

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-immuunreactie 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 elektronicamicroscopische 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.