



CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN
DOOR ONDERZOEK**

Nummer 50
2^{de} semester 2021

NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting
Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming
van Hare Majesteit de Koningin

Huart Hamoiriaan 48
1030 Brussel
Tel.: +32 (0)2 426 49 30
info@charcot-stichting.org
NN 468 831 484

Foto: iStock & Shutterstock
V. U.: I. Bloem
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel
© Charcot Stichting 2021

ONLINE
GIFT



www.charcot-stichting.org
BE34 6760 9000 9090

MRI-beeldvorming, onontbeerlijk voor MS, ja... Maar met nuances!

Deze Nieuwsbrief van de Charcot Stichting – MS overwinnen is gewijd aan magnetische resonantie beeldvorming (MRI). Deze technologie is in voortdurende ontwikkeling en Dr. Solène Dauby licht op dit gebied haar onderzoeksprojecten, die de financiële steun van onze Stichting genieten, toe.

MRI is zeer gevoelig voor het opsporen van afwijkingen, maar niet erg specifiek wat de etiologie ervan betreft. De diagnose MS kan ten onrechte worden gesteld wanneer kleine afwijkingen worden vastgesteld in de vorm van hyperintense vlekken, die niet mogen worden verward met MS-laesies. Deze afwijkingen kunnen te wijten zijn aan stoornissen van de microcirculatie van het bloed, die een aangeboren oorsprong hebben en aanwezig zijn bij mensen met migraine, diabetes of hypertensie...

Anderzijds worden typische MS-laesies soms ontdekt bij mensen die om een heel andere reden een MRI hebben ondergaan, zoals ernstige hoofdpijn of een hoofdletsel. Het gaat dan om een "radiologisch geïsoleerd syndroom", bij mensen die de ziekte in de komende jaren zullen ontwikkelen (dit is bij 30% van hen het geval binnen 3 jaar) of die de ziekte nooit zullen ontwikkelen: zij zullen drager zijn, maar er niet aan lijden. **Het dilemma doet zich dan voor: moeten we beelden behandelen of mensen die symptomen en klachten hebben?** Wij zullen beelden alleen verder onderzoeken als wij er zeker en absoluut zeker van zijn dat de letsels de oorzaak zijn van een ziekte en een aantasting van de integriteit van de persoon.

Er zijn ook patiënten met een eerste aanval van MS, bij wie MRI enkele typische maar millimeter-grote letsels aantoonde, die zich nooit meer zullen verder ontwikkelen. Dit zijn vaak leden van een familie waar sprake is van een ernstig geval van MS. Het is daarom niet nodig om deze patiënten onmiddellijk en agressief te behandelen. We kunnen beter de beelden regelmatig controleren en pas besluiten tot behandeling als de beelden erger worden.

We moeten dus oppassen voor overdiagnose van MS uitsluitend op basis van MRI en voor overbehandeling van spontaan niet evoluerende vormen. Uitgebreide en actieve laesies op de beeldvorming daarentegen zullen ons er uiteraard toe aanzetten.

Hier wordt geneeskunde opnieuw een kunst, in de nuance, ver van algoritmen die blindelings moeten worden toegepast.

Prof. Dr. Christian Sindic
Voorzitter



Volg ons op Facebook

“ De ogen open houden en kijken, nog kijken, altijd blijven kijken: alleen zo kom je er ooit toe ook te zien.



Jean-Martin Charcot, geboren te Parijs op 29 november 1825 en overleden te Montsauche-les-Settons op 16 augustus 1893, was een Frans neuroloog, hoogleraar klinische neurologische ziekten aan de medische faculteit te Parijs en academicus.

Als ontdekker van de amyotrofische laterale sclerose (ALS), een neurodegeneratieve ziekte die in de Franse medische literatuur zijn naam heeft gekregen, is hij met Guillaume Duchenne de grondlegger van de moderne neurologie en een van de grote promotors van de klinische geneeskunde, een figuur van het positivisme. **In 1868 was hij de eerste die multiple sclerose beschreef.**



In 1987 werd de Charcot Stichting opgericht door de Belgische MS Studiegroep, een vereniging van Belgische neurologen met expertise in multiple sclerose. Het doel: de ziekte overwinnen door fundamenteel onderzoek.

Met de steun van



ONDERZOEK

MRI, een onmisbaar instrument voor diagnose, prognose en follow-up van patiënten

Multiple sclerose wordt vaak beschreven als een onzichtbare ziekte met duizend gezichten. MRI speelt een belangrijke rol bij de diagnose van deze nog steeds ongeneeslijke ziekte. Het bevestigt niet alleen een eerder vermoeden, maar toont ook de exacte locatie en het aantal laesies.

Het is waar dat de behandeling van MS-patiënten thans sterk afhankelijk is van MRI. Het is namelijk een instrument dat onontbeerlijk is voor de diagnose, de prognose en de follow-up van de patiënten. De door de ziekte veroorzaakte veranderingen in het hersenweefsel zijn zeer complex en omvatten infiltraties van ontstekingscellen, vernietiging van bepaalde zenuwcelcomponenten (axonen, synapsen, enz.) en hun omhulsel (myeline), neuronale sterfte, hypertrofie en activering van andere hersencellen (astrocyten, microglia, enz.). Hoewel deze cellen niet in detail kunnen worden gezien, kan MRI sommige van de laesies detecteren die secundair zijn aan deze verschijnselen. (1)

Is het ernstiger om veel laesies te hebben of hangt de ernst meer samen met de plaats ervan?

Dit is een vraag die vaak door patiënten wordt gesteld. Het is gemakkelijk en verleidelijk om te denken dat een groot aantal laesies en dus de betrokkenheid van een groot hersenvolume hand in hand gaan met een grotere ernst van de ziekte. Zo eenvoudig is het echter niet en er is geconstateerd dat de correlatie tussen de hoeveelheid laesies die op de conventionele MRI (de in de kliniek beschikbare MRI) wordt waargenomen en de invaliditeit bij bepaalde patiënten onvolmaakt is. Ik zie minstens 2 hoofdredenen hiervoor:

“ Het is duidelijk dat de plaats van de laesies een zeer belangrijke factor is bij het bepalen van de gevolgen die de laesie kan hebben in termen van invaliditeit



De eerste is dat de hersenen in verschillende gebieden zijn georganiseerd en dat de functionaliteit van elk gebied zeer verschillend is. Het is duidelijk dat de plaats van de laesies een zeer belangrijke factor is bij het bepalen van de gevolgen die de laesie kan hebben in termen van invaliditeit. Dit betekent dat een kleine laesie, indien deze slecht gelokaliseerd is, in een cerebrale zone die belangrijk is, bijvoorbeeld voor de mobilisatie van een ledemaat, een veel grotere klinische vertaling zal hebben dan een laesie van grotere omvang, maar gelokaliseerd in een minder 'sprekende' zone.

De tweede reden, die aan de basis ligt van het opzet van ons onderzoeksproject, is dat conventionele MRI slechts een deel van de pathologische processen van de ziekte aan het licht brengt. Wanneer we dezelfde hersenen van MS-patiënten vergelijken op MRI en vervolgens onder de microscoop, zien we dat er veel weefselveranderingen zijn die verband houden met de ziekte en die niet zichtbaar zijn met conventionele MRI. Het is dus denkbaar dat bij een bepaalde patiënt de klinische toestand en de invaliditeit verergeren, hoewel de MRI-beelden niet veranderen! Dit is waarschijnlijk te wijten aan deze eerder vermelde veranderingen, die niet zichtbaar zijn met conventionele MRI, maar die niettemin plaatsvinden in de hersenen van onze patiënten. Dit is in het bijzonder het geval bij de progressieve vormen van de ziekte.

Zijn er andere beeldvormingstechnieken om deze neurologische ziekte (nu en in de toekomst) vast te stellen?

Er bestaan nog andere beeldvormingstechnieken om MS te bestuderen, maar dat zijn hoofdzakelijk technieken die

ingezet worden voor onderzoeksprojecten. Wij zullen in onze studie bijvoorbeeld een PET-scan (2) gebruiken om de synapsen te bestuderen. In de klinische praktijk wordt MRI echter vrijwel uitsluitend gebruikt voor klinische controle en evaluatie van de doeltreffendheid van een behandeling. Naast beeldvormingstechnieken kunnen de ziekte en de evolutie ervan ook worden gevisualiseerd en geëvalueerd aan de hand van klinische testen en objectieve metingen van bepaalde parameters.

Speelt MRI ook een rol bij het bepalen of een patiënt van behandeling moet veranderen?

Ja, natuurlijk. De behandeling van MS heeft de laatste jaren dankzij de komst van immunomodulerende behandelingen een ware revolutie doorgemaakt. Uit vele studies is gebleken dat de functionele prognose (d.w.z. de autonomie van de patiënt, zijn vermogen om te lopen, te bewegen, te spreken, enz.) beter is indien de ziekte zo vroeg mogelijk en zo grondig mogelijk aangepakt wordt. De opvolging door MRI is essentieel voor de meest doeltreffende behandeling van patiënten. Daarom moet de behandeling kunnen worden aangepast aan de graad van agressiviteit van de ziekte. Het is niet ongewoon dat een patiënt met een behandeling begint en deze vervolgens moet vervangen door een meer doeltreffende behandeling naarmate de ziekte vordert en gepaard gaat met nieuwe opflakkingen. Regelmatige MRI-controle maakt het mogelijk vroegtijdig het moment te ontdekken waarop de behandeling moet worden versterkt.

Uw onderzoek, gefinancierd door de Charcot Stichting, heeft als doel de correlatie te verduidelijken tussen wat MRI laat zien en de evolutie van de ziekte... Kunt u uitleggen hoe dit wordt bereikt?

Zoals eerder vermeld, is een van de huidige uitdagingen bij MS dat onvolmaakte correlatie tussen laesies op conventionele MRI en de toestand of de evolutie van de patiënt. Wij weten dat conventionele MRI niet alles ziet en dat bepaalde verschijnselen, bepaalde laesies, ons ontgaan en het zijn ontgaan en ongetwijfeld deze discrepantie verklaren.

Het doel van ons onderzoeksproject is gebruik te maken van twee zeer geavanceerde beeldvormingstechnieken, 7T MRI (3) en de PET-scan. Deze twee technieken zijn bedoeld om ons toegang te geven tot bepaalde laesies en afwijkingen die op conventionele MRI niet zichtbaar zijn. Door het verbeteren van de visualisatie van deze hersenafwijkingen bij patiënten hopen

**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR
= 1 DAG BAANBREKEND
ONDERZOEK**

Met een doorlopende opdracht aan uw bank van 7 euro per maand / 1 jaar maakt u een aanwijsbaar verschil voor het onderzoek naar MS.



BE34 6760 9000 9090

Iedere gift vanaf 40 euro per jaar geeft u recht op een fiscaal attest.



Bron: Kilsdonk en al Brain 2016. Dit beeld toont aan dat 7T MRI de pathologische verschijning van corticale laesies kan benaderen.

we het verband tussen deze beelden en de klinische toestand van de patiënt te verduidelijken.

Een nieuwe tak van onderzoek richt zich op remyelinisatie. Kunt u uitleggen welke bijdrage MRI of andere beeldvormingstechnologie aan dit onderzoek zou kunnen leveren?

Sommige specifieke parameters die met kwantitatieve MRI worden bestudeerd (dit zijn bijzondere protocollen die voor onderzoek-MRI worden gebruikt), zijn gecorreleerd met de hoeveelheid myeline. Onlangs hebben onderzoekers van het CRC-team aangetoond dat, wanneer wij bij MS-patiënten deze kwantitatieve parameter meten die magnetisatietransfer of MT wordt genoemd, wij een correlatie zien tussen de evolutie ervan en de klinische toestand van de patiënt. Bij patiënten met een gunstige evolutie zien we eerder een toename van de MT-parameter in de laesies.

Dr. Solène Dauby
ULiège – Cyclotron Research Center

- (1) MRI is een onderzoek op basis van het gebruik van elektromagnetische velden. Het geeft beelden van het lichaam in twee of drie dimensies.
- (2) PET-scan is een beeldvormingstechniek waarbij de metabolische activiteit van weefsels wordt bestudeerd door inspuiting van een radioactief product. Afhankelijk van de keuze van de gebruikte tracer, kan deze gericht zijn op bepaalde specifieke verschijnselen of componenten.
- (3) MRI met 7 Tesla is een innovatief instrument dat tot op de submillimeter nauwkeurige beelden genereert en zo interessante gebieden in de hersenen met zeer hoge resolutie in kaart brengt. Het aandeel corticale laesies (d.w.z. grijze stof) dat met 7T MRI zichtbaar wordt gemaakt, is aanzienlijk groter dan het aantal laesies dat met 3T MRI of conventionele MRI toegankelijk is.

- ▶ Meer informatie en filmpjes op www.charcot-stichting.org
- ▶ Deze nieuwsbrief is tevens beschikbaar in FR en EN op onze website.



UW TESTAMENT KAN HET VERSCHIL MAKEN

Heeft de Charcot Stichting dit jaar ondertussen stilgezeten? Verre van. Het onderzoek naar multiple sclerose is onveranderd voortgezet. Onze onderzoekers weten immers hoeveel MS-patiënten op hen rekenen om een oplossing te vinden voor een aandoening die nog steeds ongeneeslijk is. Hun onderzoek werd mogelijk gemaakt door het geld dat de Charcot Stichting inzamelde bij haar donateurs en erfstaters. Daarom rekenen wij op uw hulp.

"Thuis waren we met twee meisjes. Toen mijn zus dertig was, kreeg ze MS. Ze was net opnieuw moeder geworden en van multiple sclerose was nog niet veel geweten. "Niks aan te doen", zei de dokter doen en tien jaar later zat ze in een rolstoel. Ze kon ieder jaar minder en minder. Toen bestond er nog geen echte behandeling. Toen mijn zus vorige winter overleed, ging dat niet enkel gepaard met verdriet, maar ook veel spijt dat we haar niet konden helpen. Mijn man en ik hebben helaas nooit kinderen gekregen en het was voor ons heel logisch om aan de kinderen van mijn zus te denken. Ik vond het ook belangrijk om een deel aan de Charcot Stichting na te laten. Het onderzoek dat zij steunen, zorgt ervoor dat er behandelingen komen. Het doet me enorm plezier om te zien dat door het onderzoek MS niet noodzakelijk meer eindigt in een rolstoel. Ik kan enkel maar wensen dat mijn zus dit nog had kunnen meemaken."

Claire M., Namen

"Ik wil mee MS overwinnen en denk eraan om de Charcot Stichting op te nemen in mijn testament."

- Ik wens gratis informatie te ontvangen
Ik wens volledig vrijblijvend telefonisch
gecontacteerd te worden
 Mijn tel.-nr./GSM:

Mijn gegevens Mevr. Dhr.

Naam:

Voornaam:

Straat:

Nr: Bus: Postcode:

Gemeente:

E-mail (optioneel):
.....

Gelieve deze antwoordbon te sturen in een voldoende gefrankeerde omslag ter attentie van
Isabelle Bloem, Charcot Stichting
Huart Hamoiriaan 48 – 1030 Brussel of via mail naar:
isabelle.bloem@fondation-charcot.org

De Charcot Stichting respecteert de wetgeving betreffende de bescherming van het privéleven. De via deze bon verzamelde informatie zal enkel worden aangewend om u de gevraagde informatie over testamenten en legaten te bezorgen. Raadpleeg onze Privacyverklaring op

www.charcot-stichting.org



MRI

Een technologische doorbraak voor diagnose



De geschiedenis van cerebrale MRI bij MS begon op 14 november 1981 met de publicatie in The Lancet van een artikel getiteld "Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in Multiple Sclerosis" door Y. R. Young en co. De auteurs toonden aan dat bij 10 MS-patiënten de röntgen CT-scan in totaal slechts 19 laesies aan het licht bracht, terwijl de MRI er 112 meer aan het licht bracht! Het was dus de eerste keer dat het mogelijk was om, terwijl een patiënt nog in leven was, de omvang van de ziekte en het aantal hersenletsels dat hij had ("zijn laesielast") te beoordelen. Men realiseerde zich al snel dat de meeste van deze laesies asymptomatisch waren, in zogenaamde "stille" delen van de hersenen.

De kwaliteit van de verkregen beelden en de resolutie ervan zijn aanzienlijk verbeterd dankzij de toename van het vermogen van de gebruikte magneten (0,5, vervolgens 1,5 en vervolgens 3 Tesla) en de aanpassing van deze techniek aan het ruggenmerg. Hierdoor werd het mogelijk oude laesies te onderscheiden van actieve ontstekingslaesies (nieuwe laesies of reactivering van oude laesies) waarbij er een breuk is in de bloed-hersenbarrière. Actieve laesies vangen een paramagnetisch contrastproduct op dat gadolinium heet. De evolutie van een actieve laesie kan (maar niet systematisch) in de richting gaan van een centrale necro-

se, "zwarte gaten" genoemd, ten gevolge van een vernietiging van niet alleen de myelinescheden, maar ook de zenuwvezels.

“ Hierdoor werd het mogelijk oude laesies te onderscheiden van actieve ontstekingslaesies

Sinds 2001 worden MRI-criteria voor de diagnose van de ziekte gebruikt op grond van het aantal en de plaats van de laesies, hetzij periventriculair, corticaal of juxta corticaal, hetzij in het cerebellum, de hersenstam of het ruggenmerg. Ten slotte toonde het aan wat de neuropathologie ons reeds had geleerd, namelijk de aanwezigheid van een centrale ader waaromheen de meeste letsels zich vormen. Anderzijds zijn gebieden van subpiële demyelinisatie, net onder de hersenvliezen, nog steeds moeilijk op te sporen met conventionele MRI.

Op basis van de waargenomen beelden konden prognostische criteria voor de ziekte worden vastgesteld. Zo hebben laesies die zich in de hersenstam, het cerebellum of de laterale

strengen van het ruggenmerg bevinden, een slechtere prognose dan laesies die alleen periventriculair en hemisferisch zijn. We hebben sommige (maar nog niet alle) laesies ontdekt in de hersenschors, naast laesies in de witte stof die de gemyeliniseerde vezels bevat. Het is nu mogelijk om door ziekte veroorzaakte hersenatrofie te meten die verder gaat dan de normale afname van het hersenvolume met maximaal 0,4% per jaar. Er zijn ook meer selectieve en plaatselijke atrofieën vastgesteld in bijvoorbeeld het corpus callosum, dat de zenuwvezels bevat die de twee hersenhelften, de thalamus en de nekwervels met elkaar verbinden. Meer recent heeft MRI haarden van focale meningitis aangetoond die overeenkomen met knobbeltjes van lymfocyten in de hersenvliezen.

Het is ook aan MRI te danken dat de gedeeltelijke maar significante doeltreffendheid van Betaferon, het eerste interferon dat bij de ziekte werd gebruikt, kon worden aangetoond door de doeltreffendheid ervan niet alleen te bewijzen door een vermindering van de klinische aanvallen, maar ook door een afname van het aantal nieuwe laesies.

In deze eerste studie, die in 1993 werd gepubliceerd, werd nog geen contrastmiddel (gadolinium) gebruikt, hetgeen in latere studies wel de regel was. Globale hersenatrofie is ook een ander criterium voor de werkzaamheid van geneesmiddelen geworden, voor het eerst gebruikt in het onderzoek naar fingolimod (Gilenya®). Het vertragen van deze hersenatrofie tot de normale waarden die bij iedere mens worden waargenomen, is het doel dat in verschillende recente studies naar nieuwe behandelingen wordt nagestreefd en bereikt.

“ Het vertragen van deze hersenatrofie tot de normale waarden die bij iedere mens worden waargenomen, is het doel dat in verschillende recente studies naar nieuwe behandelingen wordt nagestreefd

Conventionele MRI is nog steeds niet erg kwantitatief wat betreft het totale volume van laesies en de aanwezigheid van chronische actieve laesies die rustig evolueren zonder de bloed-hersenbarrière te doorbreken. Deze laatste laesies zijn zeer belangrijk bij progressieve vormen van de ziekte. Meer recent is aangetoond dat ze geheel of gedeeltelijk omgeven zijn door een dunne rand van ontstekingscellen die ijzer bevatten.

Zoals Dr. Solène Dauby echter verduidelijkt in haar artikel, kan deze technologie, bijvoorbeeld door een krachtiger magneet van 7 Tesla te gebruiken, ons nieuwe elementen aanreiken in onze kennis van de ziekte, Het zal mogelijk zijn het verlies van zenuwcellen, de verdunning van synaptische verbindingen, de afname van de dichtheid van zenuwvezels en, eventueel, de remyelinisatie van sommige van deze vezels, spontaan of dankzij nieuwe behandelingen die momenteel worden getest, te analyseren en te kwantificeren.

Prof. Dr. **Christian Sindic**

► De referenties van alle vermelde studies in deze nieuwsbrief zijn op aanvraag verkrijgbaar bij de Charcot Stichting.



**WE STEUNEN HET ONDERZOEK, EN U?
UW GIFT MAAKT MISSCHIEN
WEL HET VERSCHIL.**

**ONLINE
GIFT**



www.charcot-stichting.org
BE34 6760 9000 9090