreven.

De onweerstaanbare drang om snel naar het toilet te moeten gaan of incontinentie komen gelukkig niet vaak voor. Daarin kan verbetering worden gebracht door toediening van stoffen of medicijnen die constipatiebevorderend werken.

### **Sexuele stoornissen**

Pas recentelijk is men de sexuele problemen bij MS gaan bestuderen. Dat soort onderwerpen is lange tijd een sociaal taboe gebleven, en het is nog niet lang geleden dat daar openlijk over gesproken wordt, zowel door patiënten als door de medici. Destijds dacht men dat hypersexualiteit het vaakst voorkomend probleem was, wat evenwel niet werd bevestigd.

In een recente enquête hebben slechts 23 % van de mannen en 40 % van de vrouwen die aan MS lijden verklaard dat zij op sexueel gebied geen problemen hebben. Bij 23 % van de mannen en 15 % van de vrouwen was er een verminderde sexuele activiteit, en bij 54 % mannen en 45 % vrouwen was er helemaal geen sexuele activiteit meer. Er doen zich op dit gebied dus veel vaker problemen voor dan men destijds wegens gebrek aan informatie dacht.

Gewoonlijk duurt het na het begin van de ziekte nog verschillende jaren voor de eerste sexuele stoornissen zich voordoen, maar 15 % van de patiënten hebben ook reeds bij de eerste diagnosestelling te lijden van enkele problemen op dat gebied.

De fysiologie van de sexuele activiteit van de man is over het algemeen beter gekend. Bij de beide geslachten wordt die activiteit geregeld door het vegetatief zenuwstelsel, maar ook psychologische factoren spelen een belangrijke rol.

Vijfenzestig procent mannen klagen over sexuele stoornissen, en twee derden hebben een te slappe erectie; bij één derde is de libido sterk afgenomen, omdat het sexuele hen niet meer zo zeer interesseert, of omdat ze altijd moe zijn.

Bij de vrouwen zijn er bij minstens 50 % sexuele problemen, die te wijten zijn aan verminderde gevoeligheid in de dijen en in de genitale streek. Waar ze het meest last van ondervinden zijn gevoeligheidswijzigingen, doordat de gevoeligheid overslaat in pijn. Eén

derde komt niet meer tot een orgasme en klaagt, zoals de mannen, over een gebrek aan libido en over het feit dat het seksuele hen niet meer interesseert. Over pijn bij seksuele betrekkingen (dyspareunie) wordt zelden of nooit uitdrukkelijk geklaagd.

Zowel bij vrouwen als bij mannen kunnen diverse neurologische stoornissen een praktisch probleem vormen, bijvoorbeeld stramme spieren, krampen, pijn, incontinentie, het dragen van een urinesonde, enz. Die stoornissen oefenen ook op psychologisch vlak een negatieve invloed uit, want al die omstandigheden kunnen maken dat de zieken zich weinig aantrekkelijk en soms zelfs afstotelijk voelen. En tenslotte moeten wij niet uit het oog verliezen dat MS-patiënten doorgaans grote dosissen geneesmiddelen moeten innemen, en dat sommige van die geneesmiddelen, zoals de antispastische middelen en de antidepressiva, een afremmende invloed op de seksuele activiteit kunnen uitoefenen.

Nagenoeg de helft van de zieken verklaren dat ze bijna of helemaal geen interesse voor het seksuele meer hebben, en dat ze kort na het begin van de ziekte veel minder betrekkingen zijn beginnen hebben. De jongste zieken hebben het daar het moeilijkst mee; maar patiënten die door hun ziekte al zwaar gehandicapt zijn, lijken niet veel belang meer te hechten aan dit aspect.

Daar de fysiologie van de seksuele activiteit van de man ons beter bekend is, is het wel nuttig een onderscheid te maken tussen de impotentie die het gevolg is van de onderbreking van de zenuwbanen en de impotentie waarvan de oorzaak in psychologische factoren ligt. Neurofysiologische en radiologische onderzoeken, evenals metingen van de bloedcirculatie in de penis hebben aangetoond dat in veruit de meeste gevallen de seksuele problemen van somatische en niet van psychologische oorsprong waren. Men heeft die problemen willen verhelpen met plaatselijke inspuitingen met papaverine (een vasodilatator), of met de inplanting van een prothese. Over het algemeen voelen de patiënten zich opgelucht als ze te horen krijgen dat hun seksuele problemen rechtstreeks verband houden met hun ziekte.

In sommige landen bestaan er gespecialiseerde centra; er wordt aan de beide partners aangeraden om samen naar de raadpleging te komen, zodat gezamenlijk kan worden overlegd over de psychologische begeleiding en over de overwogen maatregelen van praktische aard.

## **Psychiatrische stoornissen**

MS-patiënten kunnen vaak kortstondige humeurschommelingen vertonen en zijn vaak onstabiel en angstig. Twee derden van de zieken krijgen in de loop van een jaar te lijden van een of ander symptoom, en in één derde van die gevallen gaat het om stoornissen die ernstig genoeg zijn om als een zware zenuwzinking te worden beschouwd. Bijna de helft van alle zieken maken in hun leven een depressieve periode door, en alternerende perioden van opgewektheid en depressie (manisch-depressieve psychose) zijn niet

zeldzaam. Die episoden van manische agitatie kunnen zich ondermeer voordoen bij toediening van cortisone. Affectieve stoornissen zijn frequent tijdens de opflakkingen van de ziekte en bij patiënten die lijden aan de progressieve vorm van MS. Die stoornissen vertonen evenwel geen evenredigheidsverband met de ernst van de handicap.

MS-patiënten blijken gemakkelijker ten prooi te kunnen vallen aan psychiatrische aandoeningen dan gezonde personen, of zelfs personen die gehandicapt zijn door andere ziekten. Nochtans vertoonden die patiënten, vóór ze MS kregen, op het stuk van voorbeschiktheid voor psychologische stoornissen dezelfde vatbaarheidsgraad als een normale populatie. De ontwikkeling van vlekvormige sclerosehaarden op de hersenen schijnt die psychische stoornissen dus in de hand te werken. Eigenaardig genoeg valt er nochtans geen correlatie vast te stellen tussen de ernst van de psychische stoornissen en het aantal of de lokalisatie van die met KST vastgestelde letsels. Stress daarentegen lijkt een doorslaggevende factor te vormen bij de verschijning van psychiatrische stoornissen. Door de hersenaantastingen lijken de zieken dus kwetsbaarder te worden en minder bestand te zijn tegen de uitwendige factoren die psychische stoornissen kunnen veroorzaken.

Destijds was men de mening toegedaan dat euforie en onverschilligheid typisch waren voor MS. In feite is dat slechts bij 10 % van de patiënten het geval. Die stoornissen van het humeur houden verband met veranderingen die zich voordoen in de persoonlijkheid, veeleer dan met een affectief probleem. In tegenstelling tot hetgeen zich voordoet bij andere psychische stoornissen, bestaat er een correlatie tussen het aantal met KST vastgestelde letsels en de euforie of de onverschilligheid. Die letsels zijn meer bepaald gelokaliseerd in de centrale en achterste delen van de hersenen, evenals in de periventriculaire streken. Die storingen kunnen in de ergste gevallen soms gaan tot een totaal gebrek aan controle over de emoties, met alternerend lachen en huilen. Men denkt dat dit een gevolg is van een onderbreking van de connecties tussen de frontale hersenkwabben waar de zetel van onze emotiviteit is gelegen, en de rest van de hersenen.

Ook transitoire psychosen (en meer bepaald paranoïatoestanden) werden beschreven. Klinisch komen zij op dezelfde wijze tot uiting als bij andere psychiatrische patiënten. Wel doen ze zich op een iets latere leeftijd voor. Zij lijken verband te houden met de met KST vastgestelde letsels die zich lokaliseren ter hoogte van de temporale uitsteeksels.

Zoals wij reeds eerder zegden, is het uitzonderlijk dat psychiatrische stoornissen de eerste tekenen zijn waarmee een MS zich aanmeldt.

### **Stoornissen van de intellectuele functies**

De waan als zouden MS-patiënten helemaal niet te lijden hebben van intellectuele stoornissen, dus stoornissen van de cognitieve functies, houdt ook niet langer meer stand.

Thans wordt aangenomen dat 50 % tot 60 % van alle patiënten ervan te lijden krijgen, zowel zij die de vorm van de ziekte hebben die met periodieke opflakkingen evolueert, als zij die aan de progressief voortschrijdende vorm van de ziekte lijden.

Het vaakst getroffen zijn de geheugencapaciteit en het vermogen tot abstract denken, terwijl het spraakvermogen gespaard blijft. Het klinisch beeld verschilt van dat van de preseniele dementie (ziekte van Alzheimer) waar zich een aantasting voordoet van het leervermogen, van het globaal geheugenvermogen en van het spraakvermogen, terwijl het bij MS gaat om stoornissen van het concentratievermogen, van de memorisering en van de psychomotorische functies. In feite is de lokalisering van de letsels zeer verschillend, daar het bij Alzheimer de cellen van de hersenschors zijn die worden aangetast, terwijl MS de witte stof aantast. Bij de eerstgenoemde ziekte spreekt men dus van corticale dementie, en bij de laatstgenoemde van subcorticale dementie. De bij MS vastgestelde cognitieve stoornissen vertonen meer gelijkenis met die van personen die lijden aan de ziekte van Huntington, een ziekte die het ook op de witte stof heeft gemunt.

Ook al is de aantasting van de intellectuele functies bij MS vaak zeer discreet, toch belet dit niet dat dit dikwijls een probleem vormt voor de verrichting van het werk, voor de sociale contacten en voor de dagelijkse activiteiten.

De evolutie van die intellectuele stoornissen is nauw verbonden met de progressie van de ziekte. Men kent geen gevallen waarin die stoornissen de eerste verschijnselen vormden die de ziekte aankondigden. Een slechter werkend geheugen en een vermindering van de aandacht doen zich vooral voor bij zieken die zich al in de progressieve fase bevinden. Deze beide symptomen lijken minder vaak voor te komen bij MS-vormen waar na elke opflakking een remissie volgt. Het onmiddellijk geheugen, d.w.z. het vermogen om ogenblikkelijk iets te memoriseren, is bij deze vormen van de ziekte doorgaans niet aangetast, behalve tijdens een periode van opflakkingen. Maar het zich herinneren van recente feiten (van enkele weken tot enkele maanden geleden) gaat vaak minder goed. Over de mogelijkheid om zich feiten te herinneren die zich vele jaren geleden hebben voorgedaan, beschikken wij over weinig gegevens, maar over het algemeen lijken zich daar geen problemen voor te doen.

Er bestaat een correlatie tussen de lokalisatie van de hersenletsels en de stoornissen in het geheugen voor recente feiten. Letsels in de witte stof leiden tot een aandachtsverlies, tot problemen om de te memoriseren zaken op te slaan, en tot een gebrek aan motivatie. Daarentegen berokkent de ziekte minder schade aan het vermogen om opgeslagen informatie te onthouden en aan het spraakvermogen, twee vermogens waarvan de zetel in de cortexstreek is gelegen.

De bij MS-patiënten vastgestelde cognitieve tekortkomingen uiteten zich op zeer uiteenlopende wijzen. Bij zieken met een langzaam progressieve vorm van MS bestaat het fundamenteel deficit, dat zich van bij de aanvang laat vaststellen, in een vermindering van



de snelheid en van de capaciteit om informatie in de hersenen te verwerken. Hoewel het onmiddellijke geheugen in die fase nog intact kan zijn, gebeurt het dat taken die complexere processen impliceren wel reeds problemen stellen. Naarmate de ziekte evolueert, wordt de hersenschors van de voorhoofdskwabben geleidelijk geïsoleerd en worden de connecties tussen dat cortexgedeelte en de andere centra geleidelijk verbroken wegens de demyelinisatie van bepaalde zones. De patiënt verliest dan het vermogen om zijn geheugenopslagmechanismen en zijn informatie-oproepsystemen behoorlijk te doen functioneren. Men weet inderdaad dat een aantasting van de voorhoofdskwabben, welke ook de reden van die aantasting weze, leidt tot een verlies van de inhibitie, van de controle over de gedragingen.

In de praktijk klagen de patiënten erover dat ze vergeten wat ze van plan waren te doen, dat ze moeilijk terzelfder tijd met twee verschillende zaken kunnen bezig zijn, en dat zij de automatismen verloren zijn die het ons zo gemakkelijk maken om vele fundamentele handelingen uit het dagelijkse leven moeiteloos te verrichten. De minste handeling vergt van hen een grote inspanning om zich te concentreren op hetgeen ze moeten doen.

Affectieve en intellectuele stoornissen komen bij MS dus wel veel vaker voor dan men vroeger wel dacht. Jarenlang heeft men er weinig of geen aandacht aan besteed, misschien omdat men wou vermijden een toch al moeilijk te dragen fysieke handicap nog lastiger te maken door hem nog te verergeren met een psychologische of intellectuele dimensie. Gelukkig begint men daar nu anders over te denken. Wij mogen immers niet vergeten dat die affectieve en intellectuele stoornissen een bijkomende hinder vormen, een hinder waar met behandelingen iets tegen te doen valt, evengoed bij MS-patiënten als bij andere personen die problemen hebben op het gebied van bijvoorbeeld humeurigheid of aandachtsstoornissen.

Wel is het zo dat, zoals voor de revalidatie van de motorische functies, de wijze waarop neuropsychologische revalidatie wordt toegepast op MS-patiënten verschillend moet zijn van de wijze waarop patiënten met hersenletsels van traumatische of vasculaire oorsprong worden gerevalideerd. Het is dus primordiaal eerst met zekerheid uit te maken waaraan het gebrekkig cognitief functioneren precies te wijten is, om dan de revalidatie op de verhelping van de oorzakelijke factor toe te spitsen.

Tenslotte mag men zeker ook niet uit het oog verliezen dat bij MS de correlatie tussen gemoedsgesteldheidsstoornissen of verstoorte cognitieve functies en de KST evidentier is dan bij een fysieke handicap. Recente studies met interferon hebben aangetoond dat er al spoedig na het begin van de therapie verbetering komt in de behandelde stoornissen. Dat is dan ook de reden waarom in de protocollen van therapeutische tests thans meer en meer ook aandacht wordt besteed aan de beschrijving van de vastgestelde uitwerkingen op de cognitieve en affectiviteitsfuncties.

## **Stoornissen van het perifere zenuwstelsel (PZS)**

Het is een klassieke bewering te zeggen dat MS strikt beperkt is tot het centraal zenuwstelsel (CZS). Toch stelt men met anatomische controles en neurofysiologische onderzoeken bij MS-patiënten soms vast dat er ook in het perifere zenuwstelsel anomalieën aanwezig zijn, met name een vermindering van de dikte van de myeline en een tragere conductiesnelheid.

De cellen die instaan voor de aanmaak van myeline zijn niet dezelfde voor het CZS (oligodendrocyten) als voor het perifere zenuwstelsel (PZS) (cellen van Schwann). Als men ze onder de microscoop bekijkt, ziet men geen verschillen in de structuur : in de twee gevallen heeft de myeline het uitzicht van een spiraalvormig en zeer nauw aansluitend membraan. En ook op elektrofysiologisch vlak zijn die twee soorten cellen allebei gekenmerkt door een grote weerstand en een geringe capacitantie (isolerend vermogen).

Het enige verschil is van biologische aard : de voornaamste eiwitten waaruit ze zijn samengesteld zijn niet dezelfde. De divergentie is dus evenwel niet totaal, want sommige eiwitten zijn wel dezelfde. Men zou dus kunnen aannemen dat bij sommige gevallen van MS, één van die gemeenschappelijke eiwitten antigenisch zou werken en daardoor zowel de centrale als de perifere myeline zou aantasten. Het is wel interessant hier aan te stippen dat er ook een immunitaire aandoening van het PZS bestaat (nl. de ziekte van Guillain en Barré) en dat men bij sommige van die patiënten met KST duidelijk kan zien dat ook de centrale myeline is aangetast.

Maar hoe dan ook is het zo dat neurofysiologische studies uitwijzen dat indien bij MS wordt vastgesteld dat ook het PZS immunitaire agressies ondergaat, aan dat perifere stelsel geen belangrijke schade wordt toegebracht en de werking van dat stelsel slechts zeer matig wordt verstoord. Daarom kan men in de praktijk stellen dat MS enkel te maken heeft met het CZS.

## **Stoornissen van het sympatisch zenuwstelsel**

In principe tast MS het sympatisch zenuwstelsel niet aan. Maar de werking van dat stelsel wordt wel voor een deel geregeld door zenuwcentra die gelegen zijn in de hersenen en in het ruggemerg. Het is dus mogelijk dat de zich daar vormende sclerosehaarden secundair ook aanleiding kunnen geven tot stoornissen in het sympatisch stelsel.

Sommige studies hebben in feite uitgewezen dat er bij nagenoeg de helft van de MS-patiënten door het hart of de bloeddruk abnormaal wordt gereageerd op diverse stimuli. En in uitzonderlijke gevallen uiteten die anomalieën zich ook in de vorm van klinische stoornissen. Er bestaat evenwel geen verband tussen die stoornissen en de duur van de ziekte, of de vorm of de ernst ervan.

## **MET MS GEASSOCIEERDE ZIEKTEN**

### **Auto-immuunziekten**

Het is bekend dat twee verschillende auto-immuunziekten zich soms gelijktijdig bij éénzelfde zieke of binnen éénzelfde familie kunnen voordoen. Er werden - weliswaar zeldzame - gevallen gemeld waarin eenzelfde patiënt die aan MS lijdt, terzelfder tijd ook een andere auto-immuunziekte vertoont, bv. lupus erythematosus, myasthenie, spondylarthritis ankylopoïetica, ziekte van Crohn, pemphigus en sclerodermie. Het is evenwel zeldzaam dat die ziekten samen met MS voorkomen, en de enige conclusie die eruit te trekken valt is dat MS niet belet dat men terzelfder tijd ook nog een andere auto-immuunziekte kan krijgen.

Het gelijktijdig voorkomen van MS en andere auto-immuunziekten binnen eenzelfde familie lijkt zich even zelden voor te doen, behalve misschien wat de gevallen van immunitaire thyroïditis betreft. Al is MS een auto-immuunziekte, dan bestaat er dus toch een zeer uitgesproken orgaanspecificiteit.

### **Kanker**

Vroeger waren er zeer uiteenlopende meningen gangbaar wat de frequentie van kanker bij MS-patiënten betreft. Volgens de ene strekking lag die frequentie hoger, en volgens de andere daarentegen lager dan bij het geheel van de populatie. Uit recente studies kunnen wij besluiten dat de incidentie van kanker ook bij MS-patiënten dezelfde is.

### **Epilepsie**

De kans op epilepsie-aanvallen ligt hoger bij MS-patiënten (2 %) dan bij de normale populatie (0.5 %). Wanneer de epilepsie is begonnen lang voordat iemand ook MS kreeg, mag men redelijkerwijze aannemen dat het om een loutere coïncidentie gaat. Als de epilepsie korte tijd voor de eerste MS-opflakking is begonnen, beschouwt men die epileptische aanval soms als het beginverschijnsel voor MS. In de meeste gevallen begint de epilepsie vele jaren na de eerste symptomen van MS. Men veronderstelt dat het gaat om een epilepsie die te wijten is aan de irritatie die wordt veroorzaakt door de MS-plaques in de omgeving van de hersenschors. Het is immers op die plaatsen dat met KST of bij autopsie MS-vlekken worden vastgesteld bij patiënten die in de loop van de evolutie van hun ziekte ook epilepsie-aanvallen hebben gekregen.

Meestal gaat het bij die epilepsie om "grand mal"-crisissen (epilepsie-insulten die het gehele lichaam treffen); lokale insulten komen veel minder vaak voor. Als er redenen zijn om te geloven dat de crisis te wijten is aan een MS-plaque, dan is het gebruikelijk reeds vanaf de eerste episode te beginnen met de behandeling, in tegenstelling tot de regel die wil dat men bij idiopathische epilepsie geen therapie instelt.

## **Courante ziekten**

MS-patiënten hebben een grotere vatbaarheid voor sommige courante ziekten, zoals urinaire of longinfecties, die zich soms kunnen veralgemenen (septicemie). Daartegenover staat dat cardiovasculaire aandoeningen zoals arteriële hypertensie of hartdecompensatie minder vaak blijken voor te komen dan bij de normale populatie. Dat komt misschien doordat MS-patiënten veelal niet in staat zijn tot het leveren van fysieke inspanningen, of doordat ze uiteraard onder zeer regelmatig medisch toezicht staan.

## **Endocriene stoornissen**

Klinische verschijnselen als gevolg van neuro-endocriene stoornissen, nl. een verstoorde afscheiding van de hormonen waarvan de regulering door toedoen van het zenuwstelsel geschiedt, komen bij MS zelden voor.

Een recente studie bij een honderdtal MS-patiënten heeft geen enkele anomalie kunnen aantonen in de werking van de hypothalamus, de hypofyse of de bijnieren.

Uit autopsie-onderzoek van bepaalde delen is nochtans gebleken dat er vaak MS-plaques worden gevonden in de hersengebieden die instaan voor de regulering van de klierfuncties en meer bepaald voor de goede werking van de hypothalamus.

De stoornis die het vaakst wordt vastgesteld is een abnormale secretie van het hormoon dat de eliminering van de urine regelt en dat aanleiding kan geven tot een tekort aan sodium in het bloed (hyponatremie), wat zich kan uiten in een geleidelijke afstomping van het bewustzijn.

Er werden ook gevallen van extreme vermagering (cachexie) gemeld, die waarschijnlijk toe te schrijven zijn aan plaques gelokaliseerd in de laterale gedeelten van de hypothalamus.

Uitzonderlijk werden er bij MS-patiënten ook gevallen beschreven van een belangrijke daling van de lichaamstemperatuur (hypothermie); bij die gevallen werd vastgesteld dat er zich plaques hadden gevormd op het achterste gedeelte van de hypothalamus. Bij hyperthermie daarentegen (hogere lichaamstemperatuur) werd vastgesteld dat de plaques gelokaliseerd waren in het voorste gedeelte. Bij toediening van cortisone wordt die hypothermie niet gecorrigeerd, maar soms heeft de toediening van vitamines B1 wel een spectaculair effect. In dat geval kan men echter veronderstellen dat de oorzaak van de hypothermie bij een tekort aan vitamine B1 lag, en niet bij de aanwezigheid van plaques op de hypothalamus.

Tenslotte valt hier nog te noteren dat het weinige onderzoekswerk dat werd verricht naar

de hoeveelheid in het bloed aanwezige geslachtshormonen geen anomalieën aan het licht heeft gebracht, daar waar op dat gebied de klinische stoornissen nochtans frequent zijn. Die stoornissen zijn dus veeleer te wijten aan psychologische factoren dan aan endocriene dysfunctie.

## ZIEKTEVERLOOP BIJ MS

### Verschillende klinische vormen van het ziekteverloop

De klassieke uitspraak luidt dat de evolutie van MS onvoorspelbaar is. Dat is inderdaad zo als men het afzonderlijke geval van één enkele patiënt beschouwt; maar als men verscheidene duizenden zieken bestudeert, wordt het evident dat men MS kan onderverdelen in verscheidene klinisch vormverschillende klassen, elk met een evolutie die eigen specifieke kenmerken vertoont, en dat men de MS-patiënten kan indelen in groepen die gemeenschappelijke kenmerken vertonen.

De vorm van MS waarbij zich alleen maar occasionele opflakkingen voordoen, de zogenaamde "remittente" vorm, is gekenmerkt door het bruusk verschijnen van één of meer symptomen, die dan na zes tot acht weken geleidelijk verdwijnen, zonder restletsels na te laten. Deze perioden van verergering kunnen naar gelang van de betroffen patiënt een verschillende periodiciteit hebben, gaande van verscheidene opflakkingen per jaar tot opflakkingen met tussenpozen van verscheidene jaren.

De vorm van MS met opflakkingen en progressie, de zogenaamde "remittent-progressieve" vorm, evolueert met remissiefasen die gedurende gemiddeld 10 tot 15 jaar geen restletsels nalaten. Daarna houdt de zieke een zekere handicap over na elke exacerbatieperiode. Tijdens die fase van progressieve verergering met handicaperende restletsels blijven de opflakkingen zich voordoen, ook al zijn ze vaak geëspaceerd.

De "secundair progressieve" vorm doet zich voor bij patiënten die aanvankelijk een remittente vorm van de ziekte hebben vertoond en bij wie de opflakkingen na een zekere tijd volledig uitblijven om plaats te maken voor een langzame en min of meer regelmatige progressie van de handicaperingsgraad.

De vorm die zich van bij de aanvang als progressief voordoet, de zogenaamde "primair progressieve" vorm, begint, in tegenstelling tot de hoger beschreven secundair progressieve vorm, met insidieuze verschijnselen, meestal met problemen bij het lopen. Die problemen worden langzamerhand erger, terwijl er zich mettertijd ook andere stoornissen voordoen. Op geen enkel tijdstip vertonen die patiënten perioden van uitgesproken verergering of verbetering. De evolutie verloopt dus zeer langzaam, en de verergering is over vele jaren gespreid.

Men kan ook diverse vormen van MS onderscheiden op basis van de ernst van de evolutie. De meest voorkomende "courante vorm" is gekenmerkt door een remittente progressiviteit, met een evolutie die over vele jaren is gespreid. Na gemiddeld 17 jaar worden de patiënten gedeeltelijk hulpbehoevend, en na ongeveer 25 jaar hebben ze totaal geen zelfredzaamheid meer.

De "goedaardige vorm" van MS is die welke patiënten vertonen die tientallen jaren lang lijden aan een remittente vorm van de ziekte, gekenmerkt door opflakkingen die veelal van sensitieve aard zijn en die na elke exacerbatieperiode praktisch geen hinderende gevolgen nalaten.

Bij de "kwaadaardige vorm" daarentegen zijn de eerste ziekteverschijnselen van bij de aanvang zeer erg, en is het vooral de hersenstam die is aangetast. Reeds na drie of vier jaar, en soms zelfs na enkele maanden, kan deze vorm van de ziekte de patiënt in stervensgevaar brengen. Deze "kwaadaardige" vorm komt gelukkig zeer zelden voor, en het zijn gewoonlijk jongere mensen die erdoor worden getroffen.

Tenslotte moeten we ook aanstippen dat er eveneens "asymptomatische" vormen van de ziekte bestaan. Sommige personen zijn immers drager van de ziekte, maar vertonen geen enkel symptoom. Het is dan naar aanleiding van een KST na bijvoorbeeld een schedeltrauma of wegens hoofdpijnklachten, of naar aanleiding van de ontdekking van anomalieën in het CSV die duiden op abnormale immunitaire reacties die volstrekt vergelijkbaar zijn met hetgeen zich bij MS voordoet, dat men toevallig deze asymptomatische MS op het spoor kan komen.

De laatste jaren is de leeftijdsgrens waarna het krijgen van MS als uitzonderlijk wordt beschouwd, geleidelijk gestegen van 45 naar 59 jaar. Die "laattijdige vormen" zijn zeldzaam (0.5 %) en het voornaamste kenmerk van die laattijdige gevallen is dat het dan omzeggens altijd gaat om de primair progressieve vorm van MS. Doorgaans worden hier van bij de aanvang de onderste ledematen van de zieken motorisch aangetast, maar de evolutie, in tegenstelling tot wat men eertijds dacht, zou niet sneller verlopen dan bij de ziektevormen die op jongere leeftijd uitbreken. De andere kenmerken, en meer bepaald de hogere prevalentie bij vrouwen, vertonen weinig of geen verschillen. Wel moet hier worden aangestipt dat het moeilijk is een MS-diagnose te stellen bij personen van een reeds oudere leeftijd, daar het niet steeds evident is op de KST-opnamen met zekerheid te kunnen uitmaken of het gaat om MS-plaques dan wel om kleine vasculaire letsels die bij personen van een zekere leeftijd frequent kunnen worden vastgesteld. Een grondig onderzoek van het CSV en de aanwending van neurofysiologische technieken zijn in die gevallen dan uiterst belangrijk.

Daarentegen spreken we van "juveniele vormen" als de patiënten bij de eerste verschijnselen nog geen 16 jaar oud zijn. Zij vertegenwoordigen ongeveer 5 % van alle MS-gevallen, en bij deze vorm gaat het voornamelijk om meisjes. De ziekte breekt meestal op zeer brutale wijze uit, met als voornaamste verschijnselen stoornissen van het gezichtsvermogen en verlamming van de benen. Die klinische tekenen worden soms voorafgegaan door koorts, hoofdpijn en braken. De verdere evolutie van de ziekte vertoont nagenoeg dezelfde progressie en dezelfde frequentie van de opflakkingen. Die patiënten kunnen zich langere tijd alleen blijven behelpen, wat evenwel niet volstaat om het feit te compenseren dat ze op zeer jonge leeftijd ziek worden en ze dus uiteindelijk toch nog op een betrekkelijk jonge leeftijd (tussen 30 en 40 jaar) zwaar gehandicapt zullen

zijn.

## **Beschrijving van het natuurlijk verloop van de MS-ziekte**

Sedert een tiental jaren worden de klinische gegevens over duizenden patiënten door verscheidene onderzoekers opgeslagen in databanken. Dank zij deze statistiekmatige computer-verwerking van al die gegevens beschikken wij thans over een juister idee van wat wij de "natuurlijke historie" van MS noemen.

Die studies brengen de bevestiging van een grotere frequentie van de ziekte bij vrouwen, en dat in alle streken waar de ziekte voorkomt, een feit waarvoor wij, zoals wij reeds eerder zegden, over geen enkele zinnige verklaring beschikken.

Als wij op een gegeven ogenblik een populatie van MS-patiënten bestuderen, stellen wij vast dat ongeveer 15 % van die zieken lijden aan de remittente vorm van de ziekte, 58 % aan een remittent progressieve vorm, en 27 % aan een vorm die van bij de aanvang progressief is.

De evolutie verloopt goedaardig in 15 % van de gevallen, volgens de gewone vorm in 79 % van de gevallen, en kwaadaardig in 6 % van de gevallen. Er moet evenwel worden aangestipt dat die statistieken meestal slaan op patiënten die in een gespecialiseerd centrum worden verzorgd, en dat zij dus niet noodzakelijk overeenstemmen met de eigenlijke situatie in het gehele land waar die statistieken werden opgetekend. Als het immers gaat om de MS-zieken die in de ziekenhuizen worden behandeld, bevindt er zich onder hen een te sterke vertegenwoordiging van de ergere vormen van de ziekte die een speciale verzorging vergen. Daarentegen is er in de statistieken dan een ondervertegenwoordiging van de minder invaliderende vormen, omdat die zieken door privé-artsen worden verzorgd. Daarom wordt over het algemeen aangenomen dat de meer goedaardige ziektevormen wel 25 % van het totale aantal MS-zieken vertegenwoordigen.

De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte uitbreekt is zowel bij mannen als vrouwen 32 jaar, met dien verstande evenwel dat de primaire progressieve vormen van de ziekte op een wat latere leeftijd beginnen (gemiddeld 36 jaar).

Sommige aanvangssymptomen zijn frequenter dan andere : bij 45 % van de patiënten begint de ziekte met motorische stoornissen, bij 26 % met sensitieve stoornissen, bij 19 % met een neuritis optica of een aantasting van de hersenstam, en bij 18 % met cerebellaire stoornissen.

De tussentijd tussen de eerste en de tweede opflakking is duidelijk bepalend voor de prognose op lange termijn. Hoe langer die eerste tussentijd, hoe later de - met een zekere invaliditeit gepaard gaande - progressieve fase zich zal voordoen. De duur van die tussentijd die verloopt tussen de eerste en de tweede fase lijkt verband te houden met de leeftijd waarop de ziekte uitbreekt. Die tussentijd bedraagt immers gemiddeld 6,6 jaar



indien de ziekte vóór de leeftijd van 20 jaar opduikt, en 3,1 jaar als dat na de leeftijd van 40 jaar gebeurt. Daaruit volgt dat de periode tijdens welke de zieke zichzelf kan blijven behelpen langer is (gemiddeld 24 jaar) indien de ziekte op jonge leeftijd uitbreekt, en veel korter (gemiddeld 12 jaar) bij personen die op latere leeftijd MS krijgen. Bij de remittent progressieve vorm stellen wij vast dat de tussentijd die verloopt tussen het begin van de ziekte en het intreden van de progressieve fase langer is (nl. gemiddeld 15 jaar) indien de beginsymptomen zich hebben voorgedaan vóór 20 jaar, en korter (nl. gemiddeld 8 jaar) als de eerste symptomen na de leeftijd van 40 jaar zijn begonnen.

Wij stellen dus vast dat de leeftijd waarop de ziekte uitbreekt een van de belangrijkste factoren is die de verdere evolutie van de ziekte bepalen. Van die leeftijd hangt het immers af hoeveel tussentijd er zal liggen tussen de eerste twee opflakkingen, en die tussentijd is op zijn beurt bepalend voor de leeftijd waarop de zieke zal toe zijn aan de secundaire progressieve fase, de fase waarin hij met een zekere handicap zal af te rekenen krijgen.

Men heeft ook gezocht naar andere prognosefactoren, maar deze zijn enkel statistisch valabel als zij worden toegepast op groepen van zieken, en niet zozeer als men ze wil doortrekken naar het specifiek geval van een welbepaalde zieke.

Zo neemt men bijvoorbeeld aan dat indien de ziekte vóór de leeftijd van 25 jaar begint, indien zij zich aankondigt onder de vorm van een neuritis optica of van sensitieve stoornissen, en indien tussen de eerste en de tweede opflakking verscheidene jaren verlopen, dit evenveel factoren zijn die een gunstige prognose laten voorzien. Daarentegen laat er zich een minder gunstige evolutie verhopend indien de ziekte na de leeftijd van 30 jaar begint met motorische problemen die restletsels nalaten en indien er slechts twee of drie jaar liggen tussen de eerste en de tweede opflakking.

Een van de meest betrouwbare parameters om prognoses op lange termijn (dus op 15 of 20 jaar) te stellen, is de graad waarin de zieke 5 jaar na het verschijnen van de eerste symptomen gehandicapt is. Zeventig procent van de patiënten die zich op dat ogenblik nog helemaal zelf kunnen behelpen, zullen ook 15 jaar later nog zelfredzaam zijn, en veertig procent zelfs 20 jaar later. Volgens de statistieken zijn 50 % van de MS-patiënten na 17 jaar ziekte gedeeltelijk aangewezen op hulp vanwege hun omgeving.

MS-patiënten hebben thans beslist een betere levensverwachting dan 50 jaar geleden. Recente statistieken tonen aan dat die levensverwachting bij mannen gemiddeld met 6 jaar is ingekort, en bij vrouwen met 4 jaar in vergelijking met de sterftetafels voor de gehele bevolking. Daaruit mag evenwel niet worden geconcludeerd dat MS erger is voor mannen, want ook bij een normale bevolking sterven de mannen 5 à 6 jaar jonger dan de vrouwen. Met andere woorden : het is niet omdat zij MS hebben dat mannen vroeger

sterven dan vrouwelijke MS-patiënten, maar gewoon wegens het feit dat ze man zijn.

## **Factoren die de evolutie van MS kunnen beïnvloeden**

Sedert de eerste beschrijvingen van de ziekte, hebben wij geleerd dat van sommige omstandigheden wordt aangenomen dat zij een ongunstige invloed op de verdere evolutie kunnen hebben.

### **Trauma's**

Bij het begin van de XX<sup>ste</sup> eeuw hebben verscheidene medici gemeld dat ze een verergering of een opflakking van de ziekte hebben vastgesteld als min of meer direct gevolg van een trauma. Met dat woord worden in feite talloze verschillende pathologieën bedoeld, gaande van zware operationele ingrepen tot een gewone tandextractie, met tussen die twee extremen in, trauma's zoals een zwaar aangestoten ruggegraat of hoofd, botbreuken, verstuingen, brandwonden, elektrocuties, enz...

Men is er dus lange tijd van uitgegaan dat er een oorzakelijk verband bestond tussen die traumatische gebeurtenissen en een wijziging van de klinische toestand van de zieken. Het is dus helemaal niet te verwonderen dat die gebeurtenissen ook soms op medico-legaal vlak ter sprake komen. Het staat immers vast dat, in vergelijking met de gezamenlijke bevolking, MS-patiënten driemaal meer kans lopen dat ze na het oplopen van een traumatisme een MS-opflakking krijgen.

Eigenlijk was het onmogelijk om zich op basis van afzonderlijke gevallen een gegronde opinie te vormen; aan de hand van onderzoek dat sloeg op een groot aantal gevallen heeft men dat probleem recentelijk kunnen oplossen.

De eerste studies, die retrospectieve studies waren omdat zij gebaseerd waren op compilatie van vroegere dossiers, hebben geen correlatie kunnen aantonen tussen een "trauma" in de ruime zin van het woord en een verergering van de ziekte. Wel heeft dat onderzoek uitgewezen dat bij personen die nog geen MS-symptomen vertoonden, de eerste MS-opflakking nooit het gevolg was van een trauma. Op één uitzondering na : elektrocutie. In het kleine aantal bestudeerde gevallen noteert men een significante coïncidentie tussen dat soort ongeval en de vaststelling van een eerste opflakking. En dat verband beperkt zich niet tot het feit van de vaststelling van een opflakking korte tijd na een elektrocutie, maar geldt ook wat de plaats in het lichaam betreft waar de neurologische aantasting zich voordoet.

Bij recentere studies werd prospectief tewerk gegaan, in die zin dat vele jaren lang MS-patiënten maandelijks werden onderzocht, waarbij hun werd gevraagd zorgvuldig alle trauma's te noteren waardoor ze getroffen werden, evenals de schommelingen in hun

gezondheidstoestand. Dat nauwgezet onderzoek heeft bevestigd dat een opgelopen trauma geen invloed had op de evolutie van MS, behalve wat de gevallen van elektrocutie betreft.

Op praktisch vlak is het dus belangrijk te weten dat men, indien de noodzaak zich voordoet, bij MS-patiënten tanden mag trekken of heelkundige ingrepen mag verrichten zonder die personen bloot te stellen aan een verergering van hun ziekte. Terloops gezegd : diezelfde studies hebben ook het volksgeloof ontkracht volgens hetwelk de toestand van vele zieken verergerde na het ondergaan van een lumbale punctie.

## **Infecties**

Verscheidene prospectieve studies hebben bevestigd dat bij een infectie van het ademhalingsstelsel het risico voor een MS-opflakking driemaal hoger ligt. Dat geldt meer voor virale dan voor bacteriële infecties. In de loop van de verschillende maanden van het jaar blijft de frequentie van de spontane (dus niet infectiegebonden) opflakkingen stabiel, terwijl de frequentie van de wel infectiegebonden opflakkingen duidelijk hoger ligt in februari en maart, evenals van september tot december. Die hogere frequentie stemt volkomen overeen met die van de infecties van het ademhalingsstelsel tijdens die perioden. Die ongunstige weerslag van virale respiratoire infecties werd recentelijk bevestigd door de resultaten van een prospectief onderzoek op de patiënten die betrokken waren in de eerste klinische studie betreffende beta-interferon.

Om dat verschijnsel te verklaren werden twee hypothesen vooropgesteld. De eerste steunt op de gelijkenis van de moleculaire structuur van sommige virussen en die van myeline; de tweede hypothese, die aannemelijker is, wijt dit verschijnsel aan de afscheiding van gamma-interferon (IFN-gamma) tijdens virale infecties. Zoals men weet, stimuleert die chemische mediator de immunitaire reacties, en is bij toediening ervan aan MS-patiënten bij wijze van therapeutische proef gebleken dat het een voorbijgaande verhoging van het aantal opflakkingen veroorzaakt.

## **Inenting**

Aangezien er gebleken is dat virale infecties een ongunstige invloed op de evolutie van MS uitoefenen, is het dus logisch dat men heeft getracht dat risico in te dijken door inenting toe te dienen. Maar daar de uitwendige factor waaraan het uitbreken van de ziekte te wijten is, misschien bij het betrokken virus te zoeken is, en daar een inenting grondige reacties in het immuunsysteem verwekt, is de vrees misschien niet ongegrond dat inenting precies een ongunstige evolutie in de hand kunnen werken.

Om uit te maken of inentingen het uitbreken van MS in de hand konden werken, werd onderzoek verricht op enerzijds een algemene groep MS-patiënten, en anderzijds een groep patiënten die slechts de eerste MS-opflakking hadden doorgemaakt. Het onderzoek betrof een duizendtal dossiers van neurologische verwikkelingen die werden gemeld aan een centrum voor farmacologisch toezicht, en het ging om achttien verschillende soorten inenting. De statistische studie heeft uitgewezen dat de incidentie van nieuwe MS-gevallen en die van nieuwe opflakkingen in de loop van de dertig dagen na een inenting, duidelijk lager lag dan de spontane incidentie. Daaruit kunnen wij dus besluiten dat geen enkele van die achttien inenting de ziekte heeft doen uitbreken of het risico voor een nieuwe opflakking heeft verhoogd. De enkele zeldzame in de vakliteratuur vermelde gevallen die zich hebben voorgedaan na een inenting, zijn aan pure coïncidentie toe te schrijven.

Praktisch gezien stelt het probleem zich voornamelijk in verband met een overwogen inenting tegen griep. Op grond van een gecontroleerd onderzoek tot vergelijking tussen zieken die werden ingeënt en patiënten die een placebo toegediend kregen of helemaal niet werden ingeënt, heeft men de hypothese van een hoger risico voor opflakkingen na een griepinenting, kunnen uitsluiten. Sommige auteurs hebben zelfs gemeld dat ze minder opflakkingen of een tragere progressie van de ziekte hebben kunnen vaststellen bij zieken die een inenting kregen, als ze hun waarnemingen vergeleken met die welke ze hadden opgetekend voor zieken die tijdens de winterperiode niet werden ingeënt. Uit nauwgezette observatie van 6 zieken zowel op klinisch vlak als door middel van KST tijdens een periode gaande van één jaar vóór tot één jaar na een griepinenting met dode virussen is gebleken dat er een lagere frequentie van opflakkingen was, dat de invalideringsgraad niet toenam en dat er met KST geen nieuwe sclerosevlekken konden worden waargenomen in de loop van het jaar volgend op de inenting. Op grond van die verschillende waarnemingen mogen wij, behalve in geïsoleerde gevallen, concluderen dat een jaarlijkse inenting tegen het griepvirus aan te bevelen is.

## **Stress en tegenkanten**

In de beschrijving van zijn ziekte meldt Auguste d'Este - zoals u zich misschien nog zult herinneren - dat de eerste symptomen (vermindering van het gezichtsvermogen en stoornissen bij het lopen) zich bij hem in 1882 hebben voorgedaan na een emotionele schok. Hij had immers het nieuws te horen gekregen dat een vriend die hij kwam bezoeken, zojuist onverwacht was gestorven. Charcot zelf was van oordeel dat een verdriet of tegenslag in het gezin of op sociaal vlak het verschijnen van een eerste opflakking in de hand kan werken. In een andere anecdotische publikatie uit het einde van de XIX<sup>de</sup> eeuw wordt melding gemaakt van een persoon die de ziekte had gekregen korte tijd nadat hij zijn vrouw met een andere man in bed had aangetroffen. Sedertdien werden oorzakelijke verbanden van deze aard door sommige onderzoeken bevestigd en door andere tegengesproken. Over die kwestie zijn dus thans nog niet genoeg

wetenschappelijke gegevens voorhanden om hierover uitsluitsel te kunnen geven.

Al sedert eeuwen rapporteert men vele gevallen van personen die na het doormaken van een stressperiode een ziekte hebben gekregen. De eerste wetenschappelijke onderzoeken in dat verband dateren pas van het begin van de XX<sup>ste</sup> eeuw, en sloegen op TBC-patiënten. Zij hebben geleid tot de hypothese volgens welke stress immunodepressief zou werken en dus de vatbaarheid voor tuberculose zou verhogen. Er heerst veel interesse voor die kwestie, die zelfs heeft geleid tot het ontstaan van een nieuwe tak van de geneeskunde: de psycho-neuro-immunologie.

Een frappant experiment heeft uitgewezen dat het mogelijk is om, door het creëren van bepaalde omstandigheden, een "reflexmatige" immunosuppressie te doen ontstaan, vergelijkbaar met hetgeen zich voordoet bij de algemeen gekende geconditioneerde reflexen van Pavlov. Dieren kregen een vloeistof te drinken met saccharine erin (dus zoet smakend), en kregen op datzelfde ogenblik een immunosuppressor ingespoten. Vervolgens bleek het voldoende te zijn hun de gezoete drank voor te schotelen, om ook tevens een immunosuppressie te doen ontstaan !

Die verschijnselen berusten op complexe werkingen waarbij ook sommige streken van het CZS betrokken zijn, en waarin ook het endocrien stelsel en het immunitair systeem betrokken zijn. De wederzijdse beïnvloedingen komen tot stand door de tussenkomst van chemische mediators : endocriene hormonen, eiwitten die worden afgescheiden door het CZS (neuropeptiden), en immunomediators.

In een klinische context werden sommige wijzigingen in die chemische mediators reeds objectief vastgesteld, doch er kon tot dusver geen enkele specifieke biochemische correlatie worden aangetoond tussen een stressperiode en een later uitgebroken ziekte. Hoe dan ook kan men stellen dat er na een periode van stress spoedig een toestand van immunodeficiëntie ontstaat, maar dat er zich na drie of vier weken een weeromstuitverschijnsel voordoet. Dit stemt ergens overeen met het feit dat de patiënten meestal pas een opflakking krijgen een zekere tijd nadat zich de stresserende gebeurtenis heeft voorgedaan.

Zoals voor fysieke trauma's, zijn ook psychologische schokreacties frequenter bij MS-patiënten dan bij een gezonde populatie of bij zieken die lijden aan een andere neurologische aandoening. Een studie gebaseerd op de vergelijking van twee groepen MS-patiënten is tot de conclusie kunnen komen dat zieken die door tegenkantingen getroffen waren geweest, 3 tot 7 maal meer opflakkingen hadden, vooral als de ervaren tegenkantsing zeer sterk emotionerend had gewerkt. Het zou dus eerder de intensiteit van de stresserende situatie dan de frequentie van de episodens van tegenkantsing zijn die tot een verhoogd opflakkingrisico leidt.

Bij de meeste van die studies werd retrospectief tewerk gegaan, waardoor ze dus voor

kritiek vatbaar zijn; maar nu heeft een recent prospectief uitgevoerd onderzoek de bevestiging gebracht van het bestaan van een correlatie tussen stress en het achteraf uitbreken van een opflakking. Die correlatie is evenwel veel vager dan bij virale infecties.

## **Zwangerschap**

### **Weerslag van MS op een zwangerschap**

MS veroorzaakt geen wijzigingen in de vruchtbaarheid van een vrouw. De ziekte beïnvloedt slechts in een zeer geringe mate de evolutie en de goede afloop van een zwangerschap, en bij de bevalling verloopt alles normaal. Vruchtafdrijvingen, verwikkelingen tijdens de zwangerschap en bij de bevalling, foetusmisvormingen en miskramen doen zich bij MS-patiënten niet frequenter voor. En als het al zo is dat vrouwen die lijden aan MS minder kinderen hebben, dan komt dat doordat zij vaak oordelen dat zij niet in staat zijn een kroostrijk gezin groot te brengen, en zij dus bewust voor geboortebeperking kiezen.

### **Weerslag van een zwangerschap op MS**

Tot in de jaren 50 was het klassiek te horen beweren dat een zwangerschap het uitbreken van MS kon in de hand werken, en een nefaste invloed uitoefende op de evolutie van de ziekte. Zwangerschappen werden aan MS-patiënten niet enkel afgeraden, maar men ging zelfs zover om aan vrouwelijke MS-patiënten te suggereren dat ze zich zouden laten steriliseren, of men gaf hun de raad een abortus te laten verrichten.

Sedertdien werden diverse studies gepubliceerd die gebaseerd waren op een groot aantal zieken; die studies hebben een totaal ander licht geworpen op deze kwestie. Er is in feite gebleken dat bij slechts 3 % van de vrouwen de eerste ziekteverschijnselen zich tijdens de zwangerschap voordoen, en dat zij op lange termijn minder zwaar fysiek gehandicapt worden dan vrouwen bij wie de ziekte voor of na de zwangerschap is begonnen.

De meeste retrospectieve studies kwamen tot de conclusie dat er zich minder frequent opflakkingen voordeden naarmate de zwangerschapstoestand vorderde; die conclusie wordt nu evenwel tegengesproken door een recentelijk uitgevoerde prospectieve studie. Een interessante vaststelling betreft de KST-onderzoeken die iedere maand werden verricht op twee MS-patiënten vóór, tijdens en na de zwangerschap. Die onderzoeken hebben immers uitgewezen dat de activiteit van de KST-lletsels verminderde tijdens de zwangerschap, doch dat die activiteit aanzienlijk verhoogde na de bevalling.

Doorgaans gaat men er dus van uit dat de opflakkingen ongeveer tweemaal frequenter zijn tijdens de zes maanden na de bevalling, en dat 20 à 40 % van de MS-patiënten af te

rekenen krijgen met een opflakking in de loop van de eerste drie maanden van de postpartumperiode. En als men als vergelijkingsbasis de "puerperale jaarperiode" neemt die begint bij de aanvang van de zwangerschap en eindigt drie maand na de bevalling, dan komt men ook tot de vaststelling dat voor dat jaar het risico voor een opflakking merkkelijk hoger ligt dan voor de niet puerperale jaren.

Die hogere frequentie van de opflakkingen is evenwel niet te wijten aan psychologische factoren (stress) in verband met de bevalling, en blijft verder zonder enige invloed op de progressie van de ziekte op lange termijn. Anderzijds evolueert de ziekte bij vrouwelijke patiënten op precies dezelfde wijze, ongeacht of de ziekte voor of na de zwangerschap is opgedoken. Het feit of men al dan niet kinderen heeft noch het aantal doorgemaakte zwangerschappen zijn niet relevant wat de verdere evolutie van MS betreft.

Het beschermend effect dat door een zwangerschap wordt uitgeoefend, blijft nog moeilijk te verklaren. Men schrijft dat gunstig effect doorgaans toe aan de welgekende toestand van immunosuppressie waardoor het lichaam van een zwangere vrouw de foetus niet afstoot, hoewel die foetus voor haar organisme toch een "vreemd lichaam" is. Die tijdelijke immunodeficiëntie zou tevens verklaren waarom zwangere vrouwen kwetsbaarder zijn voor sommige virale aandoeningen, of waarom zij tijdens een zwangerschap gemakkelijker sommige soorten kanker kunnen krijgen. Die immunosuppressieve substanties worden zowel door de moeder als door de placenta en de foetus afgescheiden. Men heeft reeds verscheidene van die substanties kunnen isoleren, en hun werking werd door laboratoriumonderzoek bevestigd. Daar MS gekenmerkt is door een toestand van hyperimmunitet, is het dan ook begrijpelijk dat die substanties een matigende invloed uitoefenen op de immunitaire mechanismen die meespelen in de evolutie van de ziekte. Die hypothese komt des te aannemelijker over daar die substanties bij dieren ervoor zorgen dat zij beschermd zijn tegen EAE. Sommige van die substanties werden uitgetest als middelen ter behandeling van MS; maar die studies bleven tot dusver te anecdotisch om er uitsluitend brengende conclusies uit te kunnen trekken. Wij willen hier eveneens aanstippen dat de zwangerschapstoestand ook op nog andere aandoeningen een gunstige invloed blijkt uit te oefenen. Door sommigen wordt dat verklaard door het placebo-effect dat uitgaat van de gewijzigde psychologische ingesteldheid, en meer bepaald van een soort euforische toestand die men bij vele zwangere vrouwen kan vaststellen.

Op praktisch vlak kan men aan MS-patiënten die zich vragen stellen omtrent de weerslag van een zwangerschap op MS, antwoorden dat de frequentie van de opflakkingen twee- à driemaal hoger ligt tijdens de postpartumperiode (of onmiddellijk na een abortus), maar dat de evolutie van de invalideringsgraad op lange termijn niet ongunstig wordt beïnvloed. Verscheidene recente onderzoekswerken suggereren zelfs dat zwangerschappen een blijvend beschermend effect zouden kunnen uitoefenen op lange termijn. Die

onderzoeken hebben immers tot de conclusie geleid dat een zwangerschap en zeker opeenvolgende zwangerschappen het risico doen verkleinen dat de betroffene vrouw later MS zou krijgen of zou worden getroffen door een eerste opflakking tijdens de zwangerschap. Bovendien zou een zwangerschap voor aan MS-lijdende vrouwen tot gevolg hebben dat zij later dan normaal voorzienbaar of zelfs helemaal niet belanden in de progressieve fase.

Met geen enkele behandeling, ook niet met corticoiden, slaagt men erin efficiënt in te grijpen tegen de hogere frequentie van opflakkingen tijdens de postpartumperiode. Daar het pieken van de opflakkingfrequentie waarschijnlijk verband houdt met het bruusk wegvallen van de toestand van immunosuppressie op het ogenblik van de bevalling, zou het interessant zijn na de bevalling een of andere van die zwangerschapsgebonden immunosuppressieve substanties toe te dienen, om op die wijze te proberen dat die opflakkingen zouden uitblijven.

Indien zich tijdens een zwangerschap een opflakking voordoet, geeft men voor de behandeling ervan de voorkeur aan cortisone boven ACTH, met dien verstande evenwel dat men moet vermijden die cortisone in de loop van de eerste drie maanden zwangerschap toe te dienen, wegens het gevaar voor misvormingen van de foetus en het risico van virilisering van foetussen van het vrouwelijk geslacht. Tijdens de laatste maanden van de dracht kan de toediening van cortisone soms leiden tot een afremming van de werking van de bijnieren bij de foetus. Vooral tijdens de eerste drie maanden zal men de toediening vermijden van substanties die inwerken op het immuunsysteem, van antispastische middelen en van antalgetica die pijnen in de drielingzenuw moeten verlichten. Afgezien van de genoemde voorzorgen, is er qua medisch toezicht tijdens de prenatale periode geen verschil met het toezicht waaronder een gezonde zwangere vrouw moet staan. Wel moet er goed worden opgelet voor infecties van de urinewegen, en meer bepaald voor cystitis en voor pyelonefritis.

De verlossing geschiedt op de normale wijze, en tot een keizersnede zal enkel worden besloten indien daar obstetricale redenen voor bestaan. Epidurale anesthesie mag zonder probleem worden toegepast, zonder enig verhoogd gevaar voor opflakkingen. Bij patiënten die in de loop van het jaar vóór de bevalling langdurig met cortisone werden behandeld, moet men op zijn hoede zijn voor ontoereikende bijniersecretie. Sommigen vinden het daarom raadzaam een intramusculaire inspuiting met ACTH toe te dienen (een hormoon dat de productie van cortisone stimuleert) bij aankomst van de patiënte in de verloskamer, en 24 uur lang om de 8 uren een nieuwe inspuiting te geven. Na de bevalling is het raadzaam een wat langere rustperiode voor te schrijven dan voor een gezonde parturiënte. Het geven van borstvoeding heeft geen enkele weerslag op de ziekte.

Al heeft MS praktisch geen weerslag op de evolutie van de zwangerschap en vice versa, toch mogen wij niet uit het oog verliezen dat in sommige gevallen de moeder wegens haar eventuele handicap moeilijkheden kan ondervinden om haar baby te verzorgen. De beslissing om een kind te willen krijgen moet dus door de patiënte en haar partner worden



genomen met volle kennis van de mogelijke weerslag van de ziekte op het gezinsleven. Terloops gezegd : anticonceptiva hebben geen enkele nadelige invloed op de evolutie van de ziekte, en het zou zelfs mogelijk zijn dat ze eerder beschermend werken. Men heeft immers vastgesteld dat bij zieken die lijden aan spondylarthritis, eveneens een immuunziekte, zij die contraceptiva nemen minder opflakkingen krijgen. Bovendien is uit experimenten gebleken dat contraceptiva een beschermende barrière tegen EAE vormen. Wel is het zo dat ditzelfde beschermend effect nooit werd aangetoond bij MS-patiënten.

## **Fysieke inspanningen, vermoeidheid en temperatuur**

In 1890 heeft een Duits neuroloog verscheidene gevallen beschreven van MS-patiënten die naar aanleiding van een fysieke inspanning werden getroffen door een tijdelijke diplopie. Hij beschreef eveneens het geval van een patiënt die zich een tijdlang dicht tegen een kachel aan had opgewarmd en bij wie daardoor snel een verlies van kracht in het rechterbeen, een ongevoeligheid van de linkerarm en vooral een sterke daling van het gezichtsvermogen waren opgekomen; maar enkele uren later waren al die verschijnselen weer verdwenen. Die waarnemingen kwamen evenwel in het vergeetboek terecht, tot in 1961 een oftalmoloog, ook een Duitser, het geval beschreef van een patiënt die diplopie kreeg en een vernauwing van het gezichtsveld vertoonde telkens wanneer hij een tijdlang had gelezen of lichamelijke inspanningen had geleverd. Verwijzend naar de neuroloog die als eerste het verschijnsel had beschreven, gaf hij er de naam van "syndroom van Uhthoff" aan. In feite kan ditzelfde verschijnsel zich nog in diverse andere omstandigheden voordoen, doch meestal na een stijging van de lichaamstemperatuur (hyperthermie).

In het dagboek van François d'Este dat gaat van 1822 tot 1846, beschrijft hij tot in de bijzonderheden dat hij voor de behandeling van zijn ziekte warme baden moest nemen, waarbij de temperatuur van het water geleidelijk van warm tot heet werd opgedreven. Nooit heeft d'Este gemeld dat naar aanleiding van zo'n heet bad zijn toestand was verergerd. Ook in het begin van de XX<sup>ste</sup> eeuw werden warme baden nog voorgeschreven aan MS-patiënten; maar toen waren er wel verschillende meldingen van verergering van de neurologische toestand. Die vaststelling werd vervolgens bevestigd, en thans neemt men aan dat bij 80 % van de patiënten hun toestand verergert bij een stijging van hun lichaamstemperatuur, en dat bij 60 % van de MS-patiënten bij een hyperthermie zelfs nieuwe symptomen opduiken. Vele patiënten die wegens griep of een longinfectie hoge koorts kregen, hebben dat al moeten ervaren.

Die waarnemingen werden zelfs aangewend als basis voor een test ter bevestiging van een MS-diagnose, een test die men tot in het begin van de jaren 80 is blijven toepassen. Hij bestond erin dat men de lichaamstemperatuur van de zieke deed toenemen om te zien of er zich een tijdelijke verergering van de gemelde symptomen voordeed, of om nieuwe op MS duidende verschijnselen waar te nemen. Die methode, die men de "warmwaterbadtest" noemde, werd niet langer als zeer zinvol beschouwd nadat verscheidene gevallen werden

gemeld die naar aanleiding van die test een definitieve verergering kenden.

Wij hebben geen zinnige verklaring voor de mechanismen die maken dat de MS-toestand verergerd bij hyperthermie, langdurige fysieke inspanningen of zeer grote vermoeidheid. Sommigen menen dat de conductiviteit van een zenuw waarvan de myelineschede is aangetast, negatief wordt beïnvloed bij verhoogde temperatuur, en dat die geleidbaarheidsgraad zich minder goed kan aanpassen in situaties die van de zenuwen hogere prestaties vergen. Eigenaardig genoeg kan men vaststellen dat bij patiënten die gevoelig zijn voor temperatuurschommelingen, een opdrijving van de interne lichaamstemperatuur met 0,5 centigraad al volstaat om dit verschijnsel op te wekken. Maar aangezien bij ieder van ons onze lichaamstemperatuur in de loop van de dag gemakkelijk schommelingen vertoont gaande van 0,25 tot 0,5 graad, kunnen wij ons alleen maar afvragen waarom dat verschijnsel zich dan niet vaker voordoet. Men denkt dus dat er tot dusver nog niet geïdentificeerde andere biochemische factoren zijn waaraan dat verschijnsel nog in hogere mate te wijten is dan aan een loutere stijging van de lichaamstemperatuur.

Praktisch gesproken wordt aan MS-patiënten de raad gegeven langdurige inspanningen te vermijden, niet in de zon te gaan liggen en geen hete baden te nemen. Patiënten die zich moe voelen, moeten rusten en niet tegen die vermoeidheid willen vechten. Veelal volstaat het trouwens dat men even gaat rusten, en dat men dan spoedig de moeheid zo voelt wegebben.

## DIAGNOSE

### Klinische diagnose

Tot voor kort baseerde men zich voor een MS-diagnosestelling enkel op klinische symptomen, en kon men omtrent die diagnose pas zekerheid geven na jarenlang de evolutie van de ziekteverschijnselen te hebben gevolgd.

De twee wezenlijke kenmerken van MS zijn de veelvuldigheid van de aandoeningen die het CZS treffen, zowel chronologisch als topografisch. Tijdruimtelijk gesproken betekent die veelvuldigheid dat de evolutie van de ziekte een verloop kent met opflakkingen en remissies met veranderlijke tussenpozen. En topografisch gezien betekent die veelvuldigheid dat de MS-plaques gelijktijdig of achtereenvolgens verantwoordelijk zijn voor multiloculaire aantastingen van het CZS.

Die criteria gelden evenwel niet voor MS-gevallen die van bij de aanvang progressief evolueren. Zoals men weet doen er zich bij die vorm van de ziekte nooit opflakkingen voor. Om een geval te kunnen catalogiseren als een progressief evolutieve vorm, moet de neurologische aandoening wel constant en zonder enig respijt blijven verslecht zijn gedurende een periode van minstens 6 maanden.

De diagnosestelling was vaak niet gemakkelijk, met name in de zogenaamde monosymptomatische vormen van de ziekte. Bij die gevallen betreffen de geïsoleerde of repetitieve klinische stoornissen immers één enkele streek van het CZS, en lokaliseren ze zich bijvoorbeeld in de oogzenuwen. Als men met een dergelijk geval te maken had, was het gebruikelijk diverse technische - meestal radiologische - onderzoeken te verrichten, om op basis van de resultaten van die onderzoeken andere mogelijke diagnoses te kunnen uitsluiten. Bij die manier van diagnostiseren concludeerde men dus tot MS omdat men geen andere pathologie had kunnen aantonen die de aanwezige klinische symptomen kon verklaren. Als men thans te maken krijgt met een geval waarin op een klinische basis niet met zekerheid een MS-diagnose kan worden uitgesproken, maar waarvoor de onderzoeken van het CSV, de opgewekte potentialen en vooral de KST pathologische resultaten opleveren, spreekt men van een "op basis van laboratoriumonderzoek vaststaand" geval van MS (laboratory supported definite multiple sclerosis).

## **Paraklinische diagnose**

### **Het cerebro-spinaal vocht**

Het eerste "paraklinisch onderzoek" (zoals dat in artsentaal heet) waarmee men meer zekerheid kon krijgen omtrent de diagnosestelling, was het onderzoek van een hoeveelheid CSV dat met een spinale punctie werd afgetapt. In het begin van de jaren 60 hadden onderzoekers immers kunnen aantonen dat er in het CSV van MS-zieken abnormale eiwitten aanwezig waren. Voor dat onderzoek maakt men gebruik van een techniek waarmee de eiwitten van elkaar kunnen worden gescheiden door ze te plaatsen in een elektrisch veld dat ze naar gelang van hun respectieve grootten naar een welbepaalde zone doet migreren (elektroforese). Vervolgens kan men ze door kleuring identificeren. De eiwitten die bij dit onderzoek de meeste aandacht krijgen zijn de IgG's, antistoffen die, als zij in het CSV aanwezig zijn, duiden op het bestaan van immunitaire reacties in het CZS. Die IgG's zijn dan te zien in de vorm van gekleurde stroken die soms meer dan twintig in aantal zijn. Aangezien elke strook een welbepaalde antistof vertegenwoordigt, namelijk een eiwitsoort die wordt afgescheiden door één enkele variëteit van B-lymfocyt (een kloon), werd de veelvuldigheid van de stroken beschreven als een "oligoklonaal" aspect hebbend. Men kan de in het CSV aanwezige dosissen van IgG's ook chemisch bepalen, en de afgescheiden hoeveelheden berekenen door toepassing van een wiskundige formule.

Door die twee methodes te combineren en verder te verfijnen, is men thans op die wijze in staat die IgG's op te sporen bij zoveel als 95 % van de door MS getroffen personen. Evenwel bestaan er enerzijds met zekerheid gediagnostiseerde MS-gevallen waar die IgG's nochtans niet worden aangetroffen, en worden er anderzijds ook bij andere neurologische aandoeningen immuunreacties in het CZS waargenomen. Toch is het dank zij dat technisch onderzoek, gecombineerd met de waarneembare neurologische symptomen, mogelijk geweest minder lang te moeten wachten om met zekerheid te kunnen concluderen tot een MS-diagnose in gevallen die op klinische basis geen uitsluitsel konden bieden.

### **De opgewekte potentialen**

In de jaren '70 gingen geleidelijk ook neurofysiologische technieken, de zogenoemde "opwekking van mogelijke MS-tekenen", deel uitmaken van ons arsenaal van hulpmiddelen bij de diagnosestelling.

Wanneer men een plaats op de huid van een arm of een been in contact brengt met een zwakke elektrische stroom, ontstaat daardoor een zenuwimpuls die de baan volgt van de

gevoelszenuwen en vervolgens het ruggemerg, om zo te belanden in de gevoelsstreek van de hersenschors. Die zenuwimpuls kan op diverse plaatsen langs het gevolgde traject worden geregistreerd, met als laatste meetplaats de schedelhuid. De impuls bedraagt amper enkele duizendsten van een volt, en om zo'n zwak signaal te kunnen registreren is er een zeer sterke amplificatie vereist. Maar dan worden ook de parasiet-potentialen (artefacten) geamplifieerd. Om ze te filtreren en enkel het opgewekt gevoelszinspotentiaal over te houden, hebben wij geen ander middel dan de stimulus en de registratie ervan honderden keren te herhalen. Elke curve die overeenstemt met een stimulus wordt in het geheugen opgeslagen en wordt er toegevoegd aan de voorafgaande registraties. Enkel die curven die zich telkens weer voordoen, worden bewaard. Met dat procédé van "aftopping" kan de door de artefacten uitgeoefende invloed worden geëlimineerd. Dit verklaart tevens waarom een dergelijk onderzoek soms meer dan een half uur in beslag neemt.

De tijd die verloopt tussen het ogenblik van de stimulus op de huid van bijvoorbeeld een been en het ogenblik van de registratie van een potentiaal ter hoogte van ofwel het ruggemerg ofwel de hersenen, noemt men de "latentietijd", nl. de tijdsduur die de zenuwimpuls nodig heeft om het traject af te leggen tussen de opwekkingsplaats en de registratieplaats. Naar gelang van de betroffen soort sensitieve impuls, varieert die tijd van enkele milliseconden tot een honderdtal milliseconden.

Verscheidene zintuiglijke functionaliteiten werden op deze manier onderzocht : de tastzin in de streek van armen en benen (het opwekken van somesthetische potentialen), het gezichts-vermogen (het opwekken van visuele potentialen) en de gehoorzin (het opwekken van auditieve en hersenstampotentialen).

Wanneer er op het traject van een zenuwimpuls ergens in het zenuwstelsel een letsel bestaat, wordt de snelheid waarmee de impuls zich voortplant afgeremd en wordt de registratie van het opgewekt potentiaal vertraagd. Met die technieken kunnen stoornissen in het impulsgeleidingsvermogen worden aangetoond nog voordat die stoornissen zich uiteten in klinisch waarneembare symptomen. Niet zelden gebeurt het dat aldus anomalieën bij opgewekte visuele potentialen worden vastgesteld bij een zieke die helemaal geen gezichtsvermogensklachten heeft. Dat betekent dat die zieke een lichte asymptomatische optische neuritis heeft doorgemaakt. De vaststelling ervan dank zij de techniek van de opwekking van potentialen maakt het mogelijk aldus een letsel in een welbepaalde streek van het CZS te objectiveren. En als er dan reeds een ander geïsoleerd letsel bestond dat door klinische symptomen kon worden onderkend, brengt die vaststelling dan de bevestiging dat wij inderdaad te maken hebben met een geval dat de voorwaarde van de ruimtelijke veelvuldigheid vervult.

Sedert enkele jaren wordt ook gewerkt met de techniek van de "opgewekte motorische potentialen". Zoals uit de naam van die techniek blijkt, is het hier niet de bedoeling de zintuiglijke, maar wel de motorische conductiviteit te meten. Door de schedel heen wordt in de motorische cortex een stimulus opgewekt door middel van elektrische stroom, of

beter nog door het creëren van een magnetisch veld. Die aan de motorische hersencellen doorgegeven stimulus veroorzaakt een zenuwimpuls die zich langs de motorische zenuwbanen verplaatst naar de spieren van een arm of een been en er een registreerbare kleine beweging veroorzaakt. Naar gelang van de afstand tussen de hersenen en de aangesproken spier, ligt de latentietijd tussen 10 en 25 milliseconden. Bij MS bewijst deze techniek goede diensten door letsels van de motorische zenuwwegen aan te wijzen, ook al komen die letsels nog niet tot uiting in de vorm van een door de patiënt merkbare spierkrachtvermindering. Deze techniek is dus op motorisch vlak even belangrijk als de techniek van de opgewekte potentialen op zintuiglijk vlak.

### **Gecomputeriseerde axiale tomografie (CAT - computerized axial tomography)**

De gecomputeriseerde axiale tomografie, meestal "scanner" genoemd, is een techniek die gebaseerd is op de gecombineerde aanwending van enerzijds de gedifferentieerde absorptie van X-stralen door de lichaamsweefsels, en anderzijds de mogelijkheid om op selectieve wijze telkens een "schijf" van een orgaan in beeld te brengen.

Bij conventionele radiografie wordt met door een lichaamsdeel heen gestuurde X-stralen een beeld vastgelegd op een fotografische film. Maar bij het "scannen" wordt gewerkt met een groot aantal zij aan zij geplaatste kleine meettoestelletjes, die hoeveelheden X-stralen registreren die worden opgemeten voor en na het doorkruisen van een orgaan, bijvoorbeeld de hersenen. Met de geregistreerde verschillen beschikt men over een kwantitatieve meting van de hoeveelheden X-stralen die werden geabsorbeerd door elk welbepaald hersengedeelte dat door elk van de meetertjes wordt gecontroleerd. De geregistreerde waarden worden dan door een computerprogramma omgezet in een beeld bestaande uit zones met een welbepaalde grijsschakering die kan gaan van helemaal zwart tot helemaal wit. Met hoemeer registreermeter-tjes er wordt gewerkt, hoe scherper het beeld dat met behulp van de computer wordt geproduceerd.

Een scanner is veel gevoeliger en biedt veel meer mogelijkheden dan de conventionele radiologische technieken. Daarom koesterde men de hoop dat men met een scanner de door MS aangerichte hersenletsels beter zou kunnen visualiseren. Maar jammer genoeg maakt een scanner enkel de grote periventriculaire MS-plaques zichtbaar, evenals de atrofie van de witte stof ten gevolge van de sclerose. In enkele zeldzame gevallen kon men na injectie van grote hoeveelheden contrastmiddel op het CAT-beeld vaststellen dat de contrastmiddelen doordringen tot in het hersenweefsel op de plaatsen waar er actieve letsels zijn die verband houden met stoornissen in de capillaire permeabiliteit.

Op MS-gebied heeft de scanner ons dus eerder ontgoocheld, en heeft hij met name de verwachting niet kunnen inlossen dat hij zou bijdragen tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van de diagnosestelling.

## De kernspintomografie (KST)

De nucleaire magnetische resonantie of kernspinresonantie werd in 1946 ontdekt door twee onafhankelijk van elkaar werkende Amerikaanse onderzoekers, F. Bloch en E. Purcell, die in 1952 samen de NOBEL-prijs ontvingen.

De klinische toepassingen ervan bleven aanvankelijk uit wegens technische redenen. Zo bijvoorbeeld was het, om met het systeem te kunnen werken, eerst nodig enorme magneten te bouwen die bovendien een uniform magneetveld moesten hebben. De eerste beelden die met dit systeem werden gemaakt (buizen gevuld met water) dateren van 1973. In 1974 werd het systeem voor het eerst toegepast op een levend wezen (een muis), en in 1976 voor het eerst op een mens (thorax). Voor de eerste magnetische resonantiebeelden van de hersenen (waar het trouwens ging om MS-patiënten) hebben wij moeten wachten tot 1981. Al spoedig bleek dat deze techniek een grote vooruitgang voor een betere kennis van de MS-ziekte betekende. Daarom achten wij het nuttig hierna de basisprincipes van die techniek uiteen te zetten.

Ongeveer twee derden van de atoomkernen hebben rond zich een zeer zwak magnetisch veld dat te wijten is aan het feit dat zij als tolleren roterend in beweging zijn. Waterstofatoomkernen zijn in alle weefsels te vinden, met name als een bestanddeel van watermoleculen ( $H_2O$ ). Bovendien is het zo dat waterstofkernen over een van de sterkst geladen magnetische velden beschikken. Het zijn die twee eigenschappen die in de KST-techniek worden benut om de verschillende weefsels van het menselijk lichaam in beeld te brengen.

In normale omstandigheden zijn de van nature bestaande magnetische velden te zwak om meetbaar te zijn, mede doordat de assen normaal allemaal een verschillende oriëntatie hebben, zodat de bestaande zwakke velden elkaar niet onderling versterken. Maar wanneer de hersenen binnen een magnetisch veld worden geplaatst, richten de rotatieassen van alle moleculen zich parallel met dat veld, de ene naar rechts, de andere naar links. Van de miljoenen kernen die aldus de natuurlijke oriëntatie van hun as wijzigen, zijn er enkele weinige kernen die de voorkeur geven aan één van de twee richtingen, en die ongelijkheid volstaat om het resulterend zwak magnetisch veld meetbaar te maken.

Resonantie is een verschijnsel uit de fysica dat kan worden waargenomen als men te maken heeft met twee systemen die trillingen of oscillaties vertonen. Resonantie bestaat in een overbrenging van energie van het ene systeem naar het andere, en die overbrenging bereikt haar piekwaarde wanneer de frequenties van de twee systemen samenvallen, m.a.w. wanneer ze synchroon gefaseerd zijn. Iedereen weet dat men door tegen de zitbak van een schommel te duwen een schommelbeweging doet ontstaan waarvan de kracht des te groter is als het duwen wordt uitgeoefend in precies dezelfde richting als die van de schommelbeweging. Ook kent iedereen het verschijnsel van een kristallen glas dat aan een

hoge toon wordt blootgesteld, dat resonerend gaat meetrillen, zodoende een hoeveelheid energie accumuleert en uiteindelijk uiteenbarst.

Wanneer de kernen aan een uitwendig magnetisch veld worden blootgesteld, nemen hun rotatie-assen een richting aan die evenwijdig loopt met het magnetisch veld. De kernen lijken wel tolleren die op hun pin ronddraaien met hun as loodrecht naar de grond gericht.

Als men op die kernen nu lateraal een tweede elektro-magnetische kracht laat inwerken, waarvan de richting loodrecht op hun as en dus ook op het aanvankelijk magnetisch veld staat, blijft die as haar evenwijdigheid met het eerste veld niet behouden, maar gaat die as van die evenwijdigheid afwijken. Die kernen lijken dan wel tolleren die hellend ronddraaien rond een as die afwijkt van de verticale richting, terwijl het bovendee van de tol langzaam in de ruimte een cirkel beschrijft. Die specifieke beweging (precessie genoemd) produceert wisselstroom die met antennes waarneembaar is. En het is dat stroomsignaal dat door de computer zodanig wordt verwerkt dat er een beeldvorming ontstaat.

Wanneer nu de tweede elektromagnetische krachtbron wordt uitgeschakeld, gaan de kernen geleidelijk opnieuw hun oorspronkelijke positie innemen, en richten hun assen zich weer in een richting die evenwijdig ligt met het eerst opgewekte magnetisch veld. Die beweging, relaxatie genoemd, doet kinetische energie vrijkomen die wordt overgebracht op de omgevende moleculen en structuren. De relaxatietijd die met dit verschijnsel overeenstemt wordt longitudinale relaxatietijd of T1 genoemd.

Anderzijds is het zo dat de kernen die aan een magnetisch veld worden blootgesteld, niet homogeen zijn. Na excitatie vertonen ze allemaal dezelfde precessiebeweging, maar na een zekere tijd beginnen ze onderling energie uit te wisselen waardoor bij sommige kernen een verschillende beweging ontstaat. Naarmate de tijd verloopt worden de verschillen tussen de kernen groter en groter, en uiteindelijk komt men opnieuw tot de aanvankelijke - "anarchistische" - toestand, waarbij elke kern zijn eigen richting heeft. In die toestand valt dan weer geen enkel magnetisch veld meer te registreren. De tijd die nodig is om tot een nulwaardig magnetisch veld terug te keren, wordt transversale relaxatietijd of T2 genoemd. De duur van die tijd hangt af van de snelheid waarmee de kernen hun onderling synchrone fasering verliezen.

Het is van belang die verschijnselen te kennen, omdat het precies die twee relaxatietijden zijn die maken dat men goed gecontrasteerde en duidelijk gedetailleerde beeldvormingen van de hersenweefsels kan produceren.

Tijdens de relaxatietijd T1 wordt de kinetische energie in de vorm van warmte overgezet naar de omgevende structuren, en die overzetting doet in hun kernen een resonantieverschijnsel ontstaan waarvan de intensiteit afhankelijk is van de grootte van de betrokken moleculen. Bij eenzelfde hoeveelheid uitgewisselde thermische energie bereikt water een veel hogere frequentie dan de grote eiwit- of vetmoleculen. Voor die grotere moleculen zal, op basis van een hogere frequentie, de relaxatietijd van langere duur zijn.



Anderzijds is het ook zo dat de watermoleculen die vastzitten aan grote moleculen, een minder hoge frequentie aannemen dan losse watermoleculen. Op die wijze is het mogelijk het "losse" water van het cerebro-spinaal vocht te onderscheiden van het water dat vastzit binnen in de cellen of in de intercellulaire ruimten. Het is deze zelfde techniek die tevens ook betere mogelijkheden biedt om aan te tonen dat er zich een doordringing van contrastmiddel tot in het hersenweefsel voordoet. Het contrastmiddel is immers zichtbaar in de vorm van witte vlekken, daar waar de MS-plaques, die zich bij deze techniek kenmerken door hun slechtere zichtbaarheid, op KST-beelden zwart zijn.

Eenzelfde verschijnsel doet zich voor wat de relaxatietijd T2 betreft. Het gebrek aan homogeniteit tussen de kernen van een weefsel maakt dat de snelheid waarmee ze gaan afwijken van de aanvankelijke uniforme precessiebeweging, verschillen vertoont naar gelang van de verschillende lokalisaties in dat weefsel. Met andere woorden : de duur van de relaxatietijd T2 hangt af van de chemische samenstelling van het betrokken weefsel. Het is bij T2 dat men het best de MS-plaques te zien krijgt, en wel onder de vorm van witte vlekken.

Men kan ook metingen verrichten van de duur van die relaxatietijden. In vrij water is de duur van de relaxatietijd T1 zeer lang en bedraagt hij nagenoeg 2 seconden. Bij vetten en eiwitten daarentegen is T1 van korte duur (nagenoeg 200 milliseconden). De relaxatietijd T2 is van kortere duur, en ligt - naar gelang van het betrokken weefsel - tussen 30 en 500 milliseconden.

Dank zij de vooruitgang van de techniek (zoals de "overbrenging van magnetisering") worden er van jaar tot jaar verbeteringen aangebracht aan de kwaliteit van de beelden, waardoor men komt tot een betere aantoonbaarheid van de aanwezigheid van een oedeem, een beter onderscheid tussen recente en minder recente aantastingen van de myeline, een betere situering van de zones waar nieuwe myeline wordt aangemaakt of axonen worden vernietigd, enz.

Door het magnetisch veld van één of meer binnen een molecule gelegen kernen te wijzigen, doen er zich veranderingen voor in de fysische eigenschappen van geheel de molecule. Dat verschijnsel, dat "chemical shift" wordt genoemd, kan met spectroscopie worden waargenomen en maakt het mogelijk de chemische samenstelling van een lichaam te bestuderen. Jaren geleden vormde dit trouwens de eerste toepassing van magnetische resonantie in industriële research. Het werd dus mogelijk een vergelijking te maken van de hoeveelheden van sommige eiwitten, aminozuren of vetten in het normaal hersenweefsel en in de plaques, te vergelijken waarin recente en reeds eerder gevormde plaques van elkaar verschillen, de zones te bestuderen waar de myeline vernietigd is, enz. Die technieken bieden tevens de mogelijkheid om vergelijkingen te maken tussen het uitzicht van de letsels op de KST-beelden en de ermee geassocieerde biochemische anomalieën.

Van zodra in het begin van de jaren '80 de eerste KST-installaties op de markt zijn

gekomen, heeft men er zich al spoedig rekenschap van gegeven - ook al presteerden die eerste installaties destijds lang niet zo goed als nu - dat KST op MS-gebied een spectaculaire vooruitgang betekende om algemeen gezien te komen tot betere aantoning van de aanwezigheid van MS-plaques, en om in het bijzonder een duidelijker beeldvorming te krijgen van de in verband met de actieve letsels vastgestelde stoornissen inzake capillaire permeabiliteit.

De eerste vergelijkende studies tussen de prestaties van de scanner en die van de KST bij het aantonen van sclerose-plaques in de hersenen hebben uitgewezen dat in een groep van tien patiënten, 19 sclerose-plaques konden worden zichtbaar gemaakt met de scanner, en 112 met KST. Bovendien is na het overlijden van patiënten die korte tijd voordien een KST hadden ondergaan, uit de vergelijking van de opnamen met de overeenstemmende schijven van de hersenen gebleken dat de correlatie tussen de aanwezige plaques en de opnamen bijzonder frappant was.

Vóór het KST-tijdperk waren wij voor het stellen van een MS-diagnose vooral aangewezen op klinische onderzoeken. In 1983 heeft een comité van deskundigen nieuwe richtlijnen voorgesteld, waarbij wordt uitgegaan van verschillende technische onderzoeken waarmee anomalieën kunnen worden geobjectiveerd die op klinisch vlak nog latent zijn. Tot dat arsenaal van moderne technieken behoren : de opgewekte potentialen, de wijzigingen in het CSV en de beeldvorming van de hersenen (met scanner en KST). Doordat met die technieken een asymptomatisch letsel kan worden geobjectiveerd, is het vaak dank zij die technieken dat het bestaan van meervoudige aantastingen van het CZS kan worden aangetoond, wat uitermate belangrijk is omdat precies die meervoudigheid een fundamentele vereiste vormt om een MS-diagnose te kunnen uitspreken. Zo komt het dat men thans niet enkel op basis van klinische tekenen met zekerheid een MS-diagnose kan stellen, maar ook op basis van bijkomende onderzoeken.

Jammer genoeg kwam men al spoedig tot de ontgoochelende vaststelling dat er weinig correlatie bestaat tussen de met KST vastgestelde letsels en de klinische toestand van de patiënten. Niet zelden gebeurt het immers dat bij goedaardige MS-gevallen de KST-beelden talloze letsels vertonen, terwijl bij zwaar gehandicapte patiënten op de KST-opnamen slechts twee of drie letsels in de hersenen te zien zijn. Voor sommige gevallen hebben wij daarvoor een verklaring. Bij verlamming van de benen is het immers zo dat die verlamming meestal het gevolg is van een sclerotische vlek in de streek van het ruggemerg, een streek die ook met de modernste KST-installaties moeilijk in beeld te brengen is. Eén enkel letsel op een ongelukkige plaats in het CZS, toevallig een plaats die belangrijke functies controleert, leidt tot klinische stoornissen die veel belangrijker kunnen zijn in de witte stof rond de hersenventrikels. De meeste waargenomen letsels komen trouwens nooit tot uiting in de vorm van klinische verschijnselen; enkel voor 5 % zou dat wel het geval zijn.

Verder moet men weten dat de KST-beelden niet noodzakelijk MS-specifiek zijn : misschien gaat het gewoon maar om een plaatselijk oedeem of om een beschadiging van

de myeline. Die verschijnselen zijn immers ook aanwezig bij andere aandoeningen, als daar zijn : arteriële hypertensie, hersenthrombose, bepaalde deficiënties van het metabolisme (gebrek aan vitamine B12), evenals bij sommige infectieziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Lyme). Gelukkig doen de meeste van die pathologieën (behalve de ziekte van Lyme) zich doorgaans voor bij oudere mensen, terwijl MS meestal rond de leeftijd van 30 jaar ontstaat. De specificiteitswaarde van een KST, m.a.w. de betrouwbaarheid ervan om te kunnen concluderen tot een geval van MS, ligt dus veel hoger als het gaat om jonge volwassenen, maar vermindert als het gaat om personen van meer dan 50 jaar.

De met KST zichtbaar wordende letsels hebben een verschillend aspect naar gelang van de betroffen vorm van de ziekte. Bij progressieve chronische vormen zijn er over het algemeen meer letsels te zien dan bij de meer goedaardige vormen of bij de remittent-progressieve vormen. Die letsels situeren zich dan veelal ter hoogte van de hersenstam en van het cerebellum. In de hersenen zelf gebeurt het vaak dat verscheidene dicht bij elkaar liggende letsels te zien zijn als één enkel groot letsel. Maar zoals wij er reeds eerder op wezen, is er bij sommige meer goedaardige vormen van MS soms een indrukwekkend aantal letsels zichtbaar, terwijl de betroffen persoon klinisch in een omzeggens normale toestand verkeert.

Psychiatrische stoornissen en stoornissen van de cognitieve functies lijken een grotere correlatie te vertonen met de KST-letselbeelden dan lichamelijke handicaps. Het bestaan van psychiatrische stoornissen wordt vaak in verband gebracht met letsels die te zien zijn ter hoogte van de temporale hersenkwabben. Bij demente personen daarentegen observeert men vaak een belangrijke afname van de myeline - en dus een atrofie - van het corpus callosum, d.w.z. van de zenuwvezels die de twee hemisferen met elkaar verbinden. En tenslotte lijken stoornissen in het onthouden van recente feiten en in het in staat zijn tot abstract denken, in het redenerings-vermogen, in het begripsvormingsvermogen, in de verbale expressie en in het oplossen van visueel-ruimtelijke problemen, nauw verband te houden met het totale volume van de letsels.

Onze kennis inzake de reële evolutie van de ziekte, inzake het "natuurlijk verloop" ervan, werd in aanzienlijke mate verrijkt door frequente KST-onderzoeken die iedere zieke met regelmatige tussenpozen te ondergaan krijgt, evenals door het gebruik van een contrastmiddel (Gadolinium) waarmee capillaire permeabiliteitsstoornissen in de hersenen kunnen worden opgespoord.

De eerste series KST's van eenzelfde zieke werden gemaakt zonder contrastmiddel. Daaruit hebben wij geleerd dat de ziekte in haar remittente vorm veel actiever evolueerde dan uit klinische observatie kon worden verondersteld. In feite zijn de met KST zichtbare nieuw ontstane letsels 5 à 10 maal frequenter dan het tot uiting komen van nieuwe klinische verschijnselen. Terwijl wij op de KST-beelden zien dat er letsels zijn die nieuw opkomen en andere die weer verdwenen zijn, dat die letsels nu eens samenkoeken en dan weer separaat zichtbaar zijn, en dat hun volume nu eens toeneemt en dan weer afneemt, valt er in de toestand van de zieke ondertussen vaak helemaal geen verandering te

bespeuren.

Door aanwending van een contrastmiddel kon het bestaan worden aangetoond van duidelijk gelokaliseerde hersenpermeabiliteits-stoornissen, die tot gevolg hebben dat het contrastmiddel kan doordringen tot in het hersenweefsel, wat zichtbaar wordt door toepassing van de techniek T1. Door de hersenen te onderzoeken van een patiënt die overleden was korte tijd nadat hij een KST had ondergaan, kon worden vastgesteld dat die beelden overeenstemden met "actieve" MS-plaques, plaques dus die onder de microscoop duidelijke tekenen van inflammatie vertoonden, gekenmerkt door een accumulatie van lymfocyten rond de bloedvaten, in verband met een lokaal oedeem. Seriële studies op eenzelfde zieke hebben aangetoond dat die abnormale doordringing over het algemeen na één maand verdwijnt, en zich nooit langer dan gedurende zes maanden voordoet. Bijna steeds zijn er als vervolg op deze typische beelden van actieve plaques nieuwe plaques te zien bij T2. Alles zou er dus op wijzen dat die permeabiliteitsstoornissen de eerste pathologische voortekenen vormen dat daar nadien een sclerosevlek zal ontstaan. Die permeabiliteitsstoornissen zijn dus zeer betekenisvol als getuigen van de infraklinische activiteit van de ziekte, of anders gezegd, van het onzichtbare gedeelte van de ijsberg.

Die seriële studies hebben ons eveneens geleerd dat per jaar het aantal actieve plaques 5 à 6 maal hoger ligt bij de secundaire progressieve vormen van MS dan bij de primaire progressieve vormen; op klinisch vlak is er nochtans niet veel verschil in de manier waarop die twee vormen evolueren.

Aanvankelijk werd KST aangewend als hulpmiddel bij de diagnosestelling en vervolgens om een beter inzicht te krijgen in de reële evolutie van de ziekte. Thans gebruikt men KST ook om de uitwerking van een behandeling op de activiteit van de ziekte te objectiveren. De eerste waarnemingen in die zin hadden plaats ter gelegenheid van de behandeling van opflakkingen met cortisone; daaruit is gebleken dat na intraveneuze toediening van hoge dosissen reeds na enkele dagen nagenoeg 80 % van de actieve letsels geen contrastmiddel meer lieten doordringen. Dit gaat dan vaak gepaard met klinische beterschap, wat zou kunnen betekenen dat cortisone normaliserend inwerkt op de capillaire permeabiliteit, en de afbraak van de myeline afremt.

Tot voor enkele jaren zijn de klinische pogingen om de evolutie van de ziekte te vertragen vruchteloos gebleven, en onderzoeken op basis van KST-opnamen hebben geen enkele afremming kunnen aantonen, noch wat de activiteit van de letsels betreft, noch wat hun progressie in aantal en in omvang betreft. In een publicatie daterend van 1990 werd een duidelijke vermindering van de actieve plaques gemeld als gevolg van een behandeling met een krachtige immunosuppressor (mitoxantrone). In 1993 werd op basis van Amerikaans researchwerk met interferon-beta aangetoond dat de behandelde patiënten duidelijk een kleiner aantal actieve letsels vertoonden, dat de jaarlijkse frequentie ervan merkkelijk was afgenomen en dat er minder nieuwe plaques verschenen. Met die indrukwekkende resultaten contrasteren dan evenwel de weliswaar gunstige maar geringe uitwerking van die behandeling op de frequentie van de opflakkingen, en de uiterst

zwakke afremming van de progressie van de ziekte. Die weerslag van IFN- $\beta$  op de met KST zichtbaar gemaakte letsels is een doorslaggevende factor geweest in de beslissing van het Amerikaans Ministerie van Volksgezondheid om, voor de eerste maal in de geschiedenis van de MS-ziekte, een geneesmiddel te erkennen als causaal behandelingsmiddel van de ziekte.

## BEHANDELING

### De eerste pogingen

De houding die door de geneeskunde aanvankelijk werd aangenomen ten opzichte van MS, lijkt eerder defaitistisch te zijn geweest. De artsen die in de XV<sup>de</sup> eeuw aan het ziekbed van de Heilige Lidwina werden ontboden, zagen haar ziekte immers als een door God gewilde lotsbeschikking, en waren van oordeel dat ze onmachtig stonden tegenover haar ziekte. Daar tegenover staat evenwel dat François d'Este in de XIX<sup>de</sup> eeuw in zijn dagboek melding maakt van talloze reeds bestaande medicamenteuze of fysieke behandelingen die hij te ondergaan kreeg in de hoop dat zij beterschap zouden brengen in zijn toestand.

Voor de eerste wereldoorlog hadden wij helemaal geen idee van de oorzaken van MS, en waren de door de officiële geneeskunde voorgestelde behandelingen gebaseerd op toevallige observaties of op soms zinvolle en soms minder zinvolle hypothesen in verband met de oorsprong van de ziekte.

Zo werd er bijvoorbeeld behandeld met geneesmiddelen om het bloed minder stollend te maken, omdat men dacht dat de plaques het gevolg waren van talrijke kleine thrombosen van de bloedvaten in de hersenen. De hypothese van micro-embolieën in vetweefsel als veroorzakers van MS wordt trouwens ook vandaag nog door enkele neurologen voorgestaan.

Verscheidene soorten diëten werden voorgeschreven, de ene vetarm wegens het feit dat MS frequenter voorkomt in landen waar veel vetstoffen worden gegeten, de andere rijk aan koolhydraten waaraan in het bloed van MS-zieken een tekort bleek te bestaan. Verder werden ook verscheidene "desensibiliseringstechnieken" aangewend omdat men ook in die tijd reeds dacht dat MS een allergieziekte - en dus een hyperimmunitaire ziekte - van het CZS was. Jammer genoeg was onze kennis op dat gebied toen zeer beperkt en zijn die pogingen dus vruchteloos gebleven. Hetzelfde heeft zich voorgedaan voor diverse substanties, en met name voor sommige enzymen die werden toegediend om een "shokeffect" teweeg te brengen, evenals voor de "autohemotherapie" die erin bestond bij een patiënt veneus bloed af te nemen en het hem onmiddellijk intramusculair te herinjecteren.

Herhaalde bloedtransfusies werden voorgeschreven in de hoop dat de patiënt er de weerstand tegen de ziekte in zou vinden waaraan het hem ontbrak, en die gezonde personen wel zouden gehad hebben. Die hypothese is inderdaad niet helemaal ongegrond, en heeft aan de basis gelegen van verscheidene meer recente onderzoeken naar de "transfer factor", een niet nader geïdentificeerde aan lymfocyten onttrokken substantie die bij sommige ziekten inderdaad wel enige resistentie kan overbrengen. Maar bij MS zijn die

verschillende pogingen zonder uitwerking gebleven.

Medicaties tegen TBC werden aanbevolen door een wereldvermaard neuroloog, die had vastgesteld dat een van zijn zieken, die zowel TBC als MS had, in een betere neurologische toestand verkeerde na zijn TBC-behandeling.

Ook nog andere en meer voor kritiek vatbare therapeutische pogingen werden ondernomen. Zo bijvoorbeeld de intraveneuze injectie van kleurstof (trypaanrood), met de bedoeling de ondoordringbaarheid van de hersenhaarvaten te restaureren en te versterken; die ondoordringbaarheid liet immers te wensen over op de plaatsen waar er zich plaques hadden gevormd. Die behandeling had natuurlijk alleen maar als effect dat de patiënten eruit zagen als gekookte kreeften, en van enige klinische beterschap was helemaal geen sprake.

Het is dan ook niet te verwonderen dat de loutere idee om MS te willen behandelen, als een utopie werd beschouwd en met een slecht oog werd bekeken door de toenmalige neurologische specialisten. Korte tijd na de laatste wereldoorlog zei een vermaard Amerikaans neuroloog tot zijn collega's ": "Als u uw wetenschappelijke loopbaan wilt verknoeien, publiceer dan iets positiefs over de behandeling van MS".

### **Alternatieve geneeswijzen en officiële geneeskunde**

Doordat de neurologen niet meer geïnteresseerd waren in het behandelen van MS, en doordat de officiële geneeskunde machteloos stond wat de genezing van de ziekte betreft, zijn vele teleurgestelde zieken hun toevlucht gaan zoeken bij alternatieve genezers; ook vandaag nog gebeurt dat courant.

Vaak stellen patiënten de vraag welke rol de alternatieve geneeswijzen kunnen vervullen in de behandeling van MS, en welke houding de officiële geneeskunde in dat opzicht aanneemt.

Men hoort inderdaad wel eens beweren dat de officiële geneeskunde, die toch toegeeft dat ze niet in staat is MS te "genezen", ruimdenkend genoeg zou moeten zijn om open te staan voor alle andere mogelijkheden tot verbetering van de toestand van de zieken. Sommigen zijn zelfs van mening dat die twee strekkingen wellicht veel efficiënter zouden worden door samen te werken in plaats van elk hun eigen weg te gaan.

Vooreerst willen wij erop wijzen dat de officiële geneeskunde, ook al is zij nog niet in staat MS echt te genezen, toch voortdurend vorderingen blijft maken om de ziekte beter en beter onder controle te krijgen. Het beste bewijs daarvan is dat de levensverwachting van de zieken de laatste dertig jaar is verdubbeld. Bovendien beschikken wij nu sedert twee

jaar over geneesmiddelen die de progressie van de ziekte afremmen als zij van bij het verschijnen van de eerste symptomen worden toegediend.

Verder moet alles binnen de juiste context worden bekeken, en willen wij er daarom aan herinneren dat er twee soorten ziekten bestaan : enerzijds de ziekten die worden veroorzaakt door een letsel van een weefsel of een orgaan - de zogenoemde organische ziekten - en anderzijds de zogenoemde "functionele" ziekten waarbij stoornissen optreden in sommige belangrijke lichamelijke functies zonder dat de aanwezigheid van enig letsel kan worden aangetoond.

Wat de organische ziekten betreft, kent de officiële geneeskunde in alle gevallen de precieze oorzaak, of dan toch de pathologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de letsels. Dat maakt dat ze in bijna al die gevallen over een remedie beschikt in de vorm van geneesmiddelen of van een chirurgische ingreep.

Die remedies, die meestal in de toediening van geneesmiddelen bestaat, werden ons overgeleverd uit de Griekse, de "Galenische" geneeskunde, die deze naam kreeg omdat de basissen ervan door de Oud-griekse geneesheer Galenus werden gelegd. In die geneeskunde zijn de geneeskrachtige uitwerkingen te danken aan actieve substanties afkomstig van planten, dieren of mineralen. Niemand zou er ook maar aan denken de werkzaamheid van die natuurlijke producten in twijfel te trekken. Soms gaat het nochtans om gevaarlijke producten, zoals giftige paddestoelen of slangegif. Tot aan de tweede wereldoorlog waren de apotheken nog prachtige officina's vol ladenkasten en bokalen waarop telkens de Latijnse naam van de betrokken planten te lezen stond.

Naargelang de farmacologie en de chemie zich verder ontwikkelden, hebben de apothekers hun ladenkasten geleidelijk vervangen door vitrinekasten met rekken vol doosjes met daarin de gezuiverde actieve principes zoals ze door de farmaceutische industrie op de markt worden gebracht.

De aanmaak van die stoffen en de bestudering van hun effecten op het menselijk organisme geschieden sedert het einde van de XIX<sup>de</sup> eeuw op basis van de principes van de experimentele geneeskunde die door Claude Bernard werden geformuleerd. Zo ontstond de officiële geneeskunde, die met de andere wetenschappelijke disciplines gemeen heeft dat ze gebaseerd is op redenering en logica.

De artsen spreken dezelfde taal en gebruiken dezelfde werkmethode als fysici of scheikundigen, waardoor zij die andere wetenschappelijke disciplines in het uitoefenen van hun geneeskunde kunnen integreren en aldus over een groter arsenaal van therapeutische mogelijkheden kunnen beschikken. De officiële geneeskunde is dus de rechtstreekse erfgename van een aanvankelijk empirische geneeskunde die evenwel, dank zij de "verlichte eeuw" en de industriële ontwikkeling, thans is gaan werken op basis van strikte, rationele en wetenschappelijke werkmethode. Het is dus logisch dat zij in onze samenleving de officiële geneeskunst vertegenwoordigt.



Naast die zogenoemde organische aandoeningen zijn er de zogenoemde "functionele" ziekten waarbij zich stoornissen voordoen in de belangrijke functies van het organisme (motiliteit, sensibiliteit, spijsvertering, gedragswijze, enz.) zonder dat het bestaan kan worden aangetoond van enig weefsel- of orgaanletsel. Het is normaal dat er zich, naast de officiële geneeskunde die moeilijk een verklaring en dus een behandeling voor die functionele ziekten kan vinden, alternatieve strekkingen hebben ontwikkeld.

Er bestaat nogal wat verwarring rond die groep van alternatieve geneeswijzen, een onduidelijkheid die in het nadeel kan spelen van sommige van die geneeswijzen. Verscheidene van die technieken hebben sommige therapeutische middelen overgenomen, zoals kruiden en mineralen, die aan de basis lagen van de officiële geneeskunde. Dat is het geval voor de homeopathie en de fytotherapie. Andere technieken, zoals acupunctuur, stammen uit eeuwenoude Chinese medische tradities, die nooit al die eeuwen hadden kunnen trotseren indien zij totaal inefficiënt waren geweest. Ook yoga vormt een interessante inbreng die Oosterse beschavingen ons hebben geschonken; want als yoga op deskundige wijze wordt aangewend, kan die methode ongetwijfeld goede diensten bewijzen door de relaxatie van de spieren en de betere beheersing van de lichaamsfuncties die ermee bereikt kunnen worden. Die alternatieve geneeswijzen zijn dus in feite een erfenis uit de oude praktijken van de conventionele geneeskunde of uit eeuwenoude culturen die fundamenteel van de onze verschillen maar die wij moeten leren begrijpen. Zij die deze alternatieve geneeswijzen hanteren - en soms zijn dat zelfs artsen - moeten zich nochtans goed bewust zijn van hun grenzen, zonder zich ertoe te laten verleiden organische ziekten zoals MS te willen "genezen".

Er kan dus wel worden aangenomen dat "sommige" alternatieve geneeswijzen hun nut hebben in complexe klinische situaties. Zieken die lijden aan een organische aandoening kunnen immers functionele stoornissen vertonen, meestal sensitieve of pijnverschijnselen, en dan kunnen alternatieve geneeswijzen misschien helpen om hun lijden te verlichten, als men dan maar niet vergeet dat het gaat om pijnverlichting en niet om genezing.

Jammer genoeg bestaan er naast die enkele alternatieve geneeswijzen die inderdaad nuttig kunnen zijn binnen welbepaalde omstandigheden, nog vele andere - iedere dag komen er trouwens nieuwe bij - die op geen enkele geloofwaardige empirische of experimentele basis berusten, en die worden uitgeoefend door personen die er vaak in de eerste plaats op uit zijn zich ten koste van de zieken te verrijken.

Voor klinisch onderzoek geldt er in de officiële geneeskunde een zeer strenge reglementering, en het onderzoeksproject wordt eerst aan een ethisch comité voorgelegd. Eén van de criteria is dat zieken geen proefdieren zijn, en dat men dus over ernstige redenen moet beschikken om te geloven dat de overwogen behandeling beter is dan de reeds bestaande behandelingen. Als wij, zoals dat het geval is voor MS, over geen enkele behandeling beschikken waarmee de ziekte kan worden "genezen", dan blijft het gestelde

criterium beperkt tot de eis dat het uit te testen product slechts een beperkte toxiciteit mag hebben, en moeten er daarnaast enkel ook nog experimentele of theoretische argumenten worden voorgelegd die doen vermoeden dat het te onderzoeken middel een gunstig resultaat zal opleveren. Voor officiële geneesmiddelen gelden een zeer strikte wetgeving en een strenge controle voor zij op de markt mogen worden gebracht. De reden daarvoor is dat zij een reële farmacologische uitwerking hebben, en dat die uitwerking binnen bepaalde veiligheidsgrenzen moet blijven. Zij worden dus getest op het vlak van hun chemische zuiverheid, hun farmacologische eigenschappen en hun mogelijke ongewenste nevenwerkingen.

Geen enkel in de alternatieve geneeswijzen aangewend product ondergaat een dergelijke controle, wegens de eenvoudige reden dat ze voor het organisme niet schadelijker zijn dan een gewone tas tee of kop koffie. Het grote publiek is zich daar wel degelijk van bewust, want een van de redenen waarom men dan toch tot die middelen zijn toevlucht neemt, berust op de redenering : "ook als het mij niet geneest, dan kan het in ieder geval toch geen kwaad". Met die redenering wordt dus impliciet toegegeven dat die substanties weinig of geen farmacologische uitwerking hebben.

Soms gebeurt het evenwel dat een alternatieve behandeling ongelukkige gevolgen heeft. Zo bijvoorbeeld zijn een aantal MS-zieken gestorven aan een allergische encefalitis na in Oostenrijk en Bulgarije subcutane injecties van varkenshersenen toegediend te hebben gekregen. Anderzijds kan de stopzetting van een aan de gang zijnde medische behandeling, een eis die vaak door alternatieve verzorgers wordt gesteld, of uitstel in het raadplegen van een specialist omdat tussendoor een alternatieve behandeling wordt gevolgd, aanleiding geven tot zware gevolgen.

Alvorens sommige alternatieve behandelingen te overwegen, is het dus wel voorzichtig eerst het advies van zijn neuroloog in te winnen. Meestal zal hij er zich niet tegen verzetten dat de zieke eens een alternatieve behandeling probeert. Wel zal de arts dan aan de patiënt vragen ook de door hem voorgeschreven behandeling voort te zetten, en regelmatig bij hem te blijven komen voor een controle-onderzoek. Als alles in die omstandigheden gebeurt, maakt de zieke doorgaans zelf wel het onderscheid en zal hij er zich zelf wel rekenschap van geven als hij bij een kwakzalver belandt.

Zojuist werden de resultaten van een interessant prospectief onderzoek gepubliceerd; die resultaten bieden een goed beeld van de problemen die zich kunnen voordoen. Vijf jaar lang werden twee groepen zieken regelmatig gecontroleerd : de eerste groep bleef uitsluitend onder klassiek medisch toezicht, daar waar de tweede groep ook zijn toevlucht nam tot diverse alternatieve behandelingen. Na vijf jaar kon geen enkel verschil worden geobjectiveerd tussen de twee groepen wat hun neurologische en psychologische toestand betreft, en rekening houdend met de levenskwaliteit bij die twee groepen patiënten. Alternatieve behandelingen blijken dus geen enkel voordeel op te leveren, en de helft van de alternatieve patiënten waren trouwens in de loop van die vijf jaar gestopt met de alternatieve behandelingen.

Uit dat onderzoek is tevens gebleken dat het vooral die patiënten zijn die zich moeilijk aan hun ziekte kunnen aanpassen, die hun heil gaan zoeken bij alternatieve genezers, wat waarschijnlijk te wijten is aan het feit dat zij bij de klassieke geneeskunde onvoldoende steun hadden gevonden op psychologisch en sociaal vlak.

### **Hoe kunnen wij een afdoende behandeling tegen MS vinden ?**

Patiënten uiten vaak hun verwondering over het feit dat de uitgevoerde researchprojecten niet sneller een efficiënte behandeling van MS vinden, nu deze laatste jaren toch zoveel belangrijke ontdekkingen worden gedaan. Zij geven zich geen rekenschap van de lange weg die moet worden afgelegd tussen het ogenblik waarop het onderzoeksteam dat die afdoende behandeling zal vinden, in een eerste fase in het laboratorium een immunitaire anomalie die specifiek is voor MS zal hebben geobserveerd, en die anomalie in een tweede fase zal hebben bestreden door toediening van een welbepaalde substantie, en het ogenblik waarop die substantie dan uiteindelijk op de markt zal komen nadat het bewijs werd geleverd dat zij door het organisme goed wordt verdragen en dat zij, eerst bij dieren en vervolgens in een groot aantal bestudeerde klinische gevallen, haar deugdelijkheid zal hebben bewezen. Hierna geven wij een beschrijving van het verloop van die lange tijd in beslag nemende, maar niet vermijdbare, voorbereidende fasen.

### **Onderzoek "in vitro"**

Het zogenaamde "in vitro"-onderzoek heeft plaats binnen een laboratorium, en wordt uitgevoerd op cellen die meestal afkomstig zijn uit het CZS van jonge dieren (omdat zij beter overleven) en die in cultuur worden geplaatst. Zij worden op een voedingsbodem in stand gehouden bij een constante temperatuur, en kunnen met de microscoop worden waargenomen. Men kan aldus de verlengingen (axonen) van de zenuwcellen (neuronen) zien groeien en vaststellen dat ze geleidelijk omgeven worden door een beschermend membraan (myeline) afkomstig van andere cellen (oligodendrocyten).

Dit experimenteelmodel wordt vooral toegepast voor het bestuderen van de afbraak van de myeline nadat aan het cultuurmilieu toxische substanties werden toegevoegd, of integendeel voor de bestudering van de myelineregenerering na injectie van een revitaliserende substantie. Met dit onderzoek wil men komen tot identificatie van de chemische mediators die verantwoordelijk zijn voor de myeline-beschadiging, en wil men zoeken naar substanties die kunnen zorgen voor de aanmaak van nieuwe myeline. Zo hoopt men dat men op een goeie dag het middel zal vinden om bij de zieken de substanties te neutraliseren die aan de oorzaak liggen van de myelinebeschadiging, of dat men misschien de beschadigde myeline zal kunnen doen regenereren.

Naast de bestudering van de chemische mediators is ook de waarneming mogelijk van bepaalde cellen, zoals de "killer lymfocyten" (K-cells), of de macrofagen die in contact komen met de myeline die daardoor op verschillende wijzen wordt vernietigd.

Tenslotte kan men ook selectief bepaalde cellen kweken, met name specifieke populaties lymfocyten, en kan men die cellen dan stimuleren en de chemische mediators bestuderen die zij afscheiden. Omgekeerd kan men diverse substanties toevoegen aan het kweekmilieu en de wijzigingen observeren die zich dan in het gedrag van de lymfocyten voordoen. Die onderzoeken, die technisch zeer complex zijn, bieden waardevolle informatie over de cellulaire en chemische mechanismen die een rol spelen bij immunitaire reacties. Zodoende krijgen wij niet enkel een beter inzicht in wat zich bij MS in het lichaam afspeelt, maar kunnen wij nu ook voor het eerst werkzame therapieën in het vooruitzicht stellen.

### **Onderzoek "in vivo"**

Als men een substantie op het spoor komt die in vitro bepaalde immunitaire anomalieën corrigeert, wordt die substantie vervolgens "in vivo" - d.w.z. op dieren - uitgetest.

Zoals men weet, komt MS bij dieren niet voor en zijn al onze pogingen om de ziekte op dieren over te brengen vruchteloos geweest, ook als het ging om die diersoorten die het meest op de mens gelijken. Wij moeten dus vrede nemen met het diersmodel van MS, waaraan de naam van "experimentele allergische encefalitis" (EAE) werd gegeven.

Bij het subcutaan injecteren van sommige eiwitten waaruit de myeline is samengesteld, en het gelijktijdig toedienen van een olie-achtig product dat de resorptie van die eiwitten vertraagt, duiken er in het bloed T-lymfocyten op die het op de myeline hebben gemunt. Die T-lymfocyten verstoren de barrière die ter hoogte van de capillairen een afscherming vormt, en dringen zodoende door tot in het hersenweefsel. Zij veroorzaken er immunitaire - en vooral inflammatoire - reacties en brengen er schade toe aan de myeline. Het gaat om een acute ziekte, die ongeveer twee weken na de injectie uitbreekt. Naar gelang van de toegediende dosis zullen de betrokken dieren ofwel genezen, ofwel sterven. In tegenstelling tot MS evolueert EAE niet met afwisselende opflakkingen en remissies. Met bepaalde nieuw gecreëerde stammen, met name bij muizen, doen er zich evenwel later wel recidiven voor, en vertonen de letsels op anatomisch vlak ook meer gelijkenis met die welke zich bij MS voordoen. Er blijven nochtans fundamentele verschillen bestaan : EAE wordt namelijk veroorzaakt door één enkel goed geïdentificeerd antigen (basische myeline bijvoorbeeld), daar waar er bij MS hoogstwaarschijnlijk verscheidene antigenen meespelen, die wij bovendien tot dusver nog altijd niet hebben kunnen identificeren. Hier valt evenwel toch aan te stippen dat een Japans onderzoeker er onlangs in geslaagd is EAE te doen ontstaan na injectie van de cellen waaruit de wand van de hersencapillairen is samengesteld. Dat resultaat is bijzonder merkwaardig, want die cellen bevatten geen enkel bestanddeel van de hersenen, en tot dusver heeft men EAE enkel

kunnen opwekken met eiwitten die geïsoleerd werden uit de myeline.

Myelineletsels kunnen ook het gevolg zijn van inoculatie van sommige virussen die een bijzondere affiniteit voor het CZS vertonen. Die technieken worden evenwel minder vaak angewend. Bij muizen vernietigen sommige mutanten van het virus van Theiler electief de cellen die instaan voor de aanmaak van myeline (oligodendrocyten), wat secundair tot gevolg heeft dat de myeline verdwijnt. In tegenstelling tot wat zich bij MS voordoet, genezen de meeste letsels daarna door het feit dat er dan opnieuw myeline wordt gegenereerd.

Andere virussen, zoals sommige stammen van het mazelenvirus, van het virus van de ziekte van Carré dat met name bij honden encefalitis veroorzaakt, en van het kinderverlammingvirus, leiden bij muizen tot immunitaire reacties die myelineletsels veroorzaken die heel veel gelijkenis vertonen met de letsels die men bij MS kan vaststellen. Doch die reacties zijn dan specifiek gericht tegen het viraal antigeen dat in de hersenen aanwezig is, en niet tegen de myeline zelf.

Hoewel die verschillende experimenteelmodellen op talloze punten verschillen van MS, worden zij vaak angewend om een beter inzicht te krijgen in de immunitaire mechanismen die mede betrokken zijn bij de aantasting van de myeline. Verder is het zo dat, na correctie van die anomalieën door aan dieren chemische mediators of sommige lymfocyten toe te dienen, het aldus mogelijk is het ontstaan van EAE te beletten, ja zelfs EAE te genezen. Tot dusver is dat het enig middel waarover wij beschikken om, alvorens met de klinische testen te beginnen, die technieken te selecteren waarvan men redenen heeft om te geloven dat zij een gunstig effect kunnen hebben op de evolutie van MS.

### **Klinische proeven**

Aan het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel gaat een zeer lang proces vooraf, en niet zelden verloopt er een tussentijd van 10 tot 15 jaar tussen het ogenblik waarop men in laboratoriumcontext een substantie ontdekt en het ogenblik waarop die substantie voor klinisch gebruik beschikbaar wordt.

In een eerste fase worden de substanties waarvan in vitro werd vastgesteld dat zij verbetering brengen in de aan MS eigen zijnde immunitaire anomalieën, uitgetest op EAE. Jammer genoeg hebben wij moeten ondervinden dat het zeer vaak gebeurt dat een substantie die efficiënt werkt tegen EAE, helemaal niet werkzaam is als men ze wil aanwenden om de evolutie van MS tegen te gaan. Dat is dan ook de reden waarom klinische proeven zo enorm belangrijk zijn, want enkel op die wijze kan worden uitgemaakt of een nieuwe behandeling inderdaad doeltreffend is.

In de loop van de laatste twintig jaar werden die klinische proeven geleidelijk

gecodificeerd, om er zodoende zoveel mogelijk nuttige informatie uit te halen en er tevens voor te zorgen dat de zieken zo weinig mogelijk risico zouden lopen. Thans telt het verloop van een klinische uittesting vier fasen.

Fase I bestaat in een uittesting op een klein aantal gezonde vrijwilligers. Bij die fase kan worden bepaald welke voor de betrokken molecule bij de mens de tolerantiegrens is, en in het bijzonder hoeveel de toxische dosis bedraagt.

Bij fase II is een kleine groep (enkele tientallen) patiënten betrokken. Fase II levert informatie over de dosis die tot de gewenste resultaten leidt, over de klinische tolerantie voor het product, evenals over de mogelijke uitwerkingen op het organisme en de wijze waarop het product wordt geëlimineerd.

Fase III richt zich tot een grote homogene groep zieken (enkele honderden). Die fase maakt het mogelijk de eventuele therapeutische werkzaamheid van het product aan te tonen, en tot een beoordeling te komen van de tolerantie op lange termijn. Indien op statistisch significante wijze kan worden bewezen dat het nieuwe product efficiënt werkt, wordt de goedkeuring ervan bij het Ministerie van Volksgezondheid aangevraagd, en wordt het na het krijgen van die goedkeuring uiteindelijk op de markt gebracht.

Om mee te doen aan fase IV worden dan vele patiënten (verscheidene duizenden) aangesproken. In die fase zijn de nagestreefde doeleinden de vaststelling van de doeltreffendheidsmarges, de repertoriëring van de voordelen ten opzichte van de vroegere behandelingen en de bepaling van de tolerantie in het raam van een klinische toediening aan een groot aantal zieken. Deze laatste fase wordt ook nog farmacovigilantiefase genoemd.

In fase III heeft men het over "gecontroleerd" onderzoek, omdat er een vergelijking wordt gemaakt tussen een groep patiënten die bij wijze van een experiment met het nieuwe geneesmiddel werden behandeld, en een zogenaamde controlegroep.

Indien er reeds een behandeling bestaat waarvan de doeltreffendheid al officieel werd erkend, bestaat die controle- of referentiegroep uit zieken die worden behandeld met het geneesmiddel dat zijn deugdelijkheid al heeft bewezen.

Indien er nog geen erkende behandeling is, kan de referentie-groep samengesteld zijn uit zieken die geen behandeling volgen, voorzover een beoordeling van de doeltreffendheid van het nieuwe product zonder veel problemen en op een objectieve basis mogelijk is, en het optreden van een spontane verbetering in de ziekte toestand weinig waarschijnlijk is.

Wat MS betreft, bestaat er geen universeel aanvaarde behandeling; spontane verbeteringen van de ziekte kunnen zich zoals algemeen gekend voordoen; en de

beoordeling van de doeltreffendheid van een geneesmiddel is op klinisch vlak een moeilijke zaak, daar wij niet beschikken over een biologische parameter waarvan de variaties een nauw verband vertonen met de klinische evolutie. Wegens al die moeilijkheden is er bij MS geen andere mogelijkheid dan te werken met de "placebo"-techniek.

Het woord "placebo" is eigenlijk de eerste persoon enkelvoud van het futurum van de aantonende wijs van het Latijnse werkwoord placere (= behagen). In het Frans uit de Middeleeuwen had "plaire" de betekenis van vleien.

De eerste registratie van het gebruik van het woord placebo in de Engelse medische literatuur dateert van 1785. Maar het heeft nog heel lang geduurd (tot in 1954!) vooraleer dat woord ook in het Frans in die betekenis werd gebruikt. En wat het Nederlands betreft, stond het woord placebo nog niet opgenomen in het "Groene Boekje" van 1954, en evenmin in het "Modern Woordenboek" van Verschueren van 1961 ! Dit woord wordt gebruikt om te verwijzen naar de - reeds in de oudheid bekende - vaststelling dat het louter feit dat een patiënt wordt gerustgesteld of dat men hem laat verhoppen dat hij kan worden geholpen, volstaat om een aanzienlijke verbetering in de klinische toestand teweeg te brengen.

Tot het einde van de negentiende eeuw werd de aanwending van dat "placebo-effect" door befaamde geneesheren aangeraden, en werd het voor therapeutische doeleinden gebruikt. Met de opkomst van de moderne geneeskunde en door de meer sceptische ingesteldheid tegenover alles wat niet wetenschappelijk kon worden verklaard, heeft het woord placebo een pejoratieve bijklank gekregen. Die pejoratieve connotatie kreeg dat woord vooral als gevolg van het feit dat op een gegeven ogenblik in de context van een klinisch experiment een controlegroep een totaal inert product (een product dus zonder enige farmacologische uitwerking), dat op de verpakking precies "Placebo" heette, toegediend kreeg.

Dat de term placebo-effect daardoor in onmin is geraakt, betekent evenwel daarom nog niet dat het niet reëel is, want het verschijnsel berust op een bij iedere mens diep wortelende hoop dat hij door iets of door iemand waarin hij zijn volle vertrouwen stelt, geholpen en zo mogelijk ook genezen zal worden. De patiënten en zelfs de artsen geven er zich niet voldoende rekenschap van dat telkens wanneer aan iemand een geneesmiddel wordt toegediend, de doeltreffendheid ervan soms in belangrijke mate is toe te schrijven aan dat placebo-effect.

De toediening van een placebo kan een weldadige therapeutische uitwerking hebben op gemiddeld 35 % van de patiënten, en kan bij 10 % van hen zelfs nevenverschijnselen veroorzaken (het zogenaamde "nocebo"-effect, van het Latijnse werkwoord nocere = schaden). Dat placebo-effect kan men vaststellen bij een groot aantal ziekten : misselijkheid, hoest, hooikoorts, wratten, hoofdpijn, angina, reumatoïde artritis, lymfosarcoom, maagzweer, hypertensie, slapeloosheid, beklemming, depressiviteit, en natuurlijk ook bij ... multiple sclerose.

Een placebo heeft op het organisme uitwerkingen die objectief meetbaar zijn, zoals een wijziging in de maagzuurproductie, de afscheiding van chemische mediators die de pijn verzachten, de secretie van cortisone, reacties in het immuunsysteem, enz...

De patiënten op wie placebo's het sterkst inwerken, zijn meestal communicatieve en sociale personen, die heel veel vertrouwen stellen in de arts die hen verzorgt. Mensen die sceptisch staan tegenover de vakkundigheid van de anderen in het algemeen, die aan alles twijfelen en die steeds wantrouwig ingesteld zijn, zijn minder vatbaar voor beterschap na inname van een placebo.

Het is belangrijk dat wij niet uit het oog zouden verliezen dat, toen het placebo-effect nog bij wijze van behandeling werd aangewend, men het toen ook absoluut noodzakelijk achtte dat de zieke niet zou weten dat hij iets toegediend kreeg dat geen geneesmiddel was. Die "misleiding" van de zieke, of dan toch die verzwijging, gold nog als regel ten tijde van de eerste klinische onderzoeken waarbij placebogroepen betrokken waren. Alle zieken die aan het onderzoek hun medewerking verleenden, waren er dus van overtuigd dat zij het actief geneesmiddel toegediend kregen.

Diverse feiten hebben gemaakt dat er sedert de laatste wereldoorlog verandering is gekomen in die houding. Zo bijvoorbeeld het feit dat in de nazikampen de gevangenen als proefdieren dienden voor het verrichten van medische experimenten. In Duitsland heeft een zeer befaamd neuroloog CSV afkomstig van MS-zieken geïnjecteerd in het CSV van mentaal of fysiek gehandicapten, met de bedoeling op deze laatsten een virus over te brengen waarvan men destijds dacht dat het de veroorzaker van de ziekte was. Ook het misbruik dat werd gemaakt van op het psychisme inwerkende middelen om psychiatrische patiënten in ziekenhuizen kalm te houden, en de toediening van dergelijke middelen aan politieke gevangenen in totalitaire regimes, hebben mede geleid tot die mentaliteitswijziging.

Geleidelijk is men dus overgestapt naar het systeem van de "bewuste instemming", waarbij de patiënt wordt ingelicht over het feit dat het gaat om een experimentele behandeling, en dat hij mogelijk deel uitmaakt van de groep die een placebo toegediend krijgt. Een interessante vaststelling is hier evenwel dat ondanks die onthulling de recente onderzoeken inzake MS niet tot uiting hebben doen komen dat het placebo-effect nu minder belangrijk is geworden, wat duidelijk wijst op de begrijpelijkerwijze zeer hoge verwachtingen die patiënten stellen in een onderzoek waaraan ze meewerken en dat misschien zal leiden tot de ontdekking van een doeltreffende behandeling. De meeste mensen klampen zich immers zodanig vast aan het minste sprankeltje hoop dat maar rijst, dat zelfs bij ingelichte patiënten dat placebo-effect waarneembaar is, ondanks hun besef dat zij een inerte substantie toegediend krijgen. In werkelijkheid blijft nagenoeg 50 % van hen ervan overtuigd dat ze in feite een werkzame behandeling krijgen.

Wat er te onthouden valt uit het gebruik van placebo's bij MS-research, is dat zij in geen



geval kunnen leiden tot een verergering van de ziekte, wel integendeel. In een Amerikaans onderzoek met interferon-beta, werd bij één op twee patiënten van de behandelde groep en bij één op drie patiënten van de placebogroep het nagestreefde doel bereikt, namelijk een significante vermindering van de opflakkingen. In een Scandinavisch onderzoek met drie groepen (een behandelde groep, een placebogroep en een groep die niet werd behandeld en ook niet regelmatig werd gecontroleerd), heeft men vastgesteld dat de beide eerste en regelmatig opgevolgde groepen (de behandelde en de placebogroep) hetzelfde gunstig effect vertoonden, merkkelijk beter dan de zieken die niet regelmatig werden onderzocht. Het feit voor een zieke te weten dat hij om de drie maanden wordt onderzocht, biedt hem vertrouwen en brengt in hem een placebo-effect op gang. Bovendien maakt dat regelmatig medisch toezicht het soms mogelijk complicaties te voorkomen die het ziekteverloop negatief hadden kunnen beïnvloeden.

Bij fase III van een klinisch onderzoeksproject inzake MS vergelijkt men dus twee groepen zieken, waarvan de ene groep een behandeling krijgt toegediend en de andere groep een placebo. In de mate van het mogelijke wordt op "dubbelblinde" wijze tewerk gegaan, d.w.z. dat noch de arts noch de patiënt weten bij welke groep deze laatste is ingedeeld. Als het werkzaam geneesmiddel bijwerkingen veroorzaakt (bv. misselijkheid, wijzigingen in de biologie), kan de arts die het onderzoek leidt de reëel behandelde patiënten identificeren. Daarom moeten de patiënten dan ook worden onderzocht door een onafhankelijk werkende tweede observator, de zogenaamde "blinde" observator, die de evolutie van de toestand van de patiënten beoordeelt.

De testgroepen moeten vergelijkbaar zijn en een zo groot mogelijke homogeniteit vertonen, wat dus impliceert dat de zieken op basis van blinde lottrekking bij de ene of de andere groep worden ingedeeld. Verder moeten de patiënten ook zodanig worden gekozen dat ze zoveel mogelijk onderlinge gelijkenissen vertonen, wat bij MS precies bijzonder moeilijk is. Er moeten dus "selectiecriteria" worden vastgelegd, die enerzijds niet te strikt mogen zijn omdat er dan misschien te weinig patiënten in aanmerking zouden komen, en anderzijds ook niet te ruim omdat dan de populaties van de beide groepen misschien te inhomogeen en de resultaten moeilijk juist te interpreteren zouden zijn. Het lijkt ons daarom aangewezen met de volgende selectiecriteria rekening te houden : diverse klinische parameters zoals leeftijd bij de eerste verschijnselen, huidige leeftijd, vorm van de ziekte, geslacht, aantal opflakkingen of graad van de verergering van handicaps binnen een welbepaalde periode, enz... De precieze omschrijving van die criteria gebeurt dan op basis van het nagestreefde doel.

Bovendien zijn er ook uitsluitingscriteria die verband houden met de ziekte zelf (de vorm waarin ze zich voordoet, of de klinische evolutie ervan), met de patiënt (leeftijd, eerdere behandelingen, mentale toestand), of met de behandeling (intolerantie voor bepaalde geneesmiddelen). Dit verklaart waarom sommige zieken die nochtans graag zouden meewerken aan een wetenschappelijk onderzoek, niet in aanmerking kunnen komen omdat ze de voorwaarde niet vervullen die door een van de criteria wordt gesteld.

Vooraleer met het onderzoek wordt gestart, is het absoluut noodzakelijk het nagestreefd therapeutisch doel eerst zeer nauwkeurig af te lijnen : vermindering van het aantal opflakkingen, afremming van de verergering van de handicap, controle van de evolutie van de plaques met KST, enz... Het is gebruikelijk dat een hoofddoelstelling wordt vooropgesteld, en één of twee nevendoelestellingen. Er moet ook worden beslist welke methoden en technieken zullen worden aangewend om de uitwerkingen van de behandeling te kunnen beoordelen. En tenslotte zal men ook een beroep moeten doen op een statisticus, die zal kunnen zeggen op hoeveel zieken het onderzoek minstens zal moeten slaan om tot valabele interpretaties van de resultaten te kunnen komen.

Tijdens de gehele duur van de onderzoeksperiode worden de patiënten regelmatig gecontroleerd, doorgaans om de drie maand. Telkens wordt dan een beoordeling gemaakt van hun klinische toestand, de nevenwerkingen die de patiënten hebben ondervonden worden genoteerd, en er worden controles verricht op biologisch vlak (bloedonderzoek), neurofysiologisch vlak (opgewekte potentialen) of radiologisch vlak (KST), dat alles volgens een vooraf bepaald schema.

Al die gegevens worden eerst in cijferwaarde uitgedrukt, en dan ingevoerd in een computerprogramma voor statistische verwerking. Dat biedt geen speciale moeilijkheden voor de resultaten van de paraklinische onderzoeken, zoals de biologische analyses, de opgewekte potentialen of het met KST vastgestelde volume van de hersenletsels. De zaak ligt evenwel moeilijker als het erom gaat de fysieke toestand van een patiënt in een cijferwaarde uit te drukken op basis van een abstracte en onvermijdelijk subjectieve evaluatie. Ook op een begrip als krachtverlies bijvoorbeeld moet een beoordelingscijfer worden geplakt.

Al jaren geleden werden verscheidene evaluatieschalen voorgesteld. De bekendste van die schalen is de EDSS (expanded disability status scale) die rekening houdt met zowel het neurologisch deficit (impairment) als met het resulterend functieverlies onder de vorm van een zekere graad van lichamelijke ongeschiktheid (disability) en de sociale weerslag ervan (handicap). Die drie verschillende begrippen worden vaak op verwarrende wijze aangeduid met de algemene term "handicap".

De eerste stap bestaat erin een evaluatie te maken van de voornaamste neurologische "systemen". Hier worden zeven verschillende systemen getest : pyramidaal systeem (motriciteit), cerebellum, sensitief systeem, vesicaal en intestinaal stelsel, gezichtsvermogen, mentale functies, en tenslotte alle zenuwen waarvan de zetel zich in de "hersenstam" bevindt die fungeert als besturingscentrale voor de oogbewegingen, het slikken, het spreken, enz.

Voor elk van die systemen wordt het vastgesteld neurologisch deficit uitgedrukt in een cijfer (gewoonlijk van 1 tot 6). De verschillende aldus in cijfers uitgedrukte combinaties

van de neurologische deficits worden vervolgens op hun beurt in een cijferwaarde omgezet en geregistreerd op een schaal van 1 tot 10, de reeds hoger vermelde EDSS-schaal.

Het voordeel van die evaluatiemethode is dat zij al sedert vele jaren wereldwijd wordt gebruikt. Zo bijvoorbeeld weet, waar ook ter wereld, een clinicus die werkzaam is op het gebied van therapeutische MS-research dat een zieke die op de EDSS-schaal onder klasse 3 ondergebracht staat, nog autonoom is; een patiënt EDSS 6 daarentegen moet zich behelpen met een wandelstok en kan niet verder dan 100 meter stappen, en EDSS 8 staat voor een MS-patiënt die bedlegerig is of die in een rolstoel zit.

Hoewel de EDSS thans in alle klinische onderzoeken wordt gebruikt, vertoont die schaal toch wel verscheidene onvolkomenheden. Vooreerst is het met die schaal niet mogelijk een precies onderscheid te maken tussen een neurologische aandoening (een deficit), een functieverlies (lichamelijke ongeschiktheid) en de sociale implicatie (handicap) die er het gevolg van is. Want zowel een neurologisch deficit (de verlamming van een been) als een functieverlies (moeilijkheden bij het gaan) en een handicap (zich niet kunnen behelpen zonder wandelstok) zijn criteria die terzelfder tijd medebepalend zijn voor de onderbrenging in verschillende klassen van de EDSS-schaal. Een andere onvolkomenheid is dat deze schaal niet "lineair" is, waarmee wij bedoelen dat een patiënt die van EDSS 5 naar EDSS 7 evolueert, een veel grotere verergering heeft doorgemaakt dan een zieke die van EDSS 2 naar EDSS 5 is geëvolueerd. En tenslotte blijft de toekenning van een bepaald waardecijfer aan een neurologisch deficit altijd ergens een subjectieve zaak. Diverse studies hebben immers uitgewezen dat een bepaalde zieke op een welbepaald ogenblik door diverse MS-specialisten niet hetzelfde cijfer op de EDSS-schaal toegewezen kreeg, en dat het verschil in de toegekende klasse soms meer dan 1 punt bedroeg.

In de loop der jaren werden er dus vele andere schalen voorgesteld voor neurologische, functionele of handicapgebonden evaluaties, maar tot dusver is geen enkele van die andere evaluatieschalen erin geslaagd de EDSS te komen vervangen. Wel moet hier worden aangestipt dat er vaker en vaker gebruik wordt gemaakt van tests die de aandacht, de geheugencapaciteit, de affectiviteit, enz... meten, en waarmee sneller dan met fysieke evaluaties een evolutie van de ziekte kan worden opgespoord en sneller kan worden vastgesteld of en hoe het lichaam op een therapeutische test reageert.

Klinische studies omvatten dus diverse klinische en paraklinische evaluaties die zowel aan de artsen als de zieken bepaalde vereisten stellen; die evaluatiewijzen worden vooraf omschreven in een zogenaamd "protocol". Het is verplicht dat protocol eerst voor te leggen aan een Ethisch Comité dat moet controleren of alle wetenschappelijke vereisten vervuld zijn, of de manier waarop het geconcipieerd is correct is en of het voor de zieke alle veiligheidswaarborgen biedt zoals zij door een internationale overeenkomst (de Verklaring van Helsinki) werden vastgelegd.

## **Factoren die aan de basis liggen van de recente therapeutische vorderingen**

De vooruitgang die in de loop van deze laatste jaren werd geboekt inzake de behandeling van MS, is het gecombineerd gevolg van zowel een betere kennis van de immunitaire mechanismen die meespelen in de evolutie van de ziekte als van de ontwikkeling die zich heeft voorgedaan inzake biologische technieken waardoor nieuwe geneesmiddelen konden worden geproduceerd.

### **Nieuwe geneesmiddelen**

#### **Genetische engineering en moleculaire biologie**

De moleculaire biologie heeft het mogelijk gemaakt een groot aantal eiwitten te isoleren die een belangrijke rol spelen voor de werking van ons organisme. Al die eiwitten (hormonen, enzymen, antilichamen, enz.) hebben een structuur die bepaald wordt door een specifiek gen, dat zich ergens op de molecule van het DNA bevindt. Elke cel van het menselijk lichaam omvat DNA-moleculen en kan dus in principe eender welk eiwit aanmaken. In feite produceert een cel enkel die eiwitten die nodig zijn voor de goede werking van het orgaan waarvan de cel deel uitmaakt. De genen die coderen voor andere eiwitten "komen niet tot uitdrukking". In elke cel zitten er immers mechanismen ingebouwd die het "uitdrukkingsvermogen" - en dus de activiteit van de cel - onder controle houden.

Al sedert bijna twintig jaar zijn researchers in staat in laboratoriumcontext de genen te manipuleren door het DNA te fragmenteren en die fragmenten dan te hercombineren tot een kleinere DNA-molecule, "recombinant" DNA genoemd.

Wanneer die molecule van recombinant DNA in een cel wordt ingebracht, vermenigvuldigt ze zich bij elke celdeling, zonder evenwel eiwitten te produceren. Als men die eiwitproductie wel wenst, moet men er het DNA-fragment aan toevoegen waarin de mechanismen besloten zitten die voor de genetische expressie zorgen. Thans weet men welke die fragmenten zijn, en zijn ze in de handel verkrijgbaar.

Als men grote hoeveelheden eiwitten wenst aan te maken, worden de DNA-fragmenten ingevoerd in micro-organismen (bacteriën). Als het gaat om complexe eiwitten met een grote omvang, worden de DNA-fragmenten ingebracht in dierlijke cellen op een cultuurbodem.

Verscheidene geneesmiddelen worden thans reeds op die manier geproduceerd. Zo bijvoorbeeld insuline, het groeihormoon en het vaccin tegen hepatitis-B. Wat MS-toepassingen betreft, is het dank zij deze technieken dat er voldoende hoeveelheden interferon-beta konden worden geproduceerd, het eerste geneesmiddel waarvan officieel

werd erkend dat het een gunstige invloed op de ziekte uitoefent. Andere substanties die therapeutisch ook van belang kunnen zijn, zoals de lymfokines, worden volgens dezelfde procédés gesynthetiseerd om te dienen bij onderzoekswerk in de laboratoria. In de bestudering van de klinische aanwending van sommige van die substanties is men thans reeds toe aan de preliminaire experimentele fase (Fase I).

Op praktisch vlak bieden deze eiwitten het nadeel dat ze niet oraal kunnen worden toegediend, daar zij dan zouden worden vernietigd door de enzymen van het spijsverteringskanaal. Zij moeten dus subcutaan, intramusculair of soms intraveneus worden geïnjecteerd. Men is evenwel al aan het zoeken naar oplossingen voor die problemen. Met preparaten waarvan de werkzame bestanddelen zeer geleidelijk vrijkomen, zou het mogelijk worden tot een langere tussentijd tussen de injecties te komen. Met chemische capsules die de eiwitten tegen de inwerking van de enzymen beschermen en met substanties die de eiwitten gemakkelijker laten doordringen in de slijmvliezen zodat ze langs die weg in het bloed kunnen terechtkomen, zou de orale toediening mogelijk moeten worden.

### **Monoklonale antilichamen**

Sedert 1975 weet men dat men na herhaalde injecties van een menselijk antigen in een muis ertoe kan komen om, na wegneming van de milt, lymfocyten-B te isoleren, ze in cultuur te plaatsen, en uit dat cultuurmilieu het specifieke antilichaam te winnen dat tegen dat antigen wordt afgescheiden. Die antilichamen die afkomstig zijn van één enkele celstam (kloon), worden monoklonale antilichamen genoemd.

Al spoedig bleek dat de monoklonale antilichamen van dierlijke oorsprong op een zeer onvolkomen wijze een stimulus vormen voor het menselijk afweersysteem en dat zij - wegens het feit dat het om lichaamsvreemde eiwitten gaat - zelf het voorwerp uitmaken van een immunreactie die erop gericht is ze onschadelijk te maken. Het organisme produceert immers tegen die antilichamen van dierlijke oorsprong eigen antilichamen die anti-antilichamen worden genoemd.

Het is natuurlijk onmogelijk te overwegen een menselijk wezen te hyperimmuniseren met een antigen waartegen men over grote hoeveelheden antilichamen wenst te beschikken. Verder zijn bij de mens de enige B-cellen die bereikbaar zijn, circulerende B-lymfocyten die zeer weinig antilichamen produceren en die moeilijk in cultuur te plaatsen zijn.

In de huidige stand van zaken bestaat een eerste oplossing erin om, met gebruikmaking van genetische engineering, een antilichaam te produceren vertrekkend van een dierlijk gen dat ervoor codeert en om van dat antilichaam enkel het "nuttig" gedeelte te behouden.

Zoals men weet bestaat een antilichaam immers uit een nogal volumineus constant fragment (cF) dat als drager dient en geen immunitaire functie vervult, en uit een kleiner variabel fragment (vF); alleen dit laatste fragment is nuttig en beschikt over een zodanig grote diversiteit dat het op eender welk antigeen reageert.

Dat nuttig gedeelte kan door genetische manipulatie op het constante deel van een menselijk antilichaam worden overgeënt. Het resultaat van die manipulatie noemt men een "chimerisch" antilichaam omdat het bestaat uit een combinatie van eiwitten afkomstig van twee verschillende species. In de Griekse mythologie was een chimaera immers een monster dat was samengesteld uit delen van verschillende dieren. Van zo'n antilichaam zegt men ook dat het "gehumaniseerd" is. Dank zij dit procédé kon men tot een halvering komen van de hevigheid van de immunoreactie gericht tegen het antilichaam zelf nadat het bij een mens werd geïnjecteerd.

Een recentere techniek bestaat erin antilichamen te doen produceren door bacteriofagen; bacteriofagen zijn potloodvormige virussen die de bacteriën infecteren. Die techniek, die hier natuurlijk onmogelijk in detail kan worden beschreven, biedt het voordeel de normale werking van het menselijk immuunsysteem te simuleren. Een bacteriofaag die een antilichaam heeft geproduceerd, kan worden vergeleken met een lymfocyt-B in rusttoestand die het gen van het antilichaam bevat, dat aan de oppervlakte tot expressie komt. Die bacteriofagen kan men dus selecteren dank zij hun eigenschap die hen in staat stelt het overeenstemmend antigeen te herkennen, en zij kunnen in bacterieculturen worden vermenigvuldigd. Vervolgens kan men de vele genen isoleren, en kan men hun overvloedige hoeveelheden antilichamen doen produceren (zoals de plasmocyten dat doen), of kan men ze door invriezing bewaren (zoals de memory cells).

De techniek met de fagen biedt niet enkel de mogelijkheid een antilichaam te produceren, maar met deze techniek kan men tevens de inventaris opmaken van de talloze antilichamen die in ons bloed aanwezig zijn. Zo heeft men "bibliotheken" van menselijke antilichamen samengesteld waaraan men dan dat precieze gen kan ontleen waarmee het gewenste antilichaam kan worden geproduceerd.

Voor MS-toepassingen worden de monoklonale antilichamen niet enkel aangewend voor de identificatie van de verschillende lymfocytvariëteiten, maar ook voor de selectieve neutralisatie ervan met therapeutische bedoelingen.

## **Recente toevoegingen aan onze kennis inzake immunitaire mechanismen.**

De laatste jaren hebben een bijzonder rijke oogst geboden aan nieuwe inzichten in de werking van de immunitaire mechanismen bij MS en in de reële evolutie van de ziekte. Dank zij al die nieuwe gegevens kunnen wij een betere selectie maken uit de substanties die de verergering van de ziekte kunnen afremmen en kunnen wij tot een betere structurering van onze klinische onderzoeken komen.

### **Wat de fundamentele research ons heeft geleerd**

MS is het gevolg van een onevenwicht in het immuunsysteem. Het is niet altijd evident om te kunnen uitmaken of de ziekte het gevolg is van een hyperactiviteit van de effector-mechanismen (d.w.z. de verergerende mechanismen) of van een deficiëntie van de suppressormechanismen (afremmende mechanismen). Het lijkt waarschijnlijk dat die twee pathologieën zich alternatief voordoen, naar gelang van de verschillende stadia in de evolutie van de ziekte.

Wij beginnen over een goede kennis te beschikken van de chemische mediators en cellen die een rol spelen in die toestand van evenwicht tussen "afremming en acceleratie". Dank zij de monoklonale antilichamen hebben wij immers de lymfocyten kunnen onderverdelen in een groot aantal variëteiten, waarvan er sommige zijn die de immuniteit doen toenemen en andere die ze doen afnemen. Hetzelfde geldt wat de diverse chemische substanties betreft die worden afgescheiden door die cellen (cytokines) die geïdentificeerd en geïsoleerd werden. Bovendien is het zo dat, wat de chemische mediators betreft, er niet enkel cytokines bestaan die tegengestelde effecten veroorzaken, maar dat er voor elke cytokine vaak een actieve vorm bestaat die vastzit aan het membraan van de cellen, en - in het serum - een oplosbare vorm die antagonistisch werkt. In normale omstandigheden zijn de diverse immunitaire mechanismen aldus vergrendeld door een groot aantal systemen die elkaar controleren en elkaar neutraliseren, en die zodoende vermijden dat er een toestand van hypo- of hyperimmuniteit zou ontstaan.

Door in de tijd gespreide onderzoeken van die verschillende mechanismen die bij MS een rol spelen, heeft men recentelijk kunnen aantonen dat er tijdens de opflakkingen van de ziekte een uitgesproken predominantie van cellen en cytokines is die de immuniteit doen toenemen, en dat daarentegen tijdens de remissieperioden de depressorfactoren predominant zijn.

Uit dat onderzoekswerk hebben wij ook geleerd dat de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij de evolutie van MS, een grotere complexiteit vertonen dan die welke meespelen bij EAE, het experimenteringsmodel van de MS-ziekte. Bovendien neemt hun complexiteit metertijd nog toe doordat er meer en meer circuits in actie treden die de lymfocyten doen belanden bij de talrijker geworden componenten van de myeline en die meer MBP-segmenten (epitopen) herkennen.

Die nieuwe inzichten hebben een weerslag op de keuze en de toepassing van nieuwe therapieën. Aangezien de immunitaire pathologie bij het begin van de ziekte minder complex en restrictiever is, is er met een vroegtijdige behandeling meer kans dat ze efficiënt is. Anderzijds is het zo dat wegens de complexiteit die de mechanismen van bij de aanvang vertonen en die mettertijd nog toeneemt, substanties die een redelijk brede immunosuppressieve werking hebben, meer kans maken op succes dan ultraspecifieke behandelingen.

Tenslotte is het belangrijk dat wij nu weten dat MS een zogenaamde "systemische" ziekte is, wat betekent dat bij die ziekte de pathologische mechanismen zich niet enkel in het CZS afspeelen, maar eveneens en vooral in het perifeer immuunsysteem, d.w.z. in de circulerende lymfocyten en in de organen van het lymfesysteem. Daardoor kunnen wij hopen de evolutie van de hersenletsels indirect te kunnen beïnvloeden door het aantal pathologische cellen die in het CZS zouden kunnen doordringen, te doen verminderen op het ogenblik dat die cellen zich nog in het bloed bevinden.

#### **Wat wij uit onderzoekswerk met KST hebben geleerd**

KST-onderzoek heeft de bevestiging gebracht van wat microscopisch onderzoek ons reeds had geleerd, nl. dat een opflakking het gevolg is van een plaque, d.i. een zeer lokaal acuut inflammatoir letsel van het CZS, tevens gepaard gaand met een abnormale permeabiliteit van de hersencapillairen. KST heeft ons ook geleerd dat de reële evolutiviteit van MS veel belangrijker is dan wat uit klinisch onderzoek kon worden opgemaakt. Daarom is het, om die evolutie te kunnen beïnvloeden, absoluut noodzakelijk ononderbroken en langdurig te behandelen.

Wat evenwel de verergering van de handicap betreft, de klinische factor waarvan de patiënt het meest hinder ondervindt: die verergering is het gevolg van een progressieve aantasting van de zenuwuitlopers (axonen). Op een KST-opname bij T2 is dat te zien als een toename van het volume van de letsels, met atrofie van het zenuwweefsel, meer bepaald in het ruggemerg. Die axonale aantasting kan ook worden vastgesteld op opnamen gemaakt met een speciale techniek, de zogenaamde "magnetisatie-overdracht". Onze kennis van de mechanismen die een rol spelen bij de vernietiging van de axonen is nog zeer beperkt, en wij kunnen er ook nog niet veel tegen ondernemen. De courante ervaring leert ons dat wij met onze therapietesten meer vat hebben op de frequentie van de opflakkingen dan op de progressie van de handicap.

De KST heeft ons eveneens geleerd dat indien bij de secundaire progressieve vorm de progressiefase gepaard gaat met opflakkingen, men op de opname dan ook een groot aantal plaques kan vaststellen. Daarentegen is er maar een zeer klein aantal plaques te zien indien de progressie niet gepaard gaat met opflakkingen. In dat laatste geval vertoont de secundaire progressieve vorm enige gelijkenis met de primaire progressieve vorm, zowel wat de klinische symptomen als wat de KST-beelden betreft, en naar alle



waarschijnlijkheid zullen onze behandelingen tegen die vorm even weinig resultaat behalen als tegen die andere vorm.

Die inzichten zijn belangrijk, want ze zijn doorslaggevend bij de bepaling van de selectiecriteria om groepen van - onder behandeling staande en niet onder behandeling staande - zieken samen te stellen die zo homogeen en zo vergelijkbaar mogelijk zijn, wat van belang is bij het opstellen van het protocol van een klinische studie.

## **De behandeling van MS**

Onze therapeutische behandelingen tegen MS kunnen vier verschillende gebieden betreffen : de behandeling van de opflakkingen, die van de hinder veroorzakende symptomen en/of van de complicaties die met de ziekte gepaard gaan, de voorkoming van opflakkingen en van verergering van de handicap, en tenslotte de behandeling tot herstel van een defectieve neurologische functie.

### **De behandeling van de opflakkingen**

Sedert de ontdekking van de cortisone en van haar derivaten in de zestiger jaren worden die geneesmiddelen aangewend om de duur van de opflakkingen en de restletsels die zij opleveren, te verminderen. In de Verenigde Staten wordt bij voorkeur behandeld met ACTH (adrenocorticotroop hormoon), dat in het Frans "corticostimuline" wordt genoemd. Dat hormoon wordt afgescheiden door de voorste kwab van de hypofyse, dat gedeelte nl. waar de productie van natuurlijke cortisone in de cortex van de bijnieren wordt geïnduceerd. ACTH biedt evenwel het nadeel dat de hoeveelheid cortisone die na injectie van nochtans dezelfde dosis wordt afgescheiden, in aanzienlijke mate varieert van persoon tot persoon. De natuurlijke cortisone behoort tot de groep van de corticosteroiden, substanties die anti-inflammatoir en immunosuppressief werken. Zij worden toegediend ter vermindering van de inflammatie en van de hyperimmunitaire reacties die zich, zoals wij weten, voordoen ter hoogte van de actieve plaques, in nauw verband met de opflakkingen. Cortisone blijkt ook een herstellende uitwerking te hebben op de ondoordringbaarheid van de hersenbloedvaten, een ondoordringbaarheid die precies deficiënt is op de plaatsen waar er zich inflammatiehaarden bevinden. In Europa behandelt men bij voorkeur met synthetische corticosteroiden die dezelfde eigenschappen als natuurlijke cortisone bezitten en die een uitwerking hebben die minder verschillen vertoont van persoon tot persoon.

Er bestaan talloze verschillende schema's voor de behandeling van opflakkingen. Pas sedert korte tijd begint men enige standaardisering in die schema's te brengen. Klinische studies tot vergelijking van behaalde resultaten bij de behandeling van opflakkingen met verschillende corticosteroiden (nl. met cortisone in vergelijking met ACTH), of bij de behandeling van opflakkingen volgens verschillende therapeutische schema's (intraveneuze toediening vergeleken met toediening van comprimés), hebben tot conclusies geleid die op praktisch gebied interessant zijn.

Sommige patiënten reageren beter op de natuurlijke cortisone die wordt afgescheiden na toediening van ACTH, terwijl anderen beter geholpen zijn met synthetische cortisone. Het is helaas onmogelijk om bij een welbepaalde zieke te kunnen voorzien welke van die twee

behandelingen in zijn geval de beste resultaten zal opleveren; wij weten immers niet om welke reden de ene patiënt anders reageert dan de andere. Bij zware opflakkingen is het niet zeldzaam te kunnen vaststellen dat, indien een patiënt niet gebaat is met één van die behandelingen, er goede resultaten worden behaald bij toepassing van de andere behandeling.

Al spoedig is gebleken dat cortisone op lange termijn tot complicaties kan leiden, en dat cortisone dus slechts gedurende een beperkte periode mag worden toegediend. Langdurige cortisonebehandelingen kunnen immers tot talloze complicaties leiden. Om er maar enkele te noemen : waterretentie (oedeem), potassiumtekort (dat zich uit in hartritmestoornissen), wegslinking van de spieren, botonkalking, vermindering van de weerstand tegen infecties, perforatie bij maagzweer, arteriële hypertensie, decompensatie van een pre-diabetes, enz.

Verder mogen wij niet uit het oog verliezen dat de cortico-steroiden een euforiserende uitwerking hebben en dus tot gewenningsverschijnselen kunnen leiden. De patiënten ondervinden dus wel degelijk een verbetering van hun toestand en bovendien voelen zij zich goed, maar dat weldadig gevoel verdwijnt van zodra de behandeling wordt stopgezet. Dat verschijnsel voelen ze dan vaak aan als een recidive van hun opflakking, zodat zij weer bij de arts komen aankloppen om opnieuw corticosteroiden te mogen nemen. Hier mag men dus niet uit het oog verliezen dat hetzelfde zich zal voordoen van zodra die tweede cortisonekuur wordt stopgezet, zodat het risico steeds maar toeneemt dat een met cortisone behandelde patiënt niet meer wil of soms zelfs niet meer kan stoppen met het nemen van cortisone.

Verscheidene studies werden gewijd aan de vergelijking van diverse therapeutische schema's. Daaruit is gebleken dat de best verdragen en de meest werkzame behandeling bestaat in het intraveneus toedienen, dagelijks gedurende drie tot vijf dagen, van zeer hoge dosissen (tot één gram) synthetische corticosteroiden (methylprednisolone). De meningen blijven verdeeld wat de noodzaak betreft om aansluitend bij die behandeling verder nog cortisonecomprimés te doen innemen, in van langsom kleinere dosissen. Metingen van aanwezige dosissen hormonen hebben uitgewezen dat die behandeling kort genoeg is om niet te leiden tot de stopzetting van ACTH-productie in de hypofyse, en dat de aansluitende toediening van cortisone om dat verschijnsel te compenseren, niet echt nodig lijkt te zijn.

Jarenlang werd het nut van corticosteroiden betwist, maar blinde tests, afgewogen tegen een placebogroep, hebben bewezen dat zij in de meeste gevallen leiden tot een verkorting van de duur en een vermindering van de directe restletsels van opflakkingen. Maar op lange termijn, d.w.z. na een periode van drie tot zes maanden, is gebleken dat er statistisch geen significant verschil is in de neurologische toestand van behandelde en niet behandelde patiënten.

Die waarnemingen brengen de bevestiging van iets dat al sedert meer dan vijftwintig

jaar geweten was, nl. dat het regelmatig en maandenlang en zelfs jarenlang innemen van cortisone geen enkele gunstige invloed heeft op de evolutie van de ziekte op lange termijn, wel integendeel.

Daar tegenover staan evenwel de verrassende resultaten van een recente studie die heeft aangetoond dat de intraveneuze injectie van grote dosissen methylprednisolone gedurende enkele dagen bij patiënten die als enig klinisch symptoom een neuritis optica vertonen, een afremmende werking lijkt te hebben op het opduiken van latere neurologische verschijnselen en dus op de evolutie naar een bevestigd geval van MS.

## **Symptomatische behandeling**

Symptomenbehandelingen zijn gericht op het elimineren van de door een ziekte veroorzaakte lichamelijke last, zonder de bedoeling te willen ingrijpen op de evolutie van de ziekte zelf. In het kader van dit boek is het niet onze bedoeling een gedetailleerd overzicht te geven van alle middelen waarover de geneeskunde beschikt om verlichting te bieden aan patiënten die symptomen vertonen die soms zeer pijnlijk om dragen zijn, of die te lijden hebben van ernstige complicaties die het gevolg zijn van hun ziekte.

Een aantasting van het CZS blijft immers niet zonder weerslag op de goede werking van sommige functies. Zo geeft de aantasting van het motorisch systeem aanleiding tot krampen of spasmen die niet alleen hinder veroorzaken, maar die daarenboven ook nog vaak pijnlijk zijn. Een aantasting van de vesicale functie leidt tot een urineretentie die op haar beurt gemakkelijk aanleiding kan geven tot infecties in de blaas en zelfs in de nieren. Letsels aan de zintuiglijke zenuwbanen kunnen veel pijn veroorzaken, en vooral neuralgieën van de trigeminuszenuw of pijnlijke vertrekkingen van het aangezicht kunnen bijzonder veel pijn veroorzaken. Bij aantasting van de keelspiereën kan men zich gemakkelijk verslikken, wat dan longinfecties of dramatische obstrueringen van de ademhalingswegen kan veroorzaken.

Door herhaalde cortisonekuren in de loop van een aantal jaren worden de patiënten kwetsbaarder voor bijvoorbeeld infecties die een sluimerende tuberculose kunnen doen uitbreken die dan vaak zeer snel naar een fataal stadium evolueert. Cortisone veroorzaakt op de lange duur ook ontkalking, wat dan weer kan leiden tot een fractuur bij de minste inspanning of zelfs tot een spontane fractuur. De ontkalking van de wervelkolom is verantwoordelijk voor de zo frequente rugklachten, die soms de veneuze toediening vereisen van zeer grote dosissen calcium.

Wij willen hier volstaan met te zeggen dat er zich ook nog vele andere symptomen of complicaties kunnen voordoen, maar dat de geneeskunde in bijna alle gevallen over de middelen beschikt om die symptomen op te heffen en het lijden van de zieken te verlichten. In die context mag men vooral niet uit het oog verliezen dat het gezegde "voorkomen is beter dan genezen" hier speciaal toepasselijk is, en een regelmatige controle

van de patiënten bijzonder verantwoord maakt. Al te vaak denken de patiënten dat, vermits de geneeskunde voor de genezing van hun ziekte machteloos staat, het geen zin heeft dat zij regelmatig de arts zouden raadplegen, en dat het volstaat op consultatie te gaan op het ogenblik waarop er zich een opflakking voordoet, en dan nog meestal omdat die opflakking blijft aanslepen.

Aan de symptomenbehandelingen en aan een betere opvolging van de patiënten hebben wij het te danken dat er de laatste twintig jaar een aanzienlijke verbetering is opgetreden in de levenskwaliteit en de levensverwachting van MS-patiënten, nog lang voordat de eerste "oorzakelijke" behandeling, een behandeling dus die de grondoorzaak van de ziekte zelf aanpakt, officieel werd erkend in internationale wetenschaps-kringen.

### **Causale behandeling**

Uiteraard is een causale behandeling een behandeling die zich tegen de oorzaak zelf van de ziekte richt om aldus meteen ook de ziekteverschijnselen te doen verdwijnen. Bij MS kennen wij evenwel de precieze oorzaak van de ziekte niet, en vermoeden wij zelfs dat de ziekte niet aan één enkele, maar aan verschillende oorzaken te wijten is. Wel weten wij dat er van bij het begin van de ziekte bepaalde anomalieën in het immuunsysteem vaststelbaar zijn; ook kennen wij thans uit recent onderzoek heel precies de mechanismen die het verloop bepalen. Het is dus logisch dat wij trachten vat te krijgen op die mechanismen door aanwending van bepaalde substanties of technieken die inwerken op het immuunsysteem.

Het zou kunnen dat de oorsprong van de ziekte ligt bij een tijdelijke immunitaire deficiëntie waardoor het immuniteitseffectorelement (accelerator) ontsnapt aan de afremmende controlemechanismen, zodat er een onevenwicht ontstaat. Hoe dan ook lijkt dit echter te leiden tot een toestand van hyperimmunitet, die de voornaamste pathologische veruiterlijking vormt. Met de behandelingen die aanvankelijk werden voorgeschreven, werd dus getracht die hyperimmune toestand te corrigeren door aanwending van "immuno-suppressiva". Oorspronkelijk werden die immunosuppressiva ontwikkeld om ze te gebruiken ter vernietiging van kankercellen die de karakteristieke eigenschap vertonen dat zij zich op een totaal anarchistische wijze vermenigvuldigen. Elke vermenigvuldiging impliceert de duplicatie van een DNA-molecule, en het is precies in de complexe mechanismen die bij duplicatie in werking treden, dat de anticancereuze agentia interfereren.

Zij inhiberen de synthese van sommige basen (ondermeer guanine en purine) die nodig zijn bij de productie van de nucleotiden waaruit DNA bestaat. Daardoor breken zij dus de strengen, de DNA-ladderbomen, wat kan leiden tot mutaties die soms een cancerigene of teratogene uitwerking kunnen hebben (congenitale misvormingen).

Nu blijkt dat die agentia eveneens die cellen van het organisme verlammen die zich snel

vernieuwen, nl. het beenmerg dat de bestanddelen van het bloed aanmaakt, de cellen van de geslachtsorganen (eicellen en zaadcellen) en de cellen die de binnenkant van het spijsverteringskanaal bekleeden. Dat verschijnsel ligt aan de basis van de nevenwerkingen die maken dat er slechts beperkte dosissen mogen worden toegediend en dat de werkzaamheid van de anticancereuze agentia dus uiteraard ook wordt beperkt. Die ongewenste nevenwerkingen zijn anemie en vermindering van het aantal witte bloedcellen, spijsverteringsstoornissen, steriliteit, enz. Daarentegen hebben die anticancereuze agentia, precies door die afremming van de vermenigvuldiging van de witte bloedcellen en meer bepaald van de lymfocyten die bepalend zijn voor de immuniteit, eveneens een immunosuppressieve uitwerking. Het was door toeval dat in het begin van de 50-er jaren die eigenschappen werden ontdekt bij een substantie, namelijk 6-mercaptopurine, die aanvankelijk werd gebruikt voor de behandeling van leukemie. Al spoedig stelde men vast dat zij eveneens de synthese belette van antilichamen (afgescheiden door lymfocyten-B) en zo ook leidde tot een vermindering van de afstotingsverschijnselen bij weefseltransplantaties. De samenstelling van die substanties werd almaar verfijnder, en de grote vooruitgang die inzake orgaantransplantaties werd geboekt is daaraan te danken.

De aanwending ervan bij auto-immuunziekten zoals chronische reumatoïde artritis of lupus erythematosus evenals bij MS volgde pas enkele jaren later, dus in de 60-er jaren. In die tijd waren bij klinische studies slechts een gering aantal patiënten betrokken, die dan meestal al in een ver gevorderd stadium van de ziekte verkeerden, omdat gevreesd werd voor complicaties. Voor de evaluatie van de resultaten waren het de zieken zelf die dienden als controlemaatstaven : bij elke patiënt vergeleek men namelijk de evolutie van de ziekte tijdens de behandeling met de evolutie die zij de voorgaande jaren hadden doorgemaakt. Soms werd de evolutie van de behandelde zieken vergeleken met die van patiënten die in hetzelfde centrum onder regelmatig medisch toezicht stonden en van wie de dossiers retrospectief werden geanalyseerd (historische controlegroep). Die protocollen van klinische testen waren vatbaar voor kritiek, en de resultaten waren moeilijk evalueerbaar. Sommige ervan, met name wanneer het ging om testen op een groot aantal zieken die vele jaren lang regelmatig werden gecontroleerd, hebben evenwel de verdienste gehad dat ze positieve resultaten hebben opgeleverd die overtuigend genoeg waren om aan te zetten tot striktere protocollering en tot verder onderzoek met diverse substanties die een gunstige weerslag kunnen hebben op de verergering van de ziekte. De goede kwaliteit van de huidige klinische research en de spectaculaire vooruitgang die de laatste twee jaren werd geboekt in de behandeling van MS, zijn het resultaat van een zoektocht van bijna dertig jaar.

De zieken worden vaak afgeschrikt als zij het woord "immunosuppressie" horen. In feite is dat woord slecht gekozen. Bij uittestingen van therapieën is het beoogde doel immers niet dat het immuunsysteem zou worden lamgelegd, maar wel dat de werking ervan zou worden afgeremd, en dat de toestand van hyperimmunitet die gepaard gaat met de evolutie van MS minder hevig zou worden. De toegediende dosissen zijn kleiner dan die waarmee kankergevallen worden bestreden of waarmee aan orgaantransplantaties meer

slaagkansen wordt gegeven. Daarom zou "immunotherapie" een beter woord zijn geweest.

### **Niet specifieke immunotherapieën**

In de jaren zestig waren de meeste immunitaire mechanismen, en meer bepaald de rol van de lymfocyten en van hun subpopulaties, nog niet gekend. Men wist toen evenmin dat de werking van immunosuppressiva zich niet beperkte tot een vermindering van het aantal lymfocyten, maar dat die immunosuppressiva vooral ook wijzigingen teweegbrachten in de functies van de lymfocyten, zonder dus onvermijdelijk te leiden tot vernietiging van de lymfocyten. Met de aanvankelijke immunotherapieën werd dus aangestuurd op een vermindering van het aantal lymfocyten zonder enig onderscheid.

Men weet dat een T-lymfocyt, na het antigeen te hebben herkend, geneigd is tot proliferatie en zich dus vermenigvuldigt en zich vervolgens differentieert en het ontstaan geeft aan subpopulaties T en B die aanleiding geven tot een immunitaire respons. De meeste immunosuppressiva hebben een effect dat die lymfocytair proliferatie blokkeert; sommige van die middelen zijn ook in staat tot differentiatie of herkenning van het antigeen.

Sedert het begin van de jaren '60 werden een twaalftal van die immunosuppressiva uitgetest op MS.

### **Azathioprine en derivaten**

Het eerste van die immunosuppressiva was azathioprine (Imuran of Imurel), destijds zeer vaak gebruikt als middel tegen afstoting van getransplanteerde organen. Uit de vele klinische studies die werden verricht is gebleken dat azathioprine inderdaad in kleine mate de frequentie van de opflakkingen vermindert, doch dat deze substantie weinig impact heeft op de afremming van de verergering van de handicap. Hoewel azathioprine in sommige landen veelvuldig wordt toegediend, is men doorgaans toch van oordeel dat het klinisch gunstig effect te gering is om op te wegen tegen de risico's van leukemie en van toxische gevolgen voor de lever die verbonden zijn aan jarenlange toediening. Sedert 1960 werden verscheidene substanties ontwikkeld die behoren tot de azathioprinegroep en die het voordeel bieden van een krachtiger effect op de immuniteit en van een betere tolerantie.

Zo wordt mirozibine in Japan vaak aangewend bij niertransplantaties. Een studie met de toediening ervan bij MS is aan de gang aan de Universiteit van Kyoto. Een groep zieken wordt daar al vijf jaar lang regelmatig opgevolgd, en de resultaten zijn blijkbaar gunstig en de tolerantie lijkt goed. Het is evenwel moeilijk zich een precies oordeel te vormen over

de waarde van deze behandeling, daar bij dat onderzoek geen als vergelijkingsbasis dienende groep van niet behandelde personen betrokken is.

Mycofenolzuur (Cellcept) is een zeer werkzaam immuno-suppressivum ter voorkoming van EAE. Als klinische behandeling wordt het al sedert meer dan tien jaar aangewend tegen chronische reumatoïde arthritis, die zoals men weet ook een auto-immunitaire aandoening is. Het geeft goede resultaten, en wordt zowel bij kortstondige als langdurige toediening zeer goed verdragen. Het zou dus logisch zijn dat er een voorafgaande klinische uittesting zou geschieden om uit te maken of het een middel is dat werkzaam is tegen MS.

Het recentste van die reeks middelen is brequinar. De ermee verrichte experimenten lijken veelbelovend. De immunologische eigenschappen van brequinar en zijn geringe toxiciteit maken dat het interessante mogelijkheden inhoudt voor de behandeling van MS.

### Cyclofosfamide

Cyclofosfamide (Endoxan, Cytosan) is een zeer krachtig immunosuppressivum. Het leidt tot een sterke en langdurige vermindering van het aantal lymfocyten. Jammer genoeg werkt het ook in op de andere bloedcellen en kan het daardoor leiden tot een geringere weerstand tegen infecties of tot coagulatiestoornissen. Verscheidene studies uitgevoerd op een groot aantal zieken hebben aangetoond dat cyclofosfamide bij sommige zieken een gunstig effect heeft op de frequentie van de opflakkingen en op de afremming van de verergering van de handicap. Het is gebleken dat het des te werkzamer is als het in de allereerste stadia van de evolutie van de ziekte wordt toegediend. Bij langdurige toediening ervan bestaat evenwel het risico dat er bepaalde vormen van kanker, bijvoorbeeld blaaskanker, zouden ontstaan. Bovendien heeft dit middel ook bijwerkingen die schadelijk zijn voor de voortplantingsorganen en kan het tot definitieve steriliteit leiden. De toediening van cyclofosfamide tegen MS blijft dus voorbehouden voor gevallen die snel en ongunstig evolueren, gevallen waarin de situatie zodanig ernstig is dat het nemen van een bepaald risico verantwoord is.

### Totale lymfoïde bestraling

Totale lymfoïde bestraling heeft op de lymfocyten een effect dat vergelijkbaar is met de uitwerking van cyclofosfamide. Die techniek bestaat erin de organen te bestralen waar de lymfocyten worden geproduceerd. Bij die techniek wordt de rest van het lichaam afgeschermd tegen de stralen. Een aantal lymfocyten wordt vernietigd, wat leidt tot klinische resultaten die des te beter zijn naarmate er meer lymfocyten worden vernietigd. Het gaat hier om een zware techniek, waarvan de uitwerkingen soms moeilijk controleerbaar blijven en die soms aanleiding kan geven tot zware verwickelingen. Deze techniek wordt daarom zelden toegepast; en als dat wel gebeurt, is dat dan meestal binnen de context van een klein aantal klinische studies die hierover werden gepubliceerd.



## Cyclosporine A en derivaten

Enkele jaren geleden zorgde cyclosporine A voor voorpaginanieuws wegens de opmerkelijke doeltreffendheid van dit middel om bij orgaantransplantatie afstotingsverschijnselen te voorkomen. Voor deze aanwending heeft dit middel ondertussen azathioprine en andere immunosuppressiva verdrongen. Het is dan ook niet te verwonderen dat men in die substantie hoge verwachtingen had gesteld om de evolutie van MS tegen te gaan.

Verscheidene klinische studies in Europa en in de Verenigde Staten bleken helaas al spoedig tot teleurstellende resultaten te leiden. Het gunstig effect van cyclosporine A bij de behandeling van MS is zo gering dat het niet verantwoord is de zieken bloot te stellen aan de bijwerkingen van het product. Het veroorzaakt namelijk arteriële hypertensie gepaard gaand met renale toxiciteit, wat vaak een vermindering van de dosissen vereist. Het is overigens ook mogelijk dat het uitblijven van een klinisch effect het gevolg is van een te zwakke dosis, die evenwel niet kan worden verhoogd wegens de toxiciteit van het product. Recentelijk werden nieuwe substanties gesynthetiseerd die tot dezelfde groep behoren, in de hoop dat ze een lagere toxiciteit zouden hebben.

Zo bijvoorbeeld de substantie FK 506, die evenals cyclosporine A uit paddestoelen wordt gewonnen. FK 506 wordt geproduceerd in Japan waar dat middel vaak wordt gebruikt bij transplantaties en bij sommige auto-immuunziekten. In een preliminaire klinische studie werden in de Verenigde Staten negentien MS-patiënten met FK 506 behandeld. De tolerantie lijkt aanvaardbaar, en het product corrigeert sommige immunitaire anomalieën die zich bij MS voordoen. Uit die studie mag evenwel geen enkele conclusie worden getrokken wat de klinische doeltreffendheid van het product betreft.

Nog een andere substantie, nl. rapamycine, is nog vijftig maal krachtiger dan cyclosporine A, met het voordeel van een veel lagere renale toxiciteit. De resultaten van onderzoeken met dieren en van laboratoriumtests maken dat dit product interessante beloften inhoudt voor de behandeling van MS. Tot dusver werd evenwel nog nergens gestart met klinische testen met deze veelbelovende substantie.

## Methotrexaat

Methotrexaat (Ledertrexate) is een reeds langer bestaand immunosuppressivum dat wordt gebruikt bij sommige auto-immunitaire aandoeningen, met name bij chronische reumatoïde arthritis. Dit middel geeft goede resultaten en wordt redelijk goed verdragen. Er werden nooit systematische onderzoeken mee verricht in het kader van mogelijke toepassingen bij MS, maar nu onlangs verscheen in de Verenigde Staten een verslag over een klinische uittesting bij progressieve vormen van MS. Daaruit blijkt dat methotrexaat een lichtjes gunstig effect heeft op de evolutie van de ziekte. Dat gunstig effect is enkel significant wat het gebruik van de armen betreft, en geldt weinig of niet voor de benen.

De in de loop van dat onderzoek toegediende dosissen waren redelijk klein, en het zou interessant zijn ook met hogere dosissen te experimenteren.

### Mitoxantrone

Mitoxantrone (Novantrone) was oorspronkelijk een middel ter bestrijding van kanker, maar recentelijk is men tot de vaststelling gekomen dat het eveneens een krachtig immunosuppressivum is, met name bij EAE, en dat de werkzaamheid ervan tienmaal hoger ligt dan die van cyclofosfamide. Het biedt bepaalde voordelen op het vlak van de toxiciteit, want het tast de voortplantingsorganen niet aan, het is niet kankerverwekkend en het veroorzaakt weinig intolerantiereacties.

De eerste preliminaire studies hebben al spoedig uitgewezen dat dit product een gunstig effect heeft op de frequentie van de opflakkingen en de verergering van de handicap. Verder is uit het onderzoek met KST gebleken dat het uitermate efficiënt inwerkt op de actieve MS-plaques, die door de behandeling met dit product spoedig verdwijnen. Een heel recente studie heeft aangetoond dat bij de zeer actieve vormen van MS met snelle verergering, Mitoxantrone op enkele maanden tijd de verdere evolutie van de ziekte kon "blokkeren", zowel wat de opflakkingen als wat de verergering van de invaliditeit en de met KST vastgestelde activiteit van de MS-haarden betreft. Die vormen van MS blijven ongevoelig voor de intraveneuze toediening van methylprednisolone en van andere immunosuppressiva. Tegen die vormen bleven tot dusver al onze behandelingen zonder resultaat. Thans is er op een belangrijk aantal zieken die in de remittent-progressieve fase verkeren, een andere "dubbelblinde" studie aan de gang. Jammer genoeg leidt langdurige toediening van mitoxantrone in belangrijke mate tot een onomkeerbare cardiale toxiciteit, en met dit product mag dus gemiddeld niet langer dan drie à vier jaar worden behandeld. Dit geneesmiddel, dat uitermate efficiënt is tegen de activiteit van de ziekte, zal worden voorbehouden voor patiënten bij wie een snelle ongunstige evolutie wordt vastgesteld, om met deze behandeling te trachten die evolutie af te remmen. Vervolgens kan, om het resultaat te consolideren, worden overgeschakeld op andere substanties, die dan wel minder effect hebben op het immuunsysteem, maar die beter worden verdragen, substanties zoals interferon of sommige immunosuppressiva met geringe toxiciteit.

### Cladribine

Cladribine (Leustatin) is een immunosuppressivum dat zich meer tegen de lymfocyten dan tegen de andere bloedcellen richt. Het wordt dus vooral gebruikt bij leukemie. Een "dubbel blinde" studie met progressieve vormen van MS werd zopas beëindigd in de Verenigde Staten. Uit die studie is gebleken dat bij zieken die met dit middel werden behandeld, de ziekte tot stabilisatie is gekomen bij die behandelde mensen, wat niet in die mate het geval was bij de groep zieken die een placebo toegediend hadden gekregen. Dat gunstig effect werd eveneens bevestigd door KST-onderzoek, waarmee men heeft kunnen vaststellen dat de zieken die met Cladribine werden behandeld, minder nieuwe letsels vertoonden. Die resultaten moeten nu door een aantal bijkomende testen nog worden

bevestigd.

### Deoxyspergualine

Deoxyspergualine (Gusperimus) biedt interessante immunologische eigenschappen. Dit middel is niet enkel werkzaam tegen de lymfocyten in de proliferatie- en differentiatiestadia, maar het inhibeert eveneens het voorkomen van het antigen. Het kan dus zowel bij het begin als bij het einde van de cyclus van de immunitaire reactie werkzaam zijn. Dit product werd gebruikt na orgaan-transplantaties en ter bestrijding van kanker, toen het op een dag werd ingenomen door een Duits tandarts die aan MS leed. Hij verklaarde dat dit middel hem had genezen en voerde actie om te bereiken dat er op grotere schaal met deze substantie zou worden geëxperimenteerd. Maar de naar aanleiding daarvan uitgevoerde klinische "blind test" met een groot aantal zieken heeft jammer genoeg dat gunstig resultaat niet kunnen bevestigen, noch op klinisch vlak, noch op het vlak van de evolutie van de plaques zoals die bleek uit de KST-beelden.

### Roquinimex

Roquinimex (Linomide) zou de presentatie van het antigen beletten en zou niet inwerken op de proliferatie en de differentiatie van de lymfocyten. Daardoor lijkt dit middel bijzonder goed te worden verdragen. Een preliminaire blinde studie die enkele tientallen patiënten betrof, heeft bemoedigende resultaten opgeleverd, zowel wat de klinische uitwerkingen betreft als op het vlak van de voorkoming van de ontwikkeling van nieuwe hersenletsels, wat bleek uit de KST-beelden.

### **Specifieke cellulaire immunotherapieën**

De specifieke immunotherapieën zijn het resultaat van recente ontdekkingen die door fundamenteel onderzoek werden gedaan op het gebied van de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij MS. Tevens zijn die therapieën te danken aan de nieuwe technieken voor de productie van geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen en genetische engineering.

De werkzaamheid ervan geldt in de verschillende stadia van de immuunreactie, gaande van het opduiken van het antigen tot de inwerkingtreding van de effectormechanismen die verantwoordelijk zijn voor de vernietiging van de myeline.

De specifieke immunotherapieën richten zich tegen de cellen die instaan voor de immuniteit (cellulaire immuniteit) of tegen de chemische mediators (cytokines) die zij afscheiden (humorale immuniteit). Met die therapieën wordt gestreefd naar opheffing van een vastgestelde immunodeficiëntie of, integendeel, zoals bij de behandeling van MS, naar opheffing van een toestand van hyperimmuniteit.

### *Immunocompetente lymfocyten*

Zoals men weet maken de monoklonale antilichamen het mogelijk in een laboratoriumcontext (in vitro) de diverse lymfocyttaire subpopulaties te identificeren dank zij specifieke moleculen die oppervlaktereceptoren worden genoemd omdat zij zich op de celwand bevinden. Als men ze bij een dier (dus in vivo) inspuit, hechten zij zich vast op de cellen die drager zijn van de receptor die overeenstemt met het antilichaam, wat leidt tot verlamming en soms tot eliminering van die cellen. Zo kan men de lymfocyten neutraliseren die drager zijn van de oppervlaktereceptor CD3, die een redelijk geringe specificiteit heeft en die ondermeer de suppressor- en effectorlymfocyten betreft. Op een nog meer selectieve wijze kan men de lymfocyten elimineren die drager zijn van de receptor CD4, d.w.z. de effectorlymfocyten die verantwoordelijk zijn voor de toestand van hyperimmunititeit.

Die twee technieken werden toegepast op enkele MS-patiënten om uit te testen in welke mate het middel goed werd verdragen, en welke de immunologische uitwerkingen ervan waren. In feite leiden zij tot een bijna totale neutralisatie van de betrokken lymfocyten gedurende verscheidene maanden. Uit opeenvolgende KST-opnamen bij die patiënten is een sterke vermindering van de actieve letsels gebleken. De gunstige werking van die behandelingen op de evolutie van de plaques kon dus al objectief worden aangetoond, maar het is nog te vroeg om een waarde-oordeel uit te spreken over het klinisch nut van die behandelingen. Bovendien moeten eerst nog sommige problemen worden opgelost ter verbetering van de tolerantie, moet het behandelingsschema nog worden vastgelegd en moet er een middel worden gevonden om te komen tot een geringere productie van antilichamen die op lange termijn de behaalde resultaten zouden kunnen tenietdoen.

### *Migrerende lymfocyten*

Zoals men weet zijn de hersenbloedvaten afgeschermd met een barrière die de in het bloed circulerende lymfocyten belet in het CZS binnen te dringen. Men kent verscheidene chemische mediators, aanhechtingsmoleculen genoemd, die een rol spelen bij de vertraging van de lymfocyten, ze tegen de vasculaire wand immobiliseren en hun vorm wijzigen, zodat ze uiteindelijk door de wand heen kunnen binnendringen tot in het hersenweefsel. Bij EAE belet de toediening van monoklonale antilichamen tegen die aanhechtingsmoleculen de geactiveerde lymfocyten dat ze in het CZS zouden binnendringen en beletten ze meteen ook dat die lymfocyten in het CZS zouden binnendringen, wat de totstandkoming van de ziekte voorkomt. Preliminair testen bij MS hebben aangetoond dat de techniek goed wordt verdragen. In de Verenigde Staten is men thans bezig met een studie die op een groter aantal patiënten slaat.

### *Specifieke lymfocyten voor myelinische basische proteïne (MBP)*

De lymfocyten die in de hersenen binnendringen, zijn gesensibiliseerd tegen sommige fragmenten (epitopen) van MBP. Die cellen zijn in ieder van ons aanwezig, maar worden enkel "geactiveerd" bij zieken die MS krijgen. Die activering is er de schuld van dat ze doordringen door de hersenbloedvaten heen en dat ze de myeline immunologisch aantasten. Als men bij dieren die MBP-specifieke lymfocyten doet verdwijnen, belet dit het ontstaan van EAE. Die observaties liggen aan de basis van preliminaire klinische testen bij MS, "lymfocytaire vaccinatie" genoemd; maar achteraf is gebleken dat de verwachtingen te hoog waren ingeschat. Het principe bestaat erin bloed af te nemen bij een MS-patiënt, de MBP-specifieke lymfocyten te isoleren, ze op een cultuurbodem te plaatsen om ze te doen vermenigvuldigen, ze te bestralen om ze hun specificiteit te doen verliezen en ze uiteindelijk bij diezelfde patiënt subcutaan te herinjecteren. Die bestraalde lymfocyten geven aanleiding tot secretie van chemische mediators die de circulerende specifieke cellen aanvallen en ze vernietigen. Toen deze behandeling op een zestal zieken werd toegepast, heeft zij de specifieke lymfocyten doen verdwijnen, zonder ongewenste reacties te veroorzaken. Jammer genoeg is deze therapeutische methode technisch zeer moeilijk uitvoerbaar en is ze heel erg duur. De organisatie van een studie waarbij een groot aantal zieken betrokken is, stelt dus een probleem, temeer daar sommige wetenschappelijke argumenten doen twijfelen aan de klinische doeltreffendheid van deze behandeling.

### **Specifieke immunotherapieëndie actief zijn tegen het trimoleculair complex**

Zoals men weet ligt het trimoleculair complex aan de basis van elke specifieke immunitaire reactie, en impliceert het met name drie fundamentele herkenningstructuren : het "major histocompatibility complex" dat zich bevindt op de cel waarop het antigen voorkomt, het antigen zelf, en tenslotte de cellulaire receptor die zich bevindt op het membraan van de T-lymfocyteneffectoren (CD4). Door één van die structuren te paralyseren, kan men hopen dat ook de herkenning van het antigen door het immuunsysteem geblokkeerd zal zijn, waardoor de reactie in de kiem gesmoord zal worden.

### Het "major histocompatibility complex (MHC)"

Het MHC is de eerste structuur die in werking treedt. Het betreft een grote proteïne met een complexe vorm en met een holte waarin het antigen zich moet komen nestelen alvorens aan de cellulaire receptor gepresenteerd te worden. Bij dieren is het met monoklonale antilichamen die tegen deze proteïne gericht zijn, mogelijk te voorkomen dat er EAE ontstaat. Wat MS betreft, is er een preliminaire studie aan de gang om te bepalen hoe goed het middel wordt verdragen en welke immunologische uitwerkingen het heeft.

### Het antigen

Op dit gebied is er bij MS een speciaal probleem, in die zin dat wij geen specifiek antige kennen dat verantwoordelijk zou zijn voor de ziekte. Wij weten nochtans dat verscheidene fragmenten (epitopen) van sommige eiwitten waaruit de myeline is samengesteld, in staat zijn om bij dieren in het CZS een immunitaire reactie te veroorzaken, en dat de lymfocyten van de door MS getroffen zieken gesensibiliseerd zijn voor die verschillende epitopen. Vertrekkend van die gegevens werden dus diverse "desensibiliserings"-technieken uitgedacht op basis van synthetische proteïnen die sommige fragmenten reproduceren van de natuurlijke eiwitten waaruit de myeline is samengesteld.

### *Copolymeer-I (COP-I)*

COP-I (copaxone) is een geheel van polypeptiden die worden gesynthetiseerd door het samenbrengen en de toevallige associatie van de vier aminozuren waaruit de MBP bestaat. Oorspronkelijk was die associatie van verschillende peptiden ontwikkeld om EAE te doen ontstaan. In feite is het dan evenwel gebleken dat dit middel daarentegen zeer doeltreffend was om het ontstaan van EAE te voorkomen of om EAE zelfs te genezen bij vele diersoorten. De rol die aan het toeval wordt overgelaten bij de vorming van die polypeptiden stelt inzake de reproductibiliteit van een actieve substantie problemen, waarvoor men thans evenwel oplossingen schijnt te zullen gaan vinden. Men denkt de werkzaamheid van COP-I te kunnen verklaren doordat het de MBP (of andere proteïnen waaruit de myeline bestaat en die dezelfde reactiviteit vertonen ten opzichte van het immuunsysteem) verplaatst ter hoogte van de "holte" in het MHC, waardoor het de presentatie van het antige blokkeert. Het zou eveneens de eigenschap bezitten de proliferatie van immunosuppressieve cellen te kunnen induceren

De eerste klinische testen met dit product dateren al van 1987. In die studie waarin volgens de "blinde methode" werd gewerkt, kregen twee groepen patiënten die elk een vorm van MS hadden met alternerende opflakkingen en remissies, ofwel COP-I, ofwel een placebo toegediend gedurende een periode van twee jaar. De frequentie van de opflakkingen bij de behandelde patiënten daalde met 77 %, en er waren 58 % minder gevallen waarin de handicap op de EDSS-schaal met één punt verergerde dan bij de placebogroep. Die resultaten waren dus zeer bemoedigend, maar wegens de technische problemen bij de productie van COP-I duurde het nog vele jaren vooraleer werd gestart met een klinische studie op een grote groep patiënten. De resultaten ervan werden nog niet gepubliceerd, maar zij werden onlangs wel al besproken op wetenschappelijke vergaderingen. Die resultaten zijn wel positief, maar toch minder spectaculair dan bij de eerste studie. In vergelijking met de placebogroep waren de resultaten bij de behandelde groep 30 % beter wat de frequentie van de opflakkingen betreft, en 28 % beter wat de verergering van de handicap betreft.

Dat de resultaten van de twee studies zo sterk verschillen zou zijn verklaring kunnen vinden in een geringere doeltreffendheid van het op industriële schaal geproduceerde COP-I, en in een betere statistische interpretatie van de opgetekende resultaten die overigens ook grotere groepen zieken betroffen. Hoe dan ook, dit product dat bijzonder

goed wordt verdragen, biedt interessante mogelijkheden voor de behandeling van patiënten die nog in de beginfase verkeren en die frequente opflakkingen doormaken.

De noodzaak van een dagelijkse toediening door subcutane injectie vormt het voornaamste nadeel. Er wordt thans gezocht naar technieken waarmee de vrijkoming van het product geleidelijker plaatsheeft, zodat de injecties volgens een meer gespreide cyclus kunnen worden toegediend. Ook is het mogelijk dat, aangezien oraal toegediend COP-I werkzaam blijkt te zijn om bij dieren het uitbreken van EAE te beletten, dit middel ook tegen MS werkzaam zou kunnen blijken te zijn als het onder de vorm van gelules wordt ingenomen. De behandelingswijze zou dan vergelijkbaar worden met de toediening van MBP.

#### *Myelinische basische proteïne (Myloral)*

Al nagenoeg twintig jaar geleden werden verscheidene testen gedaan om MS-patiënten te desensibiliseren door intramusculair MBP te injecteren. Maar zonder enig succes; integendeel, want soms werden er zelfs verergeringen vastgesteld. Een recente theorie suggereert dat de regelmatige aanwezigheid van MBP in het spijsverteringskanaal MBP-specifieke cellen genereert die chemische mediators met een immunosuppressieve werking afscheiden. Die theorie, die niet universeel wordt aangenomen, is correct gebleken wat EAE en andere experimentele auto-immunitaire aandoeningen betreft. Een in de Verenigde Staten op MS-patiënten verrichte preliminaire studie heeft resultaten opgeleverd die voldoende bemoedigend werden geacht om de firma die Myloral produceert ertoe te brengen een uitgebreide "blinde" studie te realiseren waarbij 504 patiënten betrokken zijn. De resultaten ervan zouden binnen twee jaar bekendgemaakt worden.

#### De T-cell receptor (TCR)

Zoals men weet is de TCR een molecule die lijkt op die van de antilichamen. Hij bestaat uit complexe structuren, met talloze combinaties die hem in staat stellen miljoenen antigenen te herkennen. Bij EAE is gebleken dat de TCR zich voor die herkenning bij voorkeur van welbepaalde structuren bedient bij alle dieren die tot hetzelfde ras behoren. Wat MS betreft, wordt die "restrictieve aanwending" van sommige structuren van de TCR door de enen erkend en door de anderen betwist. De voorstanders van die restrictieve aanwending hebben bepaald welke structuren preferentieel zouden worden aangewend (TCR V $\beta$  5.2/5.3) en hebben ofwel monoklonale antilichamen ofwel peptiden afgeleid van die structuren ontwikkeld om ze voor desensibiliseringsdoeleinden te gebruiken. Sedert nagenoeg twee jaar doet men een klinische test op enkele patiënten; de resultaten van die test duiden op een belangrijke vermindering van het aantal MBP-specifieke lymfocyten. De behandeling lijkt goed verdragen te worden, maar er blijft nog te zien welke uitwerking die behandeling op de ziekte zal hebben.

### Specifieke immunotherapieën met gebruik van chemische mediators

Zoals men weet oefenen de cellen van het immuunsysteem hun werking uit door chemische substanties af te scheiden (cytokines) die zich in hun omgeving verspreiden en die wijzigingen teweegbrengen in de werking van de naburige cellen. Die mediators zijn zeer selectief wat hun doelwit betreft; zij zijn in twee categorieën ingedeeld : zij die de immunoreacties verheven en zij die ze verminderen. Als men een immunoreactie onder controle wil krijgen, kan men dus ofwel werken met cytokines die een immunosuppressief effect hebben, ofwel integendeel met cytokine-antagonisten die de immuniteit verhogen om hun uitwerkingen te contreren. Met die twee technieken werden reeds onderzoeken verricht ter behandeling van MS.

### Antagonisten van de cytokines die de immuniteit verhogen

#### *Interferons*

De tot deze categorie behorende meest gebruikte cytokines zijn de interferons. Natuurlijk interferon werd voor het eerst beschreven in 1957. Het is een eiwit dat wordt afgescheiden door met een virus besmette cellen. Dat eiwit "interfereert" met de nabije cellen en belet dat zij op hun beurt door het virus worden besmet. Nadien is gebleken dat er twee groepen van IFN bestaan : type I (nog onderverdeeld in  $\alpha$  en  $\beta$ ) en type II (IFN- $\gamma$ ) die antagonistische uitwerkingen hebben. Meer recentelijk werden nog twee andere types van IFN beschreven : het IFN-omega (IFN- $\Omega$ ) dat heel weinig verschilt van IFN- $\alpha$ , en IFN-tau (IFN- $\tau$ ) dat wordt geproduceerd in een deel van de placenta (trofoblast) waaraan het met name te danken is dat het immuunsysteem de aanwezigheid van de foetus gedooft. Pas sedert de jaren '80 is men met genetische engineering ertoe in staat die diverse moleculen te synthetiseren en ze later voor klinische doeleinden aan te wenden. IFN- $\alpha$  en  $\beta$  zijn sterk gelijkend wat hun moleculaire structuur betreft, en hebben een vergelijkbare uitwerking. Tot dusver worden zij vooral gebruikt bij sommige vormen van kanker en, wegens hun antivirale werking, ondermeer ook bij hepatitis B en C. Ook IFN- $\gamma$  is, omdat het ook een antivirale werking heeft, onlangs gebleken een van de meest actieve cytokines te zijn voor het opwekken en het doen evolueren van toestanden van hyperimmuniteit. In 1987 werd IFN- $\gamma$  toegediend aan enkele MS-patiënten in de overtuiging dat het ging om een virusziekte. Na amper enkele weken was het reeds duidelijk dat IFN- $\gamma$  een groot aantal opflakkingen veroorzaakte. De behandeling werd dan ook prompt stopgezet. Die klinische observatie bracht de bevestiging van de op dieren verrichte studies die hadden aangetoond welke belangrijke rol IFN- $\gamma$  vervulde in de totstandkoming van een toestand van hyperimmuniteit. Dit vormde een aanmoediging om meer dan ooit door te gaan met de reeds aan de gang zijnde MS-onderzoeken met IFN- $\alpha$  en  $\beta$ , antagonisten van IFN- $\gamma$ .

De natuurlijke interferons



Korte tijd na de ontdekking van het natuurlijk interferon werd dat product toegediend aan MS-patiënten, in de overtuiging dat de opflakkingen misschien werden veroorzaakt door een in het CZS aanwezig virus, en op basis van de destijds gedane vaststelling dat er bij MS onvoldoende IFN wordt geproduceerd. Men dacht dus dat de toediening ervan alleen maar goed kon doen. Reeds in die tijd kon worden vastgesteld dat het injecteren van natuurlijk IFN- $\beta$  in het CSV (omdat het niet doordrong tot het centrale zenuwstelsel na intraveneuze injectie) leidde tot een vermindering van de frequentie van de opflakkingen. Die studies betroffen evenwel slechts een klein aantal zieken. Uiteraard, want de mogelijkheden om met weefselculturen IFN te produceren waren ook zeer beperkt.

### Recombinante interferons

Het klinisch gebruik van recombinante interferons die dank zij genetische engineering konden worden geproduceerd, had een tijdlang af te rekenen met stabiliteitsproblemen. Daardoor waren zij slechts tegen het einde van de jaren '80 beschikbaar voor klinische testen op grote schaal.

Interferons- $\alpha$  hebben nooit het voorwerp uitgemaakt van grote studieprojecten, en de doseringen evenals de toedieningswijzen waren zeer uiteenlopend. Het is dus moeilijk de resultaten op hun juiste waarde te beoordelen, maar alles wijst erop dat de regelmatige toediening van hoge dosissen gedurende een zekere tijd een gunstige invloed uitoefent op de frequentie van de opflakkingen. Jammer genoeg wekt de toediening van dit middel ook heelwat nevenverschijnselen op.

Van de recombinante interferons- $\beta$  zijn er twee groepen, naar gelang van hun productiewijze en hun structuur. Het "Betaseron" (Schering) was het eerste IFN- $\beta$  dat tegen MS werd aangewend. Het wordt geproduceerd uit een bacterie, en het enige verschil met natuurlijk IFN- $\beta$  ligt in één enkel van de aminozuren. "Rebiff" (Serono) en "Avonex" (Biogen) daarentegen worden geproduceerd uit eicellen van hamsters en hebben een moleculaire structuur die heel sterk lijkt op die van de natuurlijke vorm. Het zou aan de lichte verschillen in structuur en productiewijze kunnen te wijten zijn dat de efficiëntie en de tolerantie niet dezelfde zijn.

De resultaten die in de Verenigde Staten en in Canada werden opgetekend na een studieproject van drie jaar met Betaseron op zieken die leden aan de remittente vorm, werden in april '93 gepubliceerd en vertegenwoordigen een historisch gebeuren. Voor de allereerste maal was de gehele wetenschappelijke wereld het erover eens dat er voortaan een substantie bestond waarmee de evolutie van de ziekte kon worden gewijzigd, zowel klinisch gezien als blijkens KST-beelden; en bovendien was het het eerste geneesmiddel dat door het Amerikaans Ministerie van Volksgezondheid officieel werd erkend als efficiënt in de bestrijding van de oorzaak van MS.

Toediening van dat geneesmiddel leidt tot 34 % vermindering van de frequentie van de opflakkingen in vergelijking met de placebogroep. Wat de verergering van de handicap

betreft, is gebleken dat de met dit middel behandelde patiënten er voor 30 % beter aan toe waren na drie jaar, wat minder significant is. De meest spectaculaire vaststelling was dat uit de KST-opnamen bleek dat de evolutie van de hersenletsels heel merkbaar werd afgeremd, zelfs bij toediening van een lage dosis Betaseron. Het staat dus met zekerheid vast dat bij de aanvangsfasen van die MS-vormen met frequente opflakkingen die evenwel een geringe invalideringsgraad veroorzaken, Betaseron de activiteit van de ziekte afremt, zonder ze evenwel - jammer genoeg! - definitief te overwinnen. Het product moet worden toegediend onder de vorm van een subcutane injectie om de twee dagen. Er zijn wel heelwat nevenwerkingen, waarvan ongeveer de helft van de patiënten last krijgen. Soms zijn die nevenwerkingen zelfs zo erg dat de behandeling moet worden stopgezet. Het voornaamste probleem, dat trouwens voor alle soorten interferons geldt, is dat dit product zeer duur is : per jaar is dat thans wel 10 à 15.000 dollar.

De resultaten van de studie die in de Verenigde Staten gedurende een periode van twee jaar werd verricht met "Avonex", werden nog niet gepubliceerd maar werden wel al toegelicht op verscheidene wetenschappelijke bijeenkomsten. De behandeling bestaat in de intramusculaire toediening van één enkele dosis Avonex per week of van een placebo. In vergelijking met de placebogroep blijken de behandelde patiënten er 31 % beter aan toe te zijn, zowel wat de frequentie van de opflakkingen betreft als wat het aantal patiënten betreft die tijdens de testperiode geen opflakkingen hebben gekend. Ook de verergering van de ziekte wordt in belangrijke mate afgeremd : op dat vlak zijn de behandelde patiënten er 36 % beter aan toe na een periode van twee jaar. Verder kan men uit statistische projecties opmaken dat in principe Avonex resulteert in een 75 % langere termijn alvorens de invalideringsgraad met 1 punt verergert op de EDSS-schaal. Uit de KST-beelden blijkt dat de actieve letsels met 50 % verminderen. Daartegenover staat evenwel dat het totaal aantal letsels na twee jaar even hoog ligt bij de twee groepen. Deze substantie blijkt dus interessant te zijn voor patiënten die lijden aan de MS-vorm met opflakkingen en remissies, die nog in de beginfase van de evolutie verkeren en die nog maar een lage invaliditeitsgraad hebben.

Wij weten niet of de interferons- $\beta$  eveneens werkzaam zijn als middel om de verergering van de ziekte af te remmen als ze al in een verder gevorderd stadium verkeert. Men is bezig met onderzoekingen op de remittent-progressieve vormen, om uit te maken of en in welke mate zij werkzaam zijn om een onomkeerbare verergering van de invaliditeitsgraad te voorkomen.

#### *Oplosbare receptor van de "Tumor necrosis factor $\alpha$ " (TNF- $\alpha$ )*

De TNF- $\alpha$  receptor 1 is een cytokine die betrokken is bij de inflammatoire verschijnselen en die waarschijnlijk in de evolutie van MS een even belangrijke rol speelt als het IFN- $\gamma$ . Zijn antagonist, de "oplosbare receptor", werd geproduceerd dank zij genetische engineering, en is gebleken zeer werkzaam te zijn tegen EAE. In klinische context wordt hij, weliswaar nog in experimenteel stadium, aangewend als een antitumoraal agens, en

heel binnenkort zal hij op MS klinisch worden uitgetest.

### Immunodepressieve cytokines

#### *Tissue growth factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )*

De weefselgroeifactor  $\beta$  (Betakine) is een cytokine die de immunitaire reacties inhibeert en de vrijkoming van sommige ermee geassocieerde toxische producten afremt. Het is een zeer werkzaam middel tegen EAE, waarvan de uitwerking thans wordt onderzocht bij een tiental aan een progressieve vorm van MS lijdende patiënten, om te zien hoe goed het middel wordt verdragen en welke uitwerking het heeft op sommige immunitaire mechanismen.

#### *Interleukin 10 (IL-10)*

Interleukin 10 is een cytokine met krachtige immuno-suppressieve uitwerkingen. Dit middel biedt het voordeel dat het in vele stadia van de immunitaire reactie werkzaam is, en het is zeer efficiënt gebleken tegen EAE. Het is mogelijk dat binnenkort wordt gestart met klinische onderzoeken inzake toepassingsmogelijkheden voor de behandeling van MS.

### Geneesmiddelen die de productie van sommige cytokines beïnvloeden

Onlangs werd ontdekt dat sommige geneesmiddelen die worden gebruikt tegen andere pathologieën dan cancerseuse of immunitaire aandoeningen, immunologische uitwerkingen hebben die interessant zouden kunnen zijn bij de behandeling van MS. Dat geldt met name voor twee substanties die al sedert verscheidene jaren op klinisch vlak worden onderzocht, de ene als middel tegen stoornissen in de hersenbloedvaten (pentoxifilline), en de andere als middel tegen zenuwzinkingen (rolipram). Allebei maken zij dat diverse immunocompetente cellen kleinere hoeveelheden gaan produceren van sommige chemische mediators (TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$ ) die een rol spelen bij hyperimmunitiestoestanden. De testen met pentoxifilline bij enkele MS-patiënten geven resultaten die elkaar tegenspreken wat de beïnvloeding betreft van de hoeveelheden in het bloed aanwezige TNF- $\alpha$ . De met rolipram bij EAE verkregen resultaten zijn daarentegen interessant genoeg gebleken om klinische onderzoeken te rechtvaardigen om het middel te gebruiken in de strijd tegen MS, en die resultaten laten verhopen dat dit middel een gunstiger uitwerking zal hebben. Het voordeel van die geneesmiddelen bestaat erin dat al eerder werd aangetoond dat zij goed worden verdragen door de vele patiënten die ermee werden behandeld ter bestrijding van andere ziekten dan MS.

## Reconstructieve behandeling

Al sedert dertig jaar weten wij dat er zich soms "hermyelinisatie" voordoet, waarmee wordt bedoeld dat nieuwe myeline wordt gevormd op nagenoeg 80 % van de plaatsen waar er MS-plaques zijn ontstaan; maar wij vatten de betekenis ervan nog niet precies. Die hermyelinisatie doet zich doorgaans voor rondom de letsels. Soms lijkt het dat de myeline volledig werd gereconstrueerd. Het hermyelinisatieproces begint gemiddeld een maand na de eerste verschijnselen van myeline-aantasting. Dat proces wordt zowel in latere stadia als in de beginstadia van de ziekte waargenomen. Die hermyelinisatie lijkt geen rol te spelen in de klinische recuperatie na een opflakking, maar zou een verklaring kunnen bieden voor bepaalde verbeteringen op middellange termijn.

Wij beginnen enig inzicht te krijgen in de mechanismen die aan de basis liggen van dat hermyelinisatieproces. Dat biedt goede therapeutische vooruitzichten. Zo weten wij dat er in een normaal CZS een reserve van onrijpe cellen aanwezig is die zich in bepaalde omstandigheden kunnen transformeren tot oligodendrocyten, dus cellen die myeline produceren. Ook denkt men dat reeds volwassen oligodendrocyten, waarvan de rol erin bestaat de myeline in stand te houden, kunnen "verjongen" en weer in staat kunnen worden tot het aanmaken van nieuwe myeline. En tenslotte is er ook het feit dat, wat het ruggemerg betreft, de cellen die de myeline van de perifere zenuwen produceren, langs de wortels kunnen migreren naar de medullaire plaques en er myeline van het centraal type kunnen produceren.

Diverse celgroeibevorderende chemische mediators die myeline produceren, konden onlangs worden geïsoleerd, en het lijkt logisch dat men nu overweegt ze toe te dienen aan MS-patiënten om zodoende de hermyelinisatie van de beschadigde plaatsen in de hand te werken. Op praktisch vlak stelt de intraveneuze of intramusculaire injectie ervan wel twee problemen: ten eerste het risico dat die eiwitten zouden worden aangetast door enzymen, en ten tweede dat zij zouden worden afgeblokt door de barrière tussen het bloed en het CZS. Daarom overweegt men de aanbrenging van micropompjes binnen de hersenen, welke pompjes die substantie dan continu zullen doen vrijkomen; ofwel de transplantatie van cellen die getransfecteerd werden met een gen dat codeert voor de synthese van die proteïnen. Bij dieren werden op de plaatsen waar zich plaques hadden gevormd, reeds transplantaties verricht van jonge oligodendrocyten die in cultuur werden geplaatst en werden gestimuleerd door hermyelinisatiefactoren; maar dergelijke transplantaties lijken moeilijk realiseerbaar bij mensen wegens de multiplicititeit en het permanent evolueren van de letsels. Zo'n transplantatie zou enkel kunnen geschieden bij een patiënt bij wie men de aandoening eerst met een medische behandeling heeft kunnen stabiliseren en aan wie men een maximum aan kansen zou willen bieden om zijn deficit te recupereren.

In afwachting dat die technieken kunnen worden toegepast, probeert men de toestand van moeheid of spierzwakte te verhelpen door toediening van substanties die de geleiding van zenuwimpulsen bevorderen. Men weet dat er zich inzake die geleiding een abnormale progressieve afzwakking van de reservefactor voordoet ter hoogte van de

gedemyeliniseerde zenuwen, en dat de graad van die afzwakking in hoge mate afhangt van de temperatuur. Om die afgezwakte geleidbaarheid te compenseren probeert men de doorstromingstijd te verlengen door toediening van bepaalde chemische substanties. Uit laboratoriumtesten is gebleken dat 4-aminopyridine (4-AP) de drempelwaarde verlaagt waarboven de geleiding in de gedemyeliniseerde zenuwdelen uitvalt. In sommige gevallen is men er met dit product zelfs in geslaagd de geleidbaarheid te herstellen die bij normale temperatuur reeds was uitgevallen. Al sedert enkele jaren wordt dit product klinisch uitgetest op MS-patiënten, en worden er bij sommige zieken positieve resultaten genoteerd. 4-AP wordt snel gemetaboliseerd en heeft een transitoire klinische uitwerking. Men overweegt dus die substantie te commercialiseren in de vorm van capsules die het product (bampridine) langzaam laten vrijkomen en aldus voor een constant blijvende werkzaamheid zorgen.

Op een ander gebied hebben onderzoeken met muizen uitgewezen dat de toediening van immunoglobulines G (IgG) leidt tot herstel van de myelineletsels die het gevolg waren van de encefalomyelitis die bij die muizen werd opgewekt door ze te besmetten met het virus van Theiler. Bij klinische toepassingen is gebleken dat de veneuze toediening van IgG aan patiënten bij wie het gezichtsvermogen was verminderd als gevolg van een eerdere optische neuritis, bij sommige van die patiënten heeft geleid tot een gedeeltelijke recuperatie van het gezichtsvermogen. Op basis van de bij muizen gedane experimentele bevindingen heeft men dus de hypothese vooropgesteld dat het mechanisme dat aan de basis van die recuperatie ligt, de hermyelinisatie van de optische zenuwen is, als resultaat van de toediening van IgG. In de Verenigde Staten loopt thans een oriënterend onderzoeksproject om uit te maken of die hypothese bij MS gegrond is. De onderzochte groep bestaat uit patiënten die zich in de remittent-progressieve fase bevinden, met een handicap die al sedert minstens achttien maanden stabiel is gebleven, wat inhoudt dat het hoogst onwaarschijnlijk is dat ze later nog tot spontane recuperatie zouden komen.

## **MULTIPLE SCLEROSE OP DE DREMPEL VAN DE XXI-ste EEUW**

Er zijn weinig aspecten van de MS-ziekte waar fundamentele en klinische research geen spectaculaire vorderingen heeft geboekt in de loop van de laatste twee decennia van de XX-ste eeuw.

Wij weten nu dat MS een ziekte is met een complexe erfelijkheidsgebondenheid, dat zij uitbreekt naar aanleiding van één of meer uitwendige factoren, en dat zij resulteert in een aantasting van de immunitaire eigenschappen van het CZS.

De genetische basissen die maken dat iemand een voorbeschiktheid voor MS vertoont, maken het voorwerp uit van intensief onderzoekswerk in Europa (Genethon) en in de Verenigde Staten, en het staat nu al vast dat wij over weinige jaren over preciezere gegevens zullen beschikken. Eerst moeten wij nog een helemaal duidelijk inzicht krijgen in de geheimen van het menselijk genoom. Het staat ook vast dat een foute programmatie van het immuunsysteem één van de voorbeschiktheidsfactoren is, en tot dusver is altijd gebleken dat de enige loci waarvan vaststaat dat ze verband houden met MS, het MHC betreffen. Er zijn evenwel verschillende argumenten die doen vermoeden dat ook nog andere factoren een rol spelen, maar tot dusver kon nog niet worden uitgemaakt welke die andere factoren precies zijn.

Er zijn ook nog verscheidene gebieden die nog niet werden geëxploreerd. Zo bijvoorbeeld het feit dat sommige bevolkingsgroepen, die nochtans leven in zones met een hoog MS-risico, desondanks slechts uiterst zelden door MS worden getroffen. Dat geldt bijvoorbeeld voor de Noordamerikaanse Indianen, de Laplanders in Scandinavië, de Zigeuners in Hongarije, de Maori's in Nieuw-Zeeland en de Jakoeten in Noord-Rusland. Die bevolkingsgroepen lijken genetisch "beschermd" te zijn tegen MS, en het zou dus uiterst interessant zijn te weten welk gen of welke genen voor die "onkwetsbaarheid" zorgen. Daartegenover staat dan weer dat de in de Verenigde Staten levende zwarte bevolking die afkomstig is van Afrika, een streek dus waar MS omzeggens nooit voorkomt, thans een zekere vatbaarheid voor MS blijkt ontwikkeld te hebben. Die groep vertoont namelijk een prevalentiegraad die al half zoveel bedraagt als die van de blanke bevolkingsgroepen. In de loop der jaren werd door rassenvermenging ongeveer 25 % van het genetisch patrimonium van de blanke bevolking op de zwarte bevolking overgebracht, en het zou zeer interessant zijn de genetische factor te kunnen identificeren die verantwoordelijk is voor die verworven voorbeschiktheid. Preliminair onderzoekingen lijken erop te wijzen dat de groep HLA-0201 significant frequenter aanwezig is bij door MS getroffen Amerikaanse zwarten, in vergelijking met soortgenoten die geen MS krijgen.

De juiste aard van de precieze uitwendige factor of factoren die maakt of maken dat de genetische vatbaarheid voor MS ook werkelijk tot uiting komt door het uitbreken van de ziekte, blijft nog altijd een mysterie. Het recent experimenteel model van een transgenische muis die spontaan EAE krijgt als men het dier in een "niet steriele"

omgeving plaatst, sterkt ons in de hypothese dat het gaat om misschien één enkele maar waarschijnlijk verscheidene infectieuze factoren. Bij de meeste hypothesen wordt ervan uitgegaan dat virussen het uitbreken van MS in de hand werken, zoals dat het geval is bij andere auto-immunitaire aandoeningen. Toch zijn er sommige epidemiologische vaststellingen die voor het tegendeel pleiten: in Europa is de prevalentiegraad van MS immers lager in het zuiden; welnu, in die streken zijn virale infecties nochtans frequenter. Daarom wordt door sommigen gesuggereerd dat de virussen een soort afschermingsschild tegen MS zouden kunnen vormen. Hieruit blijkt maar weer eens dat de aard en de rol van de uitwendige factor of factoren nog lang niet duidelijk is.

Naast een ziekte met complexe erfelijkheidsaspecten is MS dus ook een multifactoriële ziekte. Die veelvuldigheid van mogelijke oorzaken zou ontmoedigend kunnen overkomen. Het grote publiek hoort immers vaak zeggen dat men een ziekte niet efficiënt kan behandelen zolang men de juiste oorzaak niet kent. Maar in de geschiedenis van de geneeskunde hebben de feiten al herhaaldelijk uitgewezen dat die algemeen gangbare mening niet klopt. Zo werden er in de XIX-de eeuw grote epidemieën bedwongen doordat de nodige hygiënische maatregelen konden worden getroffen van zodra men wist op welke wijze de ziekte werd overgedragen. In die tijd was men er nochtans nog niet toe in staat de kiemen te isoleren die verantwoordelijk waren voor de ziekte, en er bestond toen nog geen enkel geneesmiddel waarmee die ziektekiemen konden worden uitgeroeid.

De buitengewoon grote vooruitgang die wij de laatste tien jaar hebben geboekt in onze kennis van de immunitaire anomalieën die bepalend zijn voor de evolutie van MS, lag aan de basis van klinische uittestingen om te proberen die anomalieën te corrigeren. Ook al weten wij niet precies waardoor MS wordt veroorzaakt, toch kunnen wij immers hopen het verloop van de ziekte gunstig te beïnvloeden door de werking van het immuunsysteem te normaliseren. Op nauwelijks enkele jaren tijd hebben de resultaten van die onderzoeken ertoe geleid dat, voor het eerst in de geschiedenis van MS, een geneesmiddel door de wetenschappers en door de administratieve overheidsinstanties werd erkend als werkzaam tegen de remittente vormen van MS.

Die dank zij fundamenteel onderzoek verworven nieuwe inzichten evenals de gegevens die ons door de KST werden opgeleverd, hebben ons bovendien beter leren begrijpen wat er zich in het CZS afspeelt in de verschillende stadia van de klinische evolutie van de zieken. Wij weten dat er in het bloed van MS-patiënten T-lymfocyten aanwezig zijn die in staat zijn de MBP te herkennen en die, in tegenstelling tot de T-lymfocyten die men ook bij gezonde personen aantreft, op een of andere wijze kunnen worden "geactiveerd" tot een agressief gedrag. Welke de reden is waarom zij zich agressief gaan gedragen, weten wij evenwel niet precies. De meest voor de hand liggende hypothese is de theorie van de moleculaire gelijkens tussen sommige sequenties van de eiwitten waaruit de myeline bestaat en het membraan dat een virus omhult. Die gelijkens zou twijfel zaaien in het geheugen van de lymfocyten. Verder weten wij over de auto-immuunziekten ook dat als sommige microbiële agentia en meer bepaald de virussen binnendringen in het DNA van

een cel, zij kunnen induceren dat een bepaald eiwit de uiterlijke herkenningsteken van een "lichaamsvreemd" epitoom vertoont, waardoor het immuunsysteem zich tegen die tot dan toe ongemoeid gedulde molecule gaat keren. Datzelfde verschijnsel kan worden opgewekt naar aanleiding van de inname van sommige geneesmiddelen of na het oplopen van een traumatisme.

Hoe dan ook, het resultaat van die immunitaire agressie is dat er zich een "plaque" vormt die in de eerste plaats gekenmerkt is door een vasculaire-permeabiliteitsstoornis op een welbepaalde plaats van het CZS, doorgaans in de witte stof. Door dat permeabiliteitsdefect kunnen de geactiveerde (inflammatoire) cellen in het hersenweefsel binnendringen. Zeer snel, en waarschijnlijk in nauwelijks enkele dagen tijd, vernielen die cellen en de chemische mediators die zij afscheiden de zich in hun buurt bevindende myeline. In dat stadium valt de zenuwgeleiding uit en vertoont de zieke een of ander neurologisch deficit naar gelang van de plaats waar de MS-plaque zich heeft gevormd.

De vasculaire-permeabiliteitsstoornissen worden geleidelijk aan minder erg, en na gemiddeld een maand zijn zij helemaal verdwenen. Terzelfder tijd krijgen de suppressorlymfocyten de situatie terug onder controle, en vallen er minder en minder hyperimmunitaire en inflammatoire verschijnselen waar te nemen. In dit stadium blijft de myelinevernietiging bestaan, maar de zenuwgeleiding herstelt zich ten dele, dank zij de ontwikkeling van bijzondere bio-elektrische structuren (natriumkanalen) die onmisbaar zijn om de doorsturing van zenuwimpulsen mogelijk te maken. De zieke herstelt, en de mate van zijn of haar herstel hangt af van de efficiëntie van die nieuwe structuren. Dat herstel kan ook daarna nog verbeteren bij patiënten die het geluk hebben dat hun lichaam nieuwe myeline gaat aanmaken (hermyelinisatie).

Wij weten nog altijd niet waarom de zieke, na ongeveer een tiental jaren, dan in de progressieve fase terechtkomt, een fase die gekenmerkt is door ofwel een geleidelijk onvolkomener wordend herstel, ofwel een langzame progressie van het neurologisch deficit. Het ziet er evenwel naar uit dat die verergering van de handicap in verband zou staan met een geleidelijke aftakeling van de zenuwvezels zelf (axonen). Dat degenereren zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat de axonen minder en minder bestand worden tegen de immunitaire agressies. Voor de langzaam progressieve verergeringen van het deficit die zich voordoen ook buiten de perioden van opflakking en dus van acute immunitaire agressie, hebben wij evenwel nog geen evidente verklaring gevonden. Wat wij wel weten is dat die verergeringen tevens gepaard gaan met van langsom meer verdwijnende axonen, wat objectief kon worden vastgesteld op de sequentiële KST-beelden. Verder staat het ook vast dat die axonenaantasting gepaard gaat met een toename van het volume van de intercellulaire tussenruimten.

Zowel bij de primaire als bij de secundaire progressieve vorm van MS blijven de inflammatoire verschijnselen discreet, maar zij zijn wel degelijk aanwezig. Misschien spelen de chemische mediators in dit stadium een belangrijkere rol dan in de remittente vormen die een meer uitgesproken inflammatoir karakter vertonen. Hoe dan ook is het zo



dat de immunitaire mechanismen niet op dezelfde wijze lijken te werken bij die twee verschillende vormen. Op praktisch vlak komt dat erop neer dat onze huidige immunotherapieën minder efficiënt werken bij zieken die zich in een progressieve fase bevinden, dan bij zieken die in een remittente fase verkeren.

Al die verschijnselen die zich binnen de hersenen voordoen, kunnen worden waargenomen met KST-technieken. Zo kan men in het eerste stadium van een opflakking, een stadium dat gekenmerkt is door vasculaire-permeabiliteitsstoornissen, vaststellen op welke plaatsen het contrastmiddel binnendringt en dus waar zich de actieve MS-plaques, de haarden van een acuut inflammatoir proces, bevinden. De eerste tekenen van myeline-aantasting zijn te zien in de vorm van een typisch beeld. Hierdoor werd het ook mogelijk al korte tijd na de eerste symptomen een MS-diagnose te stellen, iets dat men voordien pas veel later kon doen. En tenslotte kan men op de KST-beelden zien hoe de letsels mettertijd evolueren en kan men zich op basis van objectieve gegevens een oordeel vormen over de voortschrijding van de ziekte. Die techniek is ook zeer nuttig om te zien welke uitwerking een behandeling heeft.

Tot dusver was het ook onmogelijk geweest om aan te tonen dat er in het bloed of in het CSV van MS-patiënten biologische merkers aanwezig zijn waarvan de concentraties zouden variëren naar gelang van de fluctuerende evolutie van de ziekte. Zo weet men bijvoorbeeld dat men bij diabetes met herhaalde metingen van het suikergehalte in het bloed kan uitmaken of het goede suikerevenwicht van een patiënt te danken is aan het dieet dat hij volgt of aan de insuline die hem wordt toegediend. In het geval van MS zou dat een tweevoudig voordeel bieden : wij zouden vooraf kunnen weten wanneer er zich een opflakking zal voordoen (op basis van het feit dat wij weten dat de klinische stoornissen voorafgegaan worden door inflammatoire en immunitaire processen), en wij zouden onze immunotherapieën kunnen aanpassen naar gelang van de vastgestelde wijzigingen in die biologische merkers. De verwezenlijking van die droom van de onderzoekers lijkt niet veraf meer te liggen. Met moleculair-biologische technieken kon onlangs worden aangetoond dat de hoeveelheid van een cytokine dat de immuniteit stimuleert (TNF- $\alpha$ ) merkkelijk toeneemt in de loop van de vier weken die aan een opflakking voorafgaan, daar waar de hoeveelheid van twee cytokines die een immunosuppressieve uitwerking hebben (nl. TGF- $\beta$  en IL-10) duidelijk afneemt. Tussen de opflakkingen in blijven die hoeveelheden evenwel stabiel. Met diverse technieken konden die gegevens worden bevestigd, wat goede beloften inhoudt. Diezelfde onderzoeken hebben tevens de aanwezigheid aangetoond van grote hoeveelheden TNF- $\alpha$  bij patiënten die lijden aan een progressieve vorm van MS, wat dus wijst op een permanente hyperactiviteit van het immuunsysteem, althans wat de chemische mediators betreft. Naar alle waarschijnlijkheid zullen die technieken binnenkort voor klinische toepassingen kunnen worden aangewend.

Maar nu wij op de drempel van het derde millennium staan, ligt de belangrijkste vooruitgang die wij hebben geboekt ontegensprekelijk in de houding van de neurologen en van de farmaceutische laboratoria ten opzichte van de behandeling van MS. De publicatie

van de resultaten van de eerste studie met IFN- $\beta$  heeft de verdienste gehad zowel de eerst- als de laatstgenoemden ervan te overtuigen dat een causale behandeling van MS niet langer een utopie is. Op het vlak van het klinisch voordeel vertegenwoordigt dit slechts een kleine stap, en uit een recente studie is gebleken dat de patiënten meer spectaculaire resultaten hadden verwacht; wat evenwel niet wegneemt dat in de MS-geschiedenis dit een enorme stap in de goede richting betekent.

Het gaat hem hier overigens niet alleen om het wetenschappelijk belang. Analysten hebben uitgerekend dat de markt voor IFN- $\beta$  nagenoeg anderhalf miljard dollar zou vertegenwoordigen in 1998, zelfs al zou het product enkel tegen de remittente vormen van MS worden gebruikt. Maar het staat vast dat een behandeling met IFN- $\beta$  ter vermindering van de frequentie van de opflakkingen en ter afremming van de aanvang van de progressieve fase in principe kan worden verantwoord voor alle personen bij wie recentelijk een MS-diagnose werd gesteld.

Na een periode van begrijpelijk enthousiasme geeft de wetenschappelijke wereld zich er rekenschap van dat IFN- $\beta$  niet geldt als het definitief behandelingsmiddel tegen MS, en dat de stand van onze huidige fundamentele kennis ons moet doen inzien dat wij moeten doorgaan met onderzoeken om nog andere chemische mediators te vinden die misschien nog werkzamer en patiëntvriendelijker zullen zijn. Sedert 1992 hadden er in de Verenigde Staten drie bijeenkomsten plaats ter bespreking van de speerpunttechnieken ter causale behandeling van MS. In 1993 waren er 11 presentaties die uitgingen van universiteiten en 8 die uitgingen van researchlaboratoria van farmaceutische bedrijven. In 1995 waren er evenveel bijdragen vanwege de farmaceutische sector als vanwege de universitaire laboratoria. Het is dus evident dat er vanwege de farmaceutische sector sedert kort een grote belangstelling is ontstaan voor de behandeling van MS, en dat kan zeer goed nieuws zijn voor de patiënten. Het voornaamste probleem dat in verband met dat researchwerk rijst is het probleem van de investeringen die daarvoor nodig zijn. Dat researchwerk is immers nog duurder dan voor klassieke moleculen, omdat de kosten voor het produceren van die nieuwe geneesmiddelen met de allermooiste middelen van de genetische engineering nu eenmaal zeer hoog liggen.

De heroplevende belangstelling, zowel vanwege het grote publiek als vanwege neurologiespecialisten, voor de behandeling van MS heeft ertoe geleid dat nieuwe klinische onderzoeken worden gestart met recente en minder toxische immunosuppressiva. Dat researchwerk is belangrijk, want nu zou er sneller een antwoord kunnen komen - ook al zou dat nog een voorlopig antwoord kunnen zijn - op het probleem van de behandeling van de progressieve vormen van MS, vormen waarin de ziekte zich eigenlijk vaker voordoet en die leiden tot een hogere graad van invalidering.

Zoals men weet zijn de immunitaire mechanismen die een rol spelen bij MS, van bij de aanvang zeer complex, en die complexiteit verhoogt nog naarmate de ziekte vordert. De immunotherapieën die globaal inwerken op de immuniteit (de immunosuppressiva) bieden

dus meer kans om het gewenste effect te hebben dan de immunotherapieën die selectief inwerken op een of ander mechanisme (immunomodulatoren). Het nadeel dat zij bieden is, zoals men weet, het feit dat zij eveneens inwerken op andere cellen die zich aan het vermenigvuldigen zijn, en dat zij soms het risico inhouden dat zij definitieve steriliteit zouden veroorzaken, of dat zij op lange termijn tot kanker zouden leiden. Het is paradoxaal te moeten constateren dat de meeste kankerbestrijdende agentia (waartoe ook de immunosuppressiva behoren) zelf in staat zijn op hun beurt kanker te veroorzaken. Kankerspecialisten zijn zeer begaan met dit probleem, en daarom hebben zij de laatste jaren substanties ontwikkeld die minder risico's inhouden en die toch nog sterk - en soms zelfs sterker - immunosuppressief werken. Voor verscheidene van die substanties hebben klinische testen in fase II uitgewezen dat zij een gunstig effect hebben op de afremming van het aantal opflakkingen en van de verergering van de invaliditeit, en dat zij bovendien goed worden verdragen. Er zou dus moeten worden gestart met fase III-onderzoekingen, temeer daar zeer recente resultaten de bevestiging hebben gebracht dat sommige immunosuppressiva in de progressieve fase en in de snel evoluerende gevallen een efficiëntere werkzaamheid hebben dan de immunomodulatoren.

Praktisch gezien zou het daarom thans aangewezen zijn een evaluerende studie te maken over een tiental mogelijke behandelingen, zowel met immunomodulatoren als met immunosuppressiva. Nog nooit voordien in de gehele geschiedenis van MS hebben wij zoveel therapeutische mogelijkheden in het vooruitzicht gehad, allemaal mogelijkheden die stuk voor stuk stoelen op wetenschappelijk gefundeerde argumenten.

Hoe snel wij de best mogelijke behandeling zullen vinden hangt van verscheidene factoren af. Het verhaal van de substantie IFN- $\beta$  is kenschetsend wat de termijn betreft die verloopt tussen de eerste positieve studie in fase I en het ogenblik waarop het geneesmiddel officieel als werkzaam behandelingsmiddel wordt erkend. De eerste studies in fase I die aantoonde dat de resultaten positief waren, werden in 1981 gepubliceerd. Dezelfde auteurs hebben hun waarnemingen nog eens bevestigd in 1985. Nog vijf jaar later werd met een preliminaire studie in fase II de dosis bepaald waarmee de beste resultaten worden behaald en die het best verdragen wordt. De conclusies van de studie in fase III werden in april 1993 bekendgemaakt. Dan heeft het nog eens drie maand geduurd voordat de "U.S. Food and Drug Administration" het medicament IFN- $\beta$  heeft erkend als efficiënt middel voor de causale behandeling van de ambulatoire remittente vormen van MS.

Er zijn dus twaalf jaar verlopen tussen de eerste positieve klinische studie en de officiële erkenning van de behandeling. Die lange termijn is het gevolg van de samenloop van verschillende factoren, waaronder de weigerige houding van de farmaceutische nijverheid om te investeren in een onderzoeksproject waar de kansen op succes traditioneel als zeer miniem worden beschouwd. De organisatie van een klinische studie inzake MS is immers een risicovolle, complexe, minutieuze en geldverslindende onderneming. Verscheidene klinische en paraklinische parameters moeten regelmatig worden gecontroleerd om uit te maken welk effect een nieuwe behandeling heeft. Op klinisch vlak is de maatstaf voor de

evolutie de frequentie van het aantal opflakkingen per jaar en de verergering van de invaliditeit, gemeten op basis van diverse schalen. Op radiologisch vlak is de activiteit van de ziekte zichtbaar door de binnendringing van een contrastmiddel op de plaatsen waar er zich zogenaamde actieve plaques bevinden; die plaatsen worden gelokaliseerd door om de maand nieuwe KST-opnamen te maken. De verergering van de hersenletsels wordt beoordeeld door de van jaar tot jaar gemaakte KST-beelden te vergelijken om te zien of er een verhoging van het aantal en/of van het volume van de MS-plaques vast te stellen valt. Op biologisch vlak zal het op basis van de geserieerde doseringen van bepaalde cytokines zijn dat men zal kunnen uitmaken hoe de immunitaire reacties evolueren. De opgetekende doseringen worden vermeld in de latere protokols.

Het minimumaantal zieken waaruit de verschillende groepen moeten bestaan om het effect van de behandeling op een statistisch significante wijze te kunnen objectiveren, moet door een statisticus worden bepaald. Indien bijvoorbeeld dat effect enkel zal worden beoordeeld op basis van klinische criteria en men vooropstelt dat de behandeling een resultaat zal behalen dat 50 % beter is dan bij de placebogroep, zal elke groep moeten bestaan uit 75 patiënten die dan twee jaar lang regelmatig moeten worden gevolgd. Bij die werkwijze komt men dan tot een statistische geldigheid van 90 %. Indien er een geringer beterschapspercentage (40 %) wordt verwacht, moeten de twee groepen elk 125 patiënten tellen. Hoe werkzamer een behandeling dus is, hoe minder patiënten er nodig zijn om op een statistisch valabele wijze de efficiëntie ervan te objectiveren. Als men zich voor de meting van het effect van een behandeling kan baseren op de evolutie van de actieve MS-plaques zoals die evolutie blijkt uit maandelijkse KST-controles, mogen de vergeleken groepen veel kleiner zijn (een twintigtal patiënten per groep) en mag de onderzoeksperiode veel korter zijn (zes tot negen maanden). Dit is te danken aan het feit dat de radiologische activiteit gemiddeld vijfmaal sterker is dan de klinische activiteit. Maar naast het voordeel van minder tijd in beslag te nemen, biedt deze methode dan weer het nadeel dat de kosten van het werken met KST-technieken zeer hoog oplopen en dat met deze methode de evolutie van de ziekte enkel wordt bestudeerd wat de ermee gepaard gaande inflammatoire verschijnselen betreft.

Verder is ook de beschikbaarheid van het geneesmiddel een belangrijke factor. Als het gaat om een substantie die werd ontwikkeld in een universitair laboratorium, beschikt dat laboratorium vaak niet over de nodige technische en financiële middelen om voldoende grote hoeveelheden van het geneesmiddel te produceren. Dan moet er een farmaceutisch laboratorium worden gevonden dat bereid is te investeren in de productie van een molecule waarvan de werkzaamheid en de rendabiliteit nog vraagtekens vertonen. Bovendien moet er dan nog, wegens technische en veiligheidsredenen, ongeveer vijf jaar worden gewacht alvorens het farmaceutisch bedrijf zijn op grond van genetische engineering werkende productiemiddelen kan aan het werk zetten om het nieuwe geneesmiddel ter beschikking te stellen van researchers om het in fase I-studies uit te testen.

Het gebeurt ook vaak dat het geneesmiddel waarvan wordt aangenomen dat het werkzaam

zal zijn tegen MS, één van de nieuwe moleculen is die door de farmaceutische nijverheid werden ontwikkeld voor de behandeling van kanker of van andere auto-immunitaire ziekten. Dat is het geval voor het merendeel van de recent ontwikkelde immunosuppressiva. In dat geval hangt de organisatie van een klinische studie over de werkzaamheid ervan als middel tegen MS hoofdzakelijk af van het belang dat een farmaceutisch bedrijf aan een onderzoeksproject hecht. Dat belang zal afhangen van de gegevens die werden ingewonnen uit fundamenteel researchwerk, welke gegevens moeten doen vermoeden dat het betroffen product een interessante uitwerking zal hebben. Dat vermoeden zal dan nog moeten worden gesterkt door de preliminaire klinische gegevens. Ook de omvang van de vereiste investering en de voorziene rendabiliteit indien de werkzaamheid van het product onomstootbaar kan worden aangetoond, evenals nog enkele andere factoren, zullen een rol spelen. De kosten voor een klinische studie in fase III liggen altijd zeer hoog. De opvolging van één enkele patiënt gedurende één jaar op medisch en biologisch vlak (KST-kosten dus nog niet meegerekend) vertegenwoordigt een kostprijs van ongeveer 3.000 dollar. Daarbij komen dan nog de kosten voor het geneesmiddel en voor het placebo, voor de instandhouding van een administratief team om in te staan voor het goede verloop van de studie, de kosten voor de statistische interpretatie van de resultaten, enz. Daarom is het belangrijk dat farmaceutische bedrijven eerst grondig alle factoren afwegen alvorens de kosten voor een studie in fase III voor een nieuw product ten laste te willen nemen.

Nog een andere belangrijke factor tenslotte is de medewerking waarop men vanwege de patiënten moet kunnen rekenen. Daar dieren geen MS kunnen krijgen, kunnen wij enkel door middel van klinische testen te weten komen of een nieuwe molecule in staat is de natuurlijke evolutie van MS gunstig te beïnvloeden. De duur van een studie hangt grotendeels af van de tijd die nodig is om het vereiste aantal patiënten allemaal de voorziene studie-onderzoeken te doen ondergaan. Voor sommige studies heeft dat maar drie maand in beslag genomen, voor andere heeft dat wel twee jaar geduurd. Die termijn hangt vooral af van de motivering van de patiënten en van hun belangstelling voor het zoeken naar een betere behandeling.

Om de huidige stand van zaken te resumeren, kunnen wij zeggen dat de geneeskunde thans, en dit voor het eerst in de geschiedenis van MS, een behandeling (IFN- $\beta$ ) te bieden heeft waarvan de wetenschappelijke gegrondheid en de efficiëntie universeel worden erkend. Toch is het zo dat deze behandeling niet alle problemen oplost. Het middel is vooral werkzaam als afremmer van het aantal opflakkingen, maar krijgt ze dus nog niet volledig onder controle. Naar het schijnt - maar dat moet nog worden bevestigd - zou de snelheid waarmee de invaliditeitsgraad toeneemt met 75 % worden verminderd. Anders uitgedrukt betekent dit dat de tijd die verloopt om tot een verergering van één eenheid te komen op de EDSS-schaal, 3 jaar bedraagt voor niet behandelde patiënten, tegen 5.5 jaar voor de patiënten die IFN- $\beta$  toegediend krijgen. Maar er blijven nog een aantal vragen op te lossen : keuze tussen een omzeggens gelijkaardig product of een molecule die volkomen identiek is aan natuurlijk menselijk IFN- $\beta$ ; bepaling van de dosis waarmee de beste resultaten worden bereikt; periodiciteit van de injecties, nl. dagelijks of

wekelijks; toedieningswijze, nl. subcutaan, intramusculair of misschien oraal; hoge kostprijs voor de productie van het geneesmiddel; terugbetaling door de sociale zekerheid; categorie van zieken die met dit geneesmiddel het best geholpen zijn; enz. In de huidige stand van onze ervaring geldt deze behandeling vooral voor de remittente en/of de remittent-progressieve vormen van een MS-geval dat zich nog in het beginstadium van zijn evolutie bevindt, en waar de getroffen patiënt zich nog zonder grote moeilijkheden kan verplaatsen. Rekening houdend met al die factoren, vertegenwoordigt dit slechts ongeveer 35 % van het totaal van alle MS-lijdende onder een bepaalde bevolking. Dat maakt dat er nog 65 % zieken overblijven die blijven zitten met hun constante apprehensie voor een dreigende verergering van hun handicap; voor hen moeten wij nog een geneesmiddel vinden dat die voortschrijding kan afremmen.

De resultaten die bij de remittente vormen met IFN- $\beta$  werden geboekt, vormen voor ons een aansporing om onze therapeutische testen toe te spitsen op de afremming van de verergering van de invaliditeitsgraad; om dat doel te bereiken, moet worden uitgetest welke de beste weg is om ons zover te brengen.

De immunomodulators - doorgaans gaat het om chemische mediators die normaal een rol spelen in de werking van de immunitaire mechanismen en waartoe ook IFN- $\beta$  behoort - worden nog maar sedert enkele jaren bestudeerd. Op experimenteel vlak lijken zij veelbelovende resultaten te zullen opleveren, en thans is men ze aan het uittesten op een zeer klein aantal zieken. Voor de meeste van die immunomodulators zullen wij naar alle waarschijnlijkheid de eerste jaren na het jaar 2000 moeten afwachten vooraleer men ze op grote schaal gaat bestuderen. Dat het nog zolang zal duren is niet uitsluitend te wijten aan financiële problemen. Wij hebben immers nog geen precies idee van de toxiciteit van die substanties op korte en vooral lange termijn. Daarom zal er eerst een zekere tijdsspanne nodig zijn om die graad van toxiciteit te bepalen, om pas daarna van een laboratoriumcontext naar een klinische context te kunnen overstappen. Bovendien gaat het bij die substanties om eiwitten die een tegen hen gerichte ongewenste immunoreactie kunnen uitlokken, een nadeel dat de immunosuppressiva niet vertonen daar zij organische substanties zijn.

Het merendeel van de recente immunosuppressiva zijn direct beschikbaar, en werden vaak reeds aangewend ter behandeling van andere immuunziekten. Zodoende weet men reeds welke nevenwerkingen zij kunnen veroorzaken. Sommige van die middelen blijken uiterst werkzaam te zijn en zouden zelfs in staat zijn om een verdere evolutie van de ziekte te blokkeren. Wegens hun toxiciteit moet de toedieningsperiode soms beperkt blijven tot enkele jaren, maar het is niet onredelijk in het vooruitzicht te stellen dat men een middel zal vinden dat maakt dat ze beter worden verdragen, bijvoorbeeld door gelijktijdig of achtereenvolgens te werken met verschillende moleculen. Die techniek wordt vaak aangewend bij de behandeling van kanker. Indien de wetenschappelijke onderzoekers daar met nadrukkelijke vastberadenheid zouden op aansturen, en indien de gemeenschap hun de daartoe vereiste middelen ter beschikking zou stellen, zouden er nu meteen een tiental klinische studies kunnen worden georganiseerd, die alle redenen zouden bieden om

te geloven dat dan nog vóór het einde van deze eeuw een behandeling zou kunnen worden ontwikkeld die de verergering van de handicap blokkeert.

Het lijkt geen twijfel dat de voor de deur staande XXI-ste eeuw nog zeer jong zal zijn als ze reeds zeer interessante vooruitzichten te bieden zal hebben inzake de behandeling van MS. Toch kunnen wij alsnog geen antwoord bieden op de essentiële vraag die op de lippen van alle MS-patiënten ligt, namelijk : wanneer zullen zij de behandeling kunnen toegediend krijgen die hen definitief van hun ziekte zal verlossen ? Voor één derde van alle MS-patiënten (de ambulatoire vormen) en voor al diegenen die in de komende jaren het verdict van een MS-diagnose te horen zullen krijgen, is IFN- $\beta$  tot dusver de enige erkende behandeling, maar het staat nu al vast dat er binnenkort nog andere behandelingen beschikbaar zullen zijn, met een nog efficiëntere werking en met minder stringente implicaties. Wat de MS-patiënten betreft die zich nu reeds in de progressieve fase bevinden, en bij wie de invaliditeits-graad heimelijk voortschrijdt, beschikken wij over substanties waaromtrent wij alle redenen hebben om te geloven dat zij efficiënte behandelingsmiddelen zullen zijn. Maar hoe snel wij uiteindelijk kunnen uitmaken welke van die middelen de beste resultaten zullen bieden, hangt af van de kredieten die zullen worden vrijgegeven om met de nodige wetenschappelijke striktheid de in aanmerking komende middelen klinisch uit te testen.

In de Verenigde Staten beschikken de "National Institutes of Health (NIH)" over belangrijke fondsen, zodat zij soms in samenwerking met de farmaceutische nijverheid bepaalde klinische onderzoeksprojecten mee kunnen financieren. De NIH's zijn instellingen die wetenschappers van hoog niveau tewerk stellen, evenals statistici, economen, enz. Voor een farmaceutisch laboratorium geldt de medesubsidiëring van een klinische studie door een NIH als een waarborg voor de wetenschappelijke gegrondheid ervan en voor de verantwoorde wijze waarop de resultaten zullen worden geïnterpreteerd. Wat natuurlijk niet belet dat het farmaceutisch bedrijf toch eerst nog zal moeten afwachten of die resultaten als positief of als negatief zullen worden beoordeeld.

Wat Europa betreft, werd er in het kader van het nieuwe programma van de Europese Unie dat "Biomedical and Health Research" (Biomed 2) werd gedoopt, beslist dat 5 % van het programmabudget (dat 336 miljoen ECU bedraagt) zal worden besteed aan "demonstratieve activiteiten". Daarmee bedoelt men nieuwe technologieën en/of nieuwe evaluatiemethoden waarmee een maximum aan bruikbare informatie kan worden ingewonnen over de uitwerkingen van een nieuwe behandeling, en waarmee de complexiteit van de studies kan worden vereenvoudigd en de duur ervan kan worden ingekort. Verder is de balansrubriek "Farmaceutisch onderzoek" een vaste post geworden die ondermeer wordt aangewend om nieuwe behandelingsmiddelen te evalueren aan de hand van klinische studies. Er valt te hopen dat wetenschappelijke onderzoekers en farmaceutische laboratoria gebruik zullen maken van die nieuwe activiteiten van de Europese Unie om projecten op te starten om sneller de best mogelijke behandeling tegen MS te vinden.

Als de vereiste middelen maar spoedig en gedurende de nodige tijd ter beschikking worden gesteld, mogen wij de hoop koesteren dat de geneeskunde reeds in de eerste jaren van de komende eeuw in staat zal zijn om, al was het maar gedeeltelijk, de twee klinische problemen onder controle te krijgen die maken dat MS een moeilijk te dragen ziekte is, namelijk de onvoorzienbare frequentie van de opflakkingen en de onstuitbare verergering van de handicap.



## AFKORTINGEN

<b>A</b>	Adenine
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotroop hormoon (synoniem : corticotrofine)
<b>APC</b>	Antigen presenting cell
<b>C</b>	Cytosine
<b>CAT</b>	Computerized axial tomography
<b>CDR-3</b>	Third complementarity determining region
<b>cF</b>	Constant fragment (cf. vF)
<b>COP-I</b>	Copolymeer-I
<b>CSV</b>	Cerebrospinaal vocht
<b>CZS</b>	Centraal zenuwstelsel
<b>DNA</b>	Desoxyribonucleïnezuur
<b>EAE</b>	Experimentele allergische encefalitis
<b>EDSS</b>	Expanded disability status scale
<b>G</b>	Guanine
<b>HLA</b>	Human leucocyte antigen

<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon-alfa
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	Interferon-beta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon-gamma
<b>IFN-<math>\Omega</math></b>	Interferon-omega
<b>IFN-<math>\tau</math></b>	Interferon-tau
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL-10</b>	Interleukine 10
<b>KST</b>	Kernspintomografie
<b>MBP</b>	Myelin basic protein
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex, bekend als HLA-systeem
<b>m-RNA</b>	messenger-RNA, boodschapper-RNA, boodschapper-ribonucleïnezuur
<b>MS</b>	Multiple sclerose
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PZS</b>	Perifeer zenuwstelsel

<b>RFLP</b>	Restriction fragment length polymorphisms
<b>RNA</b>	Ribonucleïnezuur
<b>T</b>	Thymine
<b>T1</b>	Longitudinale relaxatietijd
<b>T2</b>	Transverse relaxatietijd
<b>TCR</b>	T-cell receptor (membraanreceptor van de T-lymfocyten)
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Tissue growth factor beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha
<b>vF</b>	Variabel fragment (cf. cF)
<b>XS</b>	"X"-stralen, röntgenstralen

## LEXICON

### **Acidum**

Chemische substantie die, als zij wordt opgelost in water, waterstofionen met positieve elektrische lading doet vrijkomen. Synoniem : Zuur.

### **ACTH**

Afkorting van "adrenocorticotroop hormoon", een synoniem van "corticotrofine", een hormoon dat wordt afgescheiden door de voorloper van de hypofyse en dat inwerkt op de bijnierschors.

### **Allelen**

Genen die op de beide chromosomen van eenzelfde paar tegenover elkaar zijn gelegen. In ruimere zin gebruikt de term allelen ook in verband met de variaties van het DNA op eenzelfde locus.

### **Allergie**

Hevige fysiologische reactie bij contact met een factor die bij de meeste mensen gewoonlijk helemaal geen reactie teweegbrengt.

### **Aminozuren**

Organische zuren die gekenmerkt zijn doordat zij zowel een acidumfunctie als een basische functie hebben. Deze moleculen komen onderling tot binding en vormen aldus strengen (polypeptiden) dank zij de neutralisering en de binding van de acidumfunctie van een van deze moleculen met de basische functie van een andere aminozuurmolecule.

### **Amyotrofische lateraalsclerose**

Degeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel die gekenmerkt is door een geleidelijke verdwijning van de motorische cellen van het ruggemerg en van de hersenstam. In Franstalige landen noemt men deze aandoening vaak de "ziekte van Charcot".

### **Antigen**

Exogene, d.i. lichaamsvreemde substantie die, als zij in het organisme binnendringt, een immunreactie uitlokt die specifiek tegen de betrokken substantie is gericht.

### **Antigene determinant**

Synoniem van epitoom. Een door het immuunsysteem erkend antigenfragment.

### **Antilichamen**

Eiwitten (globulines) die worden geproduceerd door sommige witte bloedlichaampjes (lymfocyten) als reactie tegen een lichaamsvreemde stof (antigen) die in het organisme is binnengedrongen.

### **Apoptosis**

Genetisch geprogrammeerde natuurlijke celdood die ervoor zorgt dat de constante celvernieuwing in het organisme niet tot onevenwicht leidt. Dit mechanisme zorgt tevens voor eliminering van oude, beschadigde of abnormale cellen die een mogelijk gevaar inhouden voor de goede werking van het organisme. Bij "necrosis" daarentegen gaat het om accidentele celdood veroorzaakt door toxische substanties, kiemen, enz.

### **Astrocyten**

Stervormige cellen van het CZS die de functie hebben het hersenweefsel te ondersteunen en die

sommige chemische mediators vehiculeren. Onlangs heeft men ontdekt dat zij eveneens een rol spelen bij immunitaire verschijnselen.

### **Auto-immuniteit**

Aanwezigheid in het organisme van een auto-antilichaam dat specifiek reageert tegen een substantie die door het eigen organisme werd geproduceerd. Auto-immuniteit is een uitzondering op de regel dat het organisme geen eigen weefsel afstoot. Deze auto-immuniteit vormt de oorzaak van de auto-immuunziekten, ziekten waarbij een individu zijn eigen lichaam aanvalt.

### **Axon**

Uitloper van de zenuwcel (neuron) waarlangs de zenuwimpuls wordt doorgestuurd.

### **Base**

Chemische stof die zich in een oplossing kan binden met de waterstofionen die door een zuur worden vrijgegeven, en die zodoende die waterstofionen dus kan neutraliseren.

### **Bindingsonevenwicht**

Men spreekt van bindingsonevenwicht als twee allelen die overeenstemmen met twee onderscheiden loci op eenzelfde chromosoom, zich in een bestudeerde populatie frequenter binden dan op basis van het toeval normaal zou zijn.

### **B-lymfocyten**

De B-lymfocyten spelen een rol in de werking van de immunitaire mechanismen waarbij chemische mediators betrokken zijn (humorale immuniteit). Zij kunnen het antigeen aan de T-lymfocyten presenteren. Zij zorgen tevens voor de productie van antilichamen.

### **Cerebrospinaal vocht**

Vocht dat zich in het centraal zenuwstelsel rond het ruggemerg en de hersenen bevindt, evenals in de holten (ventrikels) binnen in de hersenen. Dit vocht speelt een belangrijke rol in de evacuatie van de chemische substanties die een invloed uitoefenen op de werking van de hersenen. Met een lumbale punctie kan een hoeveelheid van dit vocht worden afgetapt. Uit de analyse van dat vocht kan men opmaken wat er zich in het centraal zenuwstelsel afspeelt.

### **Chromosomen**

Staaftvormige lichaampjes binnen de kern van elke levende cel; zij dienen als dragers voor de genen waarmee de erfelijke kenmerken van een individu aan zijn nakomelingen worden overgedragen.

### **Coderen**

Deze term wordt in de genetica gebruikt om aan te geven dat vanuit een gen alle informatie wordt doorgegeven die nodig is voor de synthese van een eiwit.

### **Cognitief**

Een adjectief dat alle intellectuele functies (geheugen, aandacht, intelligentie, enz.) kwalificeert.

### **Corticosteroiden**

Deze naam wordt gegeven aan de hormonen die worden afgescheiden door het perifere gedeelte (cortex) van de bijnier, evenals aan de syntheseproducten die een vergelijkbare uitwerking hebben.

### **Cytokine**

Chemische mediator die wordt afgescheiden door een cel die deel uitmaakt van het immuunsysteem.

**Deletie**

Verlies van een DNA-segment, met herstel van de continuïteit van de molecule.

**Desoxyribonucleïnezuur (DNA)**

Complexe eiwitsoort met een molecule die van alle in het mensel\_k lichaam aanwezige eiwitten het grootste volume heeft. Dit eiwit vormt het hoofdbestanddeel van de chromosomen en is de natuurlijke drager van de erfelijke eigenschappen.

**Dizygoot**

Synoniem van heterozygoot.

**Dominantie**

Wordt gezegd van allelen die hun fenotype tot uitdrukking brengen zowel als het heterozygotisch als wanneer het homozygotisch aanwezig is.

**Dysarthria**

Spraakstoornis die te wijten is aan een gebrek aan coördinatie tussen de spieren die meespelen bij het articuleren.

**Eiwit Cf. proteïne.****Encefalitis**

Inflammatoire of infectieuze aandoening van het encefalon, m.a.w. van de hersenen. De oorzaak is meestal viraal.

**Enzymen**

Eiwitten die de chemische-reactiesnelheid aanzienlijk verhogen, zonder er schijnbaar aan deel te nemen. Zij zijn het resultaat van de binding van twee moleculen : het apo-enzym dat slechts met één enkele specifieke substantie een reactie tot stand brengt, en het co-enzym dat maakt dat er slechts één soort reactie op die substantie tot stand kan komen.

**Epitooop**

Antigenfragment dat wordt herkend door diverse structuren (antilichamen, T-celreceptor, enz.) die tot taak hebben de lichaamsvreemde moleculen te identificeren. Een antigen wordt nooit herkend in zijn totaliteit, maar één of meer van zijn epitopen.

**Experimentele allergische encefalitis**

Immuunreactie die bij dieren in het centraal zenuwstelsel wordt uitgelokt door het subcutaan injecteren van een mix van eiwitsoorten waaruit het hersenweefsel bestaat, van dode TBC-bacillen en van een olie-achtige substantie ter vertraging van de absorptie (adjuvantia).

**Fenotype**

Term ter aanduiding van het geheel van de eigenschappen die bij een individu kunnen worden waargenomen. Wanneer die eigenschappen resulteren uit het erfelijk patrimonium, spreekt men van "genotype".

**Functioneel**

Wordt gezegd van stoornissen in de vorm van een abnormaal functioneren van een orgaan : diarree, hoest, enz. Deze term wordt meestal gebruikt bij stoornissen die zich voordoen in de werking van organen waar geen enkele anomalie kan worden vastgesteld.

**Gammaglobuline**

In het bloed aanwezig eiwit dat behoort tot de groep van de globulines. Alle antilichamen behoren tot de klasse van de gammaglobulines en worden afgescheiden door de B-lymfocyten.

**Geheugencellen**

Lymfocyten die als taak hebben jarenlang de moleculaire structuur te onthouden van één of meer epitopen van een antigeen bij zijn eerste binnendringing in het organisme, om bij een eventuele tweede binnendringing, ook al gebeurt dat vele jaren later, met een onmiddellijke immuunreactie te repliceren.

**Gen**

Elementair desoxyribonucleïnezuurpartikel waarin een erfelijke eigenschap opgeslagen zit. Dit elementaire deeltje bevat alle DNA-sequenties die een rol spelen bij de productie van de polypeptidenstreng die met die eigenschap overeenstemt.

**Genetische afstand**

Tussenafstand tussen twee loci op een genetische kaart; die tussenafstand wordt berekend volgens de frequentie van de combinaties.

**Genetische koppeling**

Gelijktijdige loskoppeling en isolering van twee of meer genen, wegens hun proximateit op een chromosoom.

**Genetische merker**

Genotypische of fenotypische eigenschap waarmee de positie van een locus kan worden bepaald.

**Genotype**

Het geheel van erfelijke eigenschappen van een individu.

**Globuline**

Een van de twee soorten eiwit (het andere eiwit is de albumine) die in het bloed aanwezig zijn. Het zijn moleculen met een groot volume, die zich door elektroforese in verschillende fracties splitsen : alfa, beta en gamma.

**Gluciden**

Algemene term voor de suikers, enerzijds de "-osen" (eenvoudige suikers), en anderzijds de "-osiden" (complexe suikers).

**Grijze stof**

Hersenweefsel gevormd door het geheel van de zenuwcellen (neuronen).

**Hersenstam**

Onderdeel van het CZS dat de verbinding vormt tussen de hersenen en het cervicaal ruggemerg. De hersenstam bevat de centra die overeenstemmen met de diverse functies van het hoofd en van de nek, evenals de centra voor de regeling van de voornaamste vitale functies (hartritme, ademhaling, arteriële bloeddruk, bewustzijn, enz.).

**Heterozygoot**

Individu dat, voor een gegeven erfelijke eigenschap, drager is van twee verschillende genen, die tegenover elkaar zijn gelegen (allelen) op twee chromosomen van eenzelfde paar; het ene gen is afkomstig van de vader, het andere van de moeder.

**Homozygoot**

Individu dat, voor een gegeven erfelijke eigenschap, drager is van twee identieke genen, die tegenover elkaar zijn gelegen (allelen) op twee chromosomen van eenzelfde paar; het ene gen is afkomstig van de vader, het andere van de moeder.

**Immunititeit**

Toestand waarin een organisme bestand is tegen een toxische of infectieuze uitwendige factor. De natuurlijke immunititeit is erfelijk; de verworven immunititeit ontwikkelt zich bij een eerste contact met een uitwendige factor.

**Immunoglobulines**

Globulines (dus een van de beide soorten eiwit die in het bloed circuleren) die immunitaire eigenschappen bezitten. Zij zijn de materiële dragers van de antilichamen.

**Immunosuppressor**

Chemische substantie die de immuunreacties in sterke mate afremt of helemaal supprimeert.

**Incidentie**

Aantal nieuwe gevallen van een ziekte die in de loop van één kalenderjaar in een gegeven streek worden geregistreerd.

**Inductorcellen**

Lymfocyten van de T-groep die in actie treden om een immuunreactie op gang te brengen. In het Engels worden zij T-helper cells genoemd. Zij worden geïdentificeerd door het monoklonaal antilichaam CD-4.

**Karakter**

Geheel van kenmerkende eigenschappen van een persoon of van een groep; die karaktertrekken worden door erfelijkheid overgedragen of komen tot stand door wijzigingen die zich in de uitwendige omstandigheden hebben voorgedaan.

**Kiem**

Synoniem van microbe.

**Klonering**

In vitro-hercombinering van DNA in een organisme dat in staat is tot zelfreproductie.

**Kloon**

Klonen zijn alle cellen die ontstaan zijn uit één enkele moedercel. Alle klonen zijn in alle opzichten strikt identiek.

**Locus (loci in het meervoud)**

Positie van de DNA-sequenties op een chromosoom (het kan gaan om genen of om DNA-



fragmenten); zij hebben geen gekende functie (en worden daarom "anoniem" genoemd).

**Lod score**

Decimaal logaritme van de verhouding tussen de probabilliteit van de genetische koppeling van twee loci en de probabilliteit van het niet tot stand komen van een dergelijke koppeling; iedere berekening geldt voor een gegeven genetische afstand.

**Lymfocyt**

Wit bloedlichaampje dat zich van de andere onderscheidt doordat het niet wordt geproduceerd in het beenmerg maar in speciale organen, de zogenaamde "lymfoiden" (ganglions, milt, enz.). De lymfocyten zijn onderverdeeld in twee grote klassen : T en B.

**Lymfokine**

Chemische mediator die wordt afgescheiden door een lymfocyt.

**Macrofaag**

Cell die als taak heeft diverse partikels (cellulaire afvalstoffen, lichaamsvreemde stoffen en meer bepaald infectiekiemen, enz.) te absorberen en te vernietigen. De meeste macrofagen zijn uit het bloed afkomstig (monocyten).

**Major histocompatibility complex**

Moleculen die zich bevinden aan de oppervlakte van de cellen waaruit een weefsel bestaat en die het mogelijk maken de genetische en immunitaire kenmerken van een individu te herkennen. Die moleculen moeten precies identiek zijn om de overplanting van een orgaan op een andere persoon te doen slagen.

**Mediator**

Een "chemische mediator" is een substantie die wordt afgescheiden door cellen van het immuunsysteem, het zenuwstelsel of het hormonaal systeem, en die een invloed uitoefent op de wijze waarop de andere cellen hun functie vervullen. Via chemische weg zorgen zij voor de doorsturing van de bevelen.

**Memory cells**

Cf. Geheugencellen.

**Merker**

Cf. Genetische merker.

**Monoklonaal**

Wordt gezegd van een chemische mediator die wordt afgescheiden door cellen die allemaal afkomstig zijn van één en dezelfde stamcel.

**Multiplex**

Wordt gezegd van een gezin dat verscheidene gezinsleden telt die aan dezelfde ziekte lijden.

**Mutatie**

Wijziging die zich voordoet in de DNA-sequentie van het genoom, en die van allerlei aard kan zijn. Een mutatie die slechts één enkele basis betreft, wordt een "punctuele" mutatie genoemd.

**Myasthenie**

Stoornis in de spiercontractie die te wijten is aan een onderbreking in de doorsturing van een zenuwimpuls tussen de zenuw en de spier. Die stoornis is het gevolg van de aanwezigheid van antilichamen die het gemunt hebben op de chemische substantie die zorgt voor de transmissie (acetylcholine).

**Myeline**

Schede rond de axonen, grotendeels bestaand uit vetten. De myeline bevat ook eiwitten, voornamelijk de myelinische basische proteïne. De myeline vervult een energiebesparende rol ter bevordering van de goede geleiding en de versnelling van de zenuwimpuls.

**Neuron**

Zenuwcel waarmee een zenuwimpuls wordt gegeven en doorgestuurd.

**Nucleotide**

Chemische substantie die ontstaat uit de verbinding van een fosforzuur, een glucide en een purinebase.

**Nystagmus**

Onvrijwillige ritmische gekoppelde bruuske oogbewegingen. Dit duidt op een letsel van het cerebellum of van het inwendig oor.

**Oligodendrocyt**

Cel van het hersenweefsel die zorgt voor de productie en de instandhouding van de myeline van de zenuwscheden.

**Organisch**

Wordt gezegd van een stoornis die verband houdt met een vaststelbare alteratie van de structuur van een orgaan; als het de werking van een orgaan is die een stoornis vertoont, spreken wij van een functionele stoornis.

**Paraklinisch**

Wordt gezegd van laboratoriumanalyses en technische onderzoeken die worden uitgevoerd ter bevestiging van een diagnose die werd gesteld op basis van waargenomen klinische stoornissen.

**Penetrantie**

Percentage van individuen die drager zijn van een dominant gen en die het betroffen fenotype vertonen.

**Plasmocyt**

B-lymfocyt die antilichamen afscheidt.

**Polymerase chain reaction (PCR)**

Electieve enzymatische amplificering van een DNA-sequentie door exponentiële duplicatie in successieve cyclussen.

**Prevalentie**

Aantal personen die op een gegeven ogenblik in eenzelfde gebied aan eenzelfde ziekte lijden.

**Proteïne**

Substantie die ontstaat uit de binding van aminozuren. Proteïne of eiwit is samengesteld uit verscheidene strengen. De sequenties van de aminozuren zijn bepalend voor de primaire structuur die gevoelig is voor de inwerking van de enzymen. Die primaire strengen nemen een schroefvormig opgerolde vorm aan en die structuur, de secundaire structuur genoemd, blijft behouden dank zij waterstofstrengen. Die schroefvormige structuren gaan op hun beurt bindingen aan of plooiën zich om. Als zij vastzitten aan disulfidebruggen vormen zij de tertiaire structuur. Die beide laatste structuren zijn uiterst gevoelig voor de inwerking van fysische factoren (temperatuur, aciditeit, enz.).

**Recessief**

Een recessief allel is een allel waarvan het fenotype slechts tot uiting komt bij homozygotie.

**Restrictie-enzym**

Enzym dat de twee strengen van het DNA klieft ter hoogte van een specifieke sequentie.

**Restrictiepolymorfisme**

Individuele variatie van de sequentie van het genoom die aan het licht komt door digestie met een restrictie-enzym.

**Reumatoïde artritis**

Chronisch evoluerende reumatische aandoening die ontstaat doordat antilichamen zich destructief tegen de gewrichtswanden (synoviaalvlies) richten. Deze aandoening behoort tot de auto-immuunziekten. Immunosuppressoren die werkzaam zijn tegen reumatoïde artritis, zijn in theorie ook eventueel interessant als middelen ter behandeling van MS.

**Satellieten**

Korte sequenties van aminozuren die dank zij hun kleine omvang gemakkelijk identificeerbaar zijn met de techniek van de genetische analyse. Als zij zich in de nabijheid van een gen bevinden (daarom is het trouwens dat zij satellieten worden genoemd), maken zij het mogelijk dat gen op indirecte wijze te identificeren, wat veel gemakkelijker is dan een directe identificatie van een gen.

**Segregatie**

Afscheiding en isolering van de homologe chromosomen en dus van de allelische genen waarvan zij drager zijn.

**Sporadisch**

Een sporadische ziekte is een ziekte die binnen een bepaalde populatie slechts enkele geïsoleerde individuen treft.

**Suiker**

Organische substantie die behoort tot de groep van de gluciden. De eenvoudige suikers (moleculen met 5 of 6 koolstoffen) leveren energie zoals glucose. Andere suikers spelen een rol bij de vorming van belangrijke moleculen zoals de nucleïne-zuren die zorgen voor de overbrenging van genetische kenmerken (ribose, desoxyribose, enz.).

**Suppressorcellen**

Lymfocyten van de T-groep die in actie treden om een immunreactie af te remmen of te doen stoppen. In het Engels worden zij T-suppressor cells genoemd. Zij worden herkend door het monoklonaal antilichaam CD-8.

**Systemisch**

Deze medische term wordt gebruikt voor iets dat verband houdt met de algemene bloedsomloop.

**T-lymfocyten**

De T-lymfocyten spelen een kapitale rol in de werking van de immunitaire mechanismen van de cellen. Na contact met een antigen bewaren zij de herkenningsgegevens in hun geheugen. Zij hebben een zeer lange levensduur die wel tien jaar kan bedragen. Zij worden herkend door het monoklonaal antilichaam CD-3.

**Transcriptie**

Synthese van RNA op basis van een DNA-fragment.

**Transfectie**

Verwerving van een nieuwe genetische merker door opname van DNA in een cel.

**Translocatie**

Overplaatsing van een chromosoomfragment naar een ander chromosoom.

**Trimoleculair complex**

Een geheel van drie structuren die de sleutel vormen voor de herkenning van een antigen : 1, human leucocyt antigen HLA op het membraan van de cel die het antigen vertoont; 2, het antigen zelf; 3, de membraanreceptor van de T-lymfocyt (T-cell receptor TCR).

**Vertaling**

Synthese van een polypeptidenstreng op basis van een boodschapper-RNA.

**Witte stof**

Hersenweefsel gevormd door het geheel van de gemyeliniseerde axonen.

**Zuur**

Chemische substantie die, als zij wordt opgelost in water, waterstofionen met positieve elektrische lading doet vrijkomen. Synoniem : Acidum.