INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 31 | april 2018

MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link april 2018

INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 32 | april 2018

in dit nummer

3 Editoriaal

5 Een nieuwe techniek om letsels bij MS vroeg te detecteren
Dr. B. WILLEKENS - MS kliniek UZA

6 Is een laboratorium diagnose voor MS in de maak?
Dr. Robert MEDAER - Centrum voor Neurologie - Hasselt

8 Lasten en kosten van multiple sclerose
Prof. dr. Bénédicte DUBOIS - Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Dienst Neurologie

12 Afwijkingen in de perifere zenuwbanen bij MS-patiënten aangetoond met MRI-onderzoek
Judith DERDELINCKX en Barbara WILLEKENS
MS raadpleging Universitair Ziekenhuis Antwerpen

14 Hersenontsteking in relapsing remitting multiple sclerose veroorzaakt angst en depressie
Prof. dr. J. DEBRUYNE - MS polikliniek - MCMM Gent

16 Beïnvloedbare omgevingsfactoren bij multiple sclerose: verslag van de 2016 ECTRIMS workshop (deel 1)
Prof. dr. M. B. D'HOOGHE - Nationaal MS Center Melsbroek

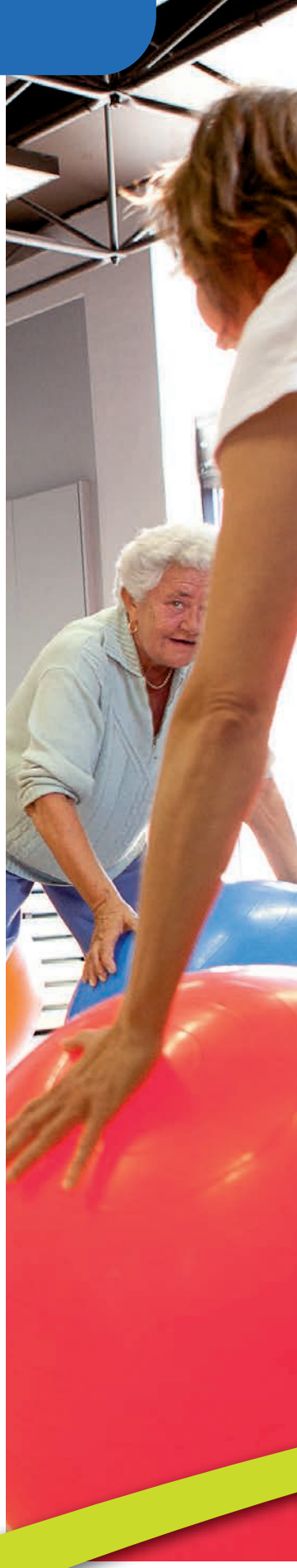
MS-Liga Vlaanderen vzw

Editoriaal

WOMS-Info bestaat nu meer dan 15 jaar. Voordien bestond de vzw WOMS, gesticht in 1980. Al die tijd zijn de neurologen die 'expert in MS' zijn, bekommert om wetenschappelijk onderzoek rond MS over te dragen aan de 'consument', in dit geval de persoon met MS (pmMS).
Maar soms vraag je je af of de pmMS er wat aan heeft? Er wordt wel eens gezegd dat van de kilo's wetenschappelijke literatuur, alleen grammetjes belangrijk zijn. Slagen wij erin jullie - beste lezer - nuttige en interessante gegevens te bezorgen voor de aanpak van MS? Zijn de onderwerpen die de redactie halfjaarlijks via deze WOMS-Info publiceert de moeite waard?

Ik las onlangs een artikel dat bericht over de betrokkenheid van personen met MS bij hun behandeling en bij de beslissingen die genomen worden door hun behandelende neuroloog. 'Mag of moet de patiënt mee beslissen?' was de titel. Een zeer actueel thema immers.
Tot voor een twintigtal jaren werden pmMS meestal summier ingelicht over diagnose, behandeling, sociale gevolgen, psychologische aspecten... van hun aandoening. Men moest al naar gespecialiseerde MS-klinieken gaan om wat meer te weten te komen. Sinds het op de markt komen van medicijnen die de MS afremmen, en er zijn er nu al 14, wordt er meer informatie over MS meegedeeld. Voor sommige medicijnen heeft men zelfs via RIZIV-richtlijnen aan de neuroloog verplicht om goede info te geven. Patiënten krijgen soms verplicht een boekje mee met uitleg en met info over verwikkelingen.

Lees verder op p. 4



MS treft jonge mensen, vooral vrouwen, die denken aan een partner, een gezin, hun job, een carrière, verzekeringen, wonen en ten slotte ook aan een keuze van behandeling. De behandeling van MS vergt planning op lange termijn, vergt inzicht in werkingsmechanisme van de medicijnen, vergt het inschatten van mogelijke verwikkelingen. Er moet gekozen worden... in functie van individuele situaties. Vaak is dit moeilijk, ook voor de neuroloog. Enige steun van de patiënt die meedenkt is meer dan welkom.

Uit het artikel dat ik las, bleek dat hoe langer hoe meer pmMS gaan meedenken. In een goede neurologische praktijk bedraagt het percentage dat meedenkt 80 %. De overige 20 % laten de belangrijke beslissingen over aan hun neuroloog. Het argument is dan: "hij/zij weet het best."
Uit het onderzoek bleek ook dat de groep die meedenkt er na twee jaar al beter uitkomt voor een aantal parameters.

Als jullie hoofdredacteur van dienst zou ik hierbij twee oproepen willen doen:
- denk mee met je neuroloog!
- graag ontvangen we jullie reactie op mijn ietwat provocerend voorwoord. Dit kan schriftelijk aan het secretariaat van de MS-liga Vlaanderen en natuurlijk ook via e-mail secretariaat@ms-vlaanderen.be

In dit nummer vinden jullie uitstekende samenvattingen over diverse onderwerpen die mijn collega's de vorige zes maanden uit de wetenschappelijke literatuur gevist hebben. Zij hebben uit de kilo's literatuur de grammetjes gevonden die belangrijk zijn.

Veel leesplezier

Dr. Robert MEDAER
Centrum voor Neurologie Hasselt

Een nieuwe techniek om letsels bij MS vroeg te detecteren

In 'Science Translational Medicine' werd eind 2016 een interessant onderzoek gepubliceerd met een speciale beeldvorming: de zogenaamde positron emissie tomografie (PET) waarbij de activiteit van bepaalde enzymen (eiwitten die chemische reacties mogelijk maken) kan gemeten worden. Het enzym dat men in deze studie gebruikte waren de zogenaamde matrix metalloproteinasen (MMP). Het is bekend dat in het muismodel van MS (EAE) MMP-2 en MMP-9 nodig zijn om ziekte te kunnen veroorzaken. MMP-9 blijkt nodig te zijn om de witte bloedcellen doorheen de bloed-hersenbarrière te kunnen laten verplaatsen. Deze witte bloedcellen en meer specifiek de lymfocyten zijn verantwoordelijk voor de ontstekingen in de hersenen bij MS. De MMP-9 activiteit is dan ook een goede merker voor het binnendringen van witte bloedcellen doorheen de bloed-hersenbarrière.

Deze beeldvormingsmethode werd eerst ontwikkeld bij muizen en daarna paste men deze methode toe bij 5 personen met MS. Er werd een specifieke merkstof gebruikt (tracer) om de MMP-9 activiteit te kunnen volgen.

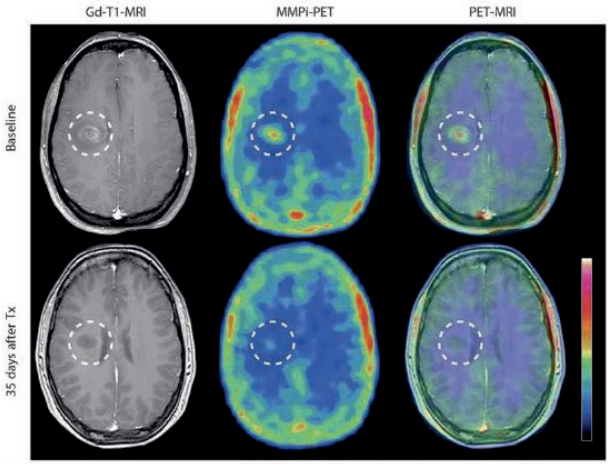
Meestal correspondeerden de letsels, die met deze PET techniek in beeld gebracht werden, goed met de gekende T1 gewogen MRI contrastbeelden, waarop we in onze dagelijkse praktijk de 'actieve' of 'aankleurende' letsels bekijken. Soms werden de PET letsels echter al sneller gedetecteerd dan op de klassieke MRI hersenen en blijkt dus dat dit PET onderzoek meer gevoelig is dan de MRI.

Het volgen van MMP activiteit met MMPi-PET is dan ook uniek voor het opvolgen van vroege letsels en infiltratie van witte bloedcellen doorheen de bloedbaan in het centraal zenuwstelsel.

Aangezien het maken van tracers voor PET scan niet in ieder centrum kan gebeuren, is een alternatief onderzoek, dat meer verspreid beschikbaar en gebaseerd is op een andere nucleaire beeldvormingsmethode, de zogenaamde Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) mogelijk ook toepasbaar. Het moet evenwel nog verder onderzocht worden of deze techniek evengoed vergelijkbaar is met de huidige standaard MRI hersenen om te evalueren of dit een meerwaarde vertegenwoordigt bij diagnose en monitoring van MS.

Dr. B. WILLEKENS
MS kliniek UZA

Beelden van een acute opflakkering van MS - tijdens en 35 dagen na



MRI hersenen met contrast **MMPi-PET scan** **co registratie van MRI en PET**

Bron:
Gerwien H et al.
'Imaging matrix metalloproteinase activity in multiple sclerosis as a specific marker of leukocyte penetration of the blood-brain barrier.'
Sci Transl Med. 2016 Nov 9;8(364).

Is een laboratorium diagnose voor MS in de maak?

Inleiding

Bij veel aandoeningen is een betaalbare laboratorium diagnose gebruikelijk en deze test speelt vaak ook de rol van 'gids' bij de behandeling. Bij pathologie van het centraal zenuwstelsel is dit nog veel minder het geval, en een lab-test gebruiken om de resultaten van therapie op te volgen is al helemaal ongebruikelijk.
Neurologen missen goede parameters om de dysfunctie van cellen in het centraal zenuwstelsel (CZS) te meten. Het gevolg is dat er veel verkeerde diagnoses kunnen zijn, trage vooruitgang wat betreft behandelmogelijkheden en sub-optimale resultaten van therapie. Ook bij een complexe aandoening als MS wordt gekozen voor een behandeling met één enkel ziekte modulerend middel zonder dat er patiënt-specifieke invloed en respons bekend zijn. Bij MS, met zijn multipele ziekte verwekkende mechanismen en de heterogene populatie die behandeld moet worden, is het onwaarschijnlijk dat men met een enkel middel veel succes zal hebben.
Betrouwbare informatie over de verschillende ziektemechanismen bij MS zou een forse vooruitgang in de behandeling van MS kunnen betekenen.
De auteurs stellen dat het hersenvocht de bron kan zijn van een hele reeks biomarkers die een idee kunnen geven over de deelprocessen die zich in de hersenen afspelen. Tot nu toe zijn deze biomarkers in de opvolging van personen met MS nog niet in gebruik.

Toch stellen de auteurs van dit artikel dat de komende tijd dit voor MS mogelijk moet zijn.
Zij bestudeerden bij 225 patiënten met MS de invloed van 1.125 eiwitten uit het hersenvocht op hun waarde als diagnostisch middel en ook als middel om resultaten van therapie te evalueren. Deze onderzoekers vonden biomarkers in het hersenvocht die niet alleen behulpzaam kunnen zijn bij de diagnose, maar ook het onderscheid tussen relapsing remitting ms (rrMS) en secundair progressieve ms (spMS) kunnen maken. Markers om het onderscheid te maken tussen rrMS en ppMS werden niet gevonden. De gevonden markers zijn betrouwbaar, stabiel, ziekte-specifiek en zelfs specifiek voor het stadium waarin de persoon met MS verkeert. Deze biomarkers openen grote mogelijkheden bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en zullen therapie nauwkeurig kunnen sturen.

Wie nam deel en wat was de methode?

Tussen mei 2009 en maart 2015 werden stalen hersenvocht ingezameld van personen met een immuunaandoening van het CZS en ook van gezonde vrijwilligers, in het totaal 225 mensen. De deelnemers waren tussen de 18 en 75 jaar, zij kregen een neurologisch onderzoek, een MR-scan, een bloedonderzoek en een onderzoek van het hersenvocht. Voor de mensen met MS, werd een onderscheid gemaakt tussen rr MS, sp MSen pp MS.
In het hersenvocht werden via SOMAscan, een protocol waar wij in dit artikel niet verder op ingaan, 1.128 eiwitten onderzocht voor wat betreft hun relatie met menselijke immuuncellen en zenuwcellen van de hersenen. De studie was statistisch deugdelijk onderbouwd.

Ontwikkeling van diagnostische tests voor MS

Wetenschappers uit Frankrijk en de Verenigde Staten werkten samen om menselijke zenuwcellen te

isoleren en te kweken. Menselijke neuronen, cellen die bloedvaten vormen, steuncellen en embryonale cellen werden gekweekt en ingevroren om later te gebruiken.
Er werd een methode op punt gesteld om ruis en signaal te onderscheiden. Er werd gewerkt aan een manier om bij het labonderzoek de verschillende vormen van MS, rr MS, sp MS en pp MS te onderscheiden. Het geheel wordt ondersteund door deugdelijke statistiek.

Resultaten

Omdat MS een complex biologisch gegeven is en omdat MS onderscheiden moet worden van andere aandoeningen van het zenuwstelsel zal ook de laboratorium analyse complex zijn. Het zijn testen waarbij verschillende biologische markers betrokken zijn en de resultaten worden statistisch verwerkt voor een uitspraak gedaan wordt. De biologische markers kunnen ook rr MS , sp MS en pp MS onderscheiden. Uit een set van 500 biomarkers werden ratio's berekend wat resulteerde in 5.401 ratio's die MS onderscheiden van niet MS, 3.625 ratio's die rr MS en progressieve MS onderscheiden en 1.504 ratio's die rr MS en pp MS onderscheiden. De testen kunnen een goed onderscheid maken tussen rr MS en progressieve ms (sp en pp MS).
Het artikel gaat uitvoerig in op de methode waarmee de testen geïnterpreteerd moeten worden.
In een ***discussie*** bespreken de auteurs toekomstige mogelijkheden om via biomarkers uit het hersenvocht de diagnose van MS gemakkelijker te maken. Ook de ontwikkeling van nieuwe behandelingen en klinische besluitvorming zou erop vooruit moeten gaan.
De tijd dat de diagnose alleen op klinische gronden met hulp van MRI beeldvorming gesteld wordt, is aan zijn einde toe. Dit onderzoek toont aan dat laboratorium testen op basis van biomarkers uit het hersenvocht mogelijk zijn om de diagnose aan te scherpen.
Uit onderzoek blijkt dat men soms komt tot 20 % misdiagnoses met de huidige aanpak. De auteurs maken zich sterk dat met toevoeging van hun testbatterij dit onder de 10 % zal dalen. In een tijd waar mensen met MS behandeld kunnen worden met langdurige ingrijpende therapieën hebben misdiagnoses een groot klinisch belang. Vals positieve diagnoses stellen patiënten bloot aan onnodige schadelijke effecten van behandeling.
Deze testen kunnen ook een leidraad zijn om behandeling en de aanpak individueel aan te passen aan de toestand van de patiënt.
De auteurs bespreken ook de zwakheden van hun studie. Zelfs in perfecte omstandigheden waren hun uitslagen verkeerd in iets meer dan 1 % van de gevallen. Vraag is of andere laboratoria geen hogere score gaan halen. De bio-tech-industrie zal betrokken moeten worden bij het op de markt brengen. Kostprijs en kwaliteit verzekeren tot in het individuele ziekenhuis is dan een opdracht. Waarschijnlijk zullen nog deelaspecten van de testen wegvallen voor zij klinisch toepasbaar zullen worden, hebben zij dan nog hun volle waarde? Deze testen zullen toelaten rr MS te onderscheiden van progressieve MS, dit opent grote mogelijkheden om in de toekomst nieuwe medicijnen te ontwikkelen specifiek voor elk type van MS. De testen zullen ook gebruikt kunnen worden om de effecten van therapie te beoordelen, bijsturen van therapie zal tot de mogelijkheden behoren. Biomarker ondersteunde trials zullen een wezenlijk onderdeel van onderzoek worden en leiden tot precisie geneeskunde. Tot slot geven de auteurs aan dat, al zijn hun resultaten realistisch, de implementatie van hun bevindingen in de neurologische praktijk slechts kan plaatsvinden dankzij een brede, visionaire investering in arbeid en middelen om de mogelijkheden van neurologische biomarkers verder te exploreren.

Dr. Robert MEDAER
Centrum voor Neurologie - Hasselt

Bron:
Christopher Barbour et al.
'Molecular-based diagnosis of MS and its progressive stage.'
Ann. Neurol. 2017;82:795-812.

Lasten en kosten van multiple sclerose

Een grote retrospectieve studie op basis van vragenlijsten bij personen met MS met als doel het in kaart brengen van de ziektegerelateerde kosten bracht tussen de 16 deelnemende landen een aantal gelijkenissen aan het licht, zoals de verhoging van de kosten naarmate de beperkingen door de ziekte toenemen. Dit blijft zelfs het geval na introductie van de immunomodulerende therapieën. Anderzijds blijken er vele verschillen te bestaan in de manier waarop personen in deze landen beroep doen op gezondheidszorg en omgaan met de ziekte.

Inleiding

De recente augustusuitgave van het tijdschrift 'Multiple Sclerosis Journal' bestaat integraal uit een reeks artikels die de lasten en kosten van multiple sclerose in kaart brengen in Europa anno 2015. Na een eerste artikel waarin de studiemethode wordt uitgelegd die werd toegepast voor het verzamelen en analyseren van de onderzoeksgegevens, volgen in afzonderlijke artikels de resultaten voor Oostenrijk, België, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Italië, Nederland, Polen, Portugal, Rusland, Spanje, Zweden, Zwitserland en het Verenigd Koninkrijk.

Studiemethode

De overkoepelende initiatiefnemer van de studie was de European Platform of MS Societies (EMSP). Deze stimuleerde in elk deelnemend land de plaatselijke MS liga's om de studie kenbaar te maken bij hun leden aan wie zij een anonieme vragenlijst bezorgden op papier of online. In elk land was er ook een klinisch expert die het studieprotocol en de vragenlijst inzag en goedkeurde, en voorlegde aan de ethische commissie. De bedoeling was om minstens 500 patiënten per land te recruteren met een goede spreiding over de verschillende niveaus van beperking.

De vragenlijst besloeg volgende gegevens: beperkte persoonsgegevens (geboortejaar, geslacht, familiale situatie, opleidingsniveau), informatie over de ziekte (jaar van eerste symptomen, jaar van diagnose, voorkomen van opflakkeringen de laatste 3 maanden, ziekteverloop, aanwezige symptomen). Ook de EDSS werd bevraagd en hiervoor werd een schaal gebruikt die toeliet dat patiënten bij zichzelf een EDSS bepaalden, voornamelijk op basis van de loopmogelijkheden. Verder omvatte de vragenlijst een aantal vragen over de invloed van de gezondheidstoestand op de levenskwaliteit (HRQoL, Health Related Quality of Life), over professionele activiteiten (percentage tewerkstelling, ziekteverlof …), over gebruik van gezondheidszorg (technische onderzoeken, raadpleging huisarts, raadpleging neuroloog, dagziekenhuis) en dienstverlening, gebruik van informele zorg, zoals die die voorzien wordt door mantelzorgers. Alle vragen besloegen een voorbije periode van wisselende duur: 1 maand voor medicatiegebruik en familiale hulp, 3 maanden voor hospitalisatie, consultatie, technische onderzoeken, opflakkeringen, ziekteverlof, en 12 maanden voor grotere uitgaven.

Om de resultaten te kunnen interpreteren in functie van de beperkingen van de deelnemende per-

sonen werd hen gevraagd zichzelf een EDSS toe te kennen op basis van een schaal die vooral gebaseerd was op de loopmogelijkheden. Bij de analyse werden de patiënten dan in 3 groepen verdeeld: mild: EDSS 0-3; matig: EDSS 4-6.5; ernstig: EDSS 7-9.

Globale resultaten

Er werden in deze studie gegevens bekomen over 16.808 patiënten uit 16 landen. Hieruit blijkt vanzelfsprekend dat MS mensen overal op eenzelfde wijze aantast. Telkens neemt de HRQoL (Health Related Quality of Life) af naarmate de beperkingen toenemen. Nochtans zien we in de verschillende landen heel wat verschillen in de aanpak van de ziekte. Deze verschillen kunnen verklaard worden door een andere economische toestand, een verschillende beschikbaarheid van medicatie en diensten, andere klinische benaderingen,… Zo merken we tot een factor 10 verschil in aantal daghospitalisaties, een spreiding van 25 tot 81 % in personen met MS die een neuroloog raadplegen, of van 26 tot 80 % in patiënten die behandeld worden met een immunomodulerende therapie. De symptomen van de ziekte waren over de verschillende landen wel erg gelijkend: 95 % vond vermoeidheid een probleem, meer dan 70 % ondervond cognitieve moeilijkheden. Ook angst was op eenzelfde wijze aanwezig in de verschillende landen, en was onafhankelijk van het ziektestadium.

De gemiddelde leeftijd varieert tussen de landen van 38,5 tot 56,7 jaar. Het percentage tewerkgestelden bij personen onder de pensioenleeftijd wisselt van 31 tot 65 %. Het gebruik van immunomodulerende producten varieert van 26 % tot 79 %. Omwille van al deze verschillen is het niet zinvol de gemiddelde kost van de verschillende landen met elkaar te vergelijken. Wel kan een vergelijking gemaakt worden tussen landen in functie van het beperkingsniveau (mild: EDSS 0-3; matig: EDSS 4-6.5; ernstig: EDSS 7-9).

Resultaten voor België

In België waren de deelnemers lid van de nationale MS liga en de gemeenschapsliga's. De MS liga nodigde 6.500 personen met MS uit per brief (voor de franstaligen) of samen met de trimestriële nieuwsbrief (voor de nederlandstaligen). 29 % van de aangeschreven personen nam deel. Het onderzoek vond plaats in de lente van 2015.

1.856 personen met MS namen deel aan de studie. Een aantal kenmerken staan in de tabel op p. 11 weergegeven in verhouding tot de deelnemers in alle landen samen.

De gemiddelde leeftijd van de Belgische deelnemers was 54 jaar, met als jongste deelnemer een persoon van 18 en als oudste een van 95 jaar. 70 % van de deelnemers waren vrouwen en 73 % woonde in gezinsverband. De Belgische deelnemers hadden gemiddeld de ernstigste beperkingen vergeleken met de deelnemers van de andere landen. Wat het ziekteverloop betreft, had 43 % relapsing-remitting MS, 24 % secundair progressieve MS en 22 % primair progressieve MS. 10 % van de deelnemers was de voorbije 3 maanden gehospitaliseerd geweest, 17 % werd gezien in de dagkliniek. 88 % was de voorbije 3 maanden op raadpleging door een neuroloog gezien, 43 % door een huisarts en 58 % door een revalidatie-arts. Medicatie met invloed op het ziekteverloop of op de symptomen van de aandoening werd de voorbije maand ingenomen door 87 %. Het voorbije jaar werden mobiliteitshulpmiddelen aangekocht door 39 %, vaak voor aanpassingen aan de wagen of de woning, of voor aanschaffen van loophulpmiddelen of rolstoelen. Ongeveer twee derden van de deelnemers (66 %) was jonger dan de pensioenleeftijd, en van hen was 44 % professioneel actief. Het al dan niet tewerkgesteld zijn was afhankelijk van de beperkingen (EDSS) en bij 85 % was er een invloed van MS op de productiviteit. Slechts 6 % stelde expliciet dat er geen enkele weerslag was van de ziekte op de professionele activiteiten. 73 % van de personen met MS die werkten, deden dat deeltijds, waarbij 21 % deeltijds werkte wegens MS. Ziekteverlof in de voorbije 3 maanden kwam voor bij een kwart van de deelnemers. Vermoeidheid werd gerapporteerd bij 95 % van de deelnemers, en 72 % ervaarde cognitieve moeilijkheden.

Bespreking

De deelname van de Belgische patiënten was uitstekend, waardoor België in deze studie zeer goed vertegenwoordigd is. Desondanks vormen de Belgische gegevens geen goede weergave van het voorkomen van de ziekte-ernst in België omdat vooral oudere personen met verder gevorderde ziekte deelnamen, en de kosten toenemen naarmate het ziekteproces vordert. Wat echter vooral in het licht wordt gesteld in de Belgische data en in de algemene analyse, is dat de kosten toenemen naarmate de beperkingen door MS toenemen. Dit is op zichzelf geen onverwachte bevinding, die trouwens in eerdere studies ook al naar voor was gekomen. Wat hier vernieuwend is, is dat dit besluit behouden blijft nu er (dure) immunomodulerende behandelingen beschikbaar zijn in de eerste fase van de ziekte. Het lijkt er dus op dat de kosten van de ziekte in het begin kleiner blijven dan in de latere fase, zelfs mits gebruik van deze producten. Als we ermee rekening houden dat deze immunomodulerende therapieën de ziekte-activiteit onderdrukken, waardoor de verdere evolutie trager verloopt, betekent dat mogelijk dat de toename van de kosten ook trager zal evolueren en dat de kostprijs van deze behandelingen hierdoor mogelijk zelfs zou gecompenseerd worden. Om dit te kunnen aantonen, zal een nieuwe studie nodig zijn over zo'n 20 jaar, wanneer het effect van deze behandelingen op lange termijn duidelijker is geworden.

Vergelijking van kenmerken van de Belgische deelnemers met de deelnemers uit alle landen samen

	Alle landen	België
Aantal deelnemers	16.808	1.856
Gemiddelde leeftijd	38.5-56.7 jaar	54 jaar
Gemiddelde EDSS	2.9-5.5	4.6
EDSS>6 (max. 100m stappen met beiderzijdse steun)		Bij 64 %
Vermoeidheid	Bij 95 %	Bij 95 %
Cognitieve stoornissen	Bij 70 %	Bij 72 %
Raadpleging bij neuroloog	Bij 25-81%	Bij 68 %
Immunomodulerende therapie	Bij 26-80 %	Bij 60 %
% tewerkgesteld (onder pensioenleeftijd)	31-65 %	44 %

Prof. dr. Bénédicte DUBOIS
Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Dienst Neurologie

Bronnen:
Kobelt G. et al. Multiple Sclerosis Journal 2017; 23: 4-16
'The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms.'
Dubois B. et al. Multiple Sclerosis Journal 2017; 23: 4-16
'New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium.'

Afwijkingen in de perifere zenuwbanen bij MS-patiënten aangetoond met MRI-onderzoek

Inleiding

Multiple sclerose (MS) wordt veroorzaakt door een foutieve afweerreactie, waarbij het afweersysteem het eigen zenuwweefsel aanvalt. Meer bepaald tast deze afweerreactie myeline aan, het isolerende materiaal rond de zenuwvezels. Aantasting van de myelinehuls veroorzaakt vertraging van de geleiding doorheen de zenuwvezels, wat op zijn beurt leidt tot neurologische klachten. De afweerreactie bij MS vindt steeds plaats in het centrale zenuwstelsel: de myeline rond de zenuwvezels in de hersenen, het ruggenmerg of de oogzenuw wordt aangevallen. Naast het centrale zenuwstelsel bestaat echter ook het perifere zenuwstelsel, bestaande uit de zenuwwortels en de zenuwbanen die de signalen vanuit het ruggenmerg naar de spieren en organen brengen. Ook de zenuwvezels in het perifere zenuwstelsel zijn omwikkeld met myeline, echter van een iets andere samenstelling dan de myeline in het centrale zenuwstelsel. Daarom werd lange tijd gedacht dat de zenuwvezels uit het perifere zenuwstelsel niet betrokken zijn bij MS. Inderdaad, de resultaten van geleidingsonderzoek van de perifere zenuwvezels bij MS-patiënten zijn meestal normaal. Recent werd echter een onderzoek gepubliceerd, waarin de perifere zenuwvezels werden onderzocht met behulp van MRI en dit zowel bij MS-patiënten als bij gezonde vrijwilligers. De resultaten van dit onderzoek werpen een nieuw licht op aantasting van het perifere zenuwstelsel bij MS.

Studiemethode

Deze Duitse studie onderzocht of afwijkingen vastgesteld konden worden in de perifere zenuwbanen van de benen en de lage onderrug met behulp van een MRI-onderzoek (magnetische resonantie neurografie of MRN). 36 MS-patiënten namen deel, waarvan 34 patiënten met de relapsing-remitting vorm (met meerdere opflakkeringen) en 2 patiënten die voorlopig slechts één aanval doormaakten (klinisch geïsoleerd syndroom). De gemiddelde leeftijd van de MS-patiënten bedroeg 32.1 jaar, waarmee we dus kunnen spreken van een groep van jonge MS-patiënten. Daarnaast namen 36 gezonde vrijwilligers van dezelfde leeftijdscategorie deel.

Resultaten

De onderzoekers stelden vast dat bij alle MS-patienten afwijkende MRI-signalen te zien waren in de onderzochte perifere zenuwbanen. Het aantal afwijkende signalen, of letsels, was duidelijk hoger bij de MS-patiënten (gemiddeld 152.7 letsels) in vergelijking met de gezonde vrijwilligers (gemiddeld 19.3 letsels). Wanneer men de omvang van de zenuwbanen in de onderbenen bij MS-patiënten vergeleek met die bij gezonde vrijwilligers, zag men bovendien dat deze zenuwbanen een groter volume hadden bij MS-patiënten, wat kan wijzen op zwelling door ontsteking van deze zenuwen. Met andere woorden: op MRI-onderzoek

waren duidelijke afwijkingen te zien in het uitzicht van de perifere zenuwbanen bij MS-patiënten. Echter, wanneer de functie van de perifere zenuwbanen onderzocht werd met behulp van een geleidingsonderzoek, werden geen tot zeer beperkte afwijkingen in de geleiding vastgesteld.

Discussie en conclusies

De bevindingen van deze studie suggereren dat ook het perifere zenuwstelsel betrokken is bij MS. Dit betekent echter niet dat patiënten ook daadwerkelijk klachten ondervinden van de aantasting van het perifere zenuwstelsel: bij de patiëntengroep uit dit onderzoek was de functie van deze zenuwbanen nog grotendeels intact, ook al werden verschillende letsels gezien op MRI. Dit wijst erop dat de betrokkenheid van het perifere zenuwstelsel erg subtiel is in deze kleine groep van jonge MS-patiënten.
Je zou kunnen denken dat de aantasting van de perifere zenuwbanen het gevolg is van de letsels in het centraal zenuwstelsel, door zogenaamde 'Walleriaanse degeneratie'. Er werd in deze studie echter geen verband gevonden tussen ruggenmergletsel door MS en perifere zenuwletsels, hetgeen deze hypothese niet waarschijnlijk maakt. Ook de diffuse aantasting van de perifere zenuwen wijst eerder in de richting van een ontstekingsmechanisme als oorzaak voor deze letsels. Recente onderzoeken van het hoornvlies (cornea vezel microscopie) tonen ook dat er afwijkingen zichtbaar zijn in het perifeer zenuwstelsel, zelfs voordat er klachten ontstaan. Er zou dus verondersteld kunnen worden dat letsels in het perifeer zenuwstelsel ook veroorzaakt worden door immuunsysteem reacties tegen bepaalde onderdelen die voorkomen in myeline-cellen in perifeer en centraal zenuwstelsel (bv. Connexine 32 of myeline geassocieerde glycoproteinen).

Wat is nu het belang van deze resultaten?

We kunnen stellen dat dit onderzoek ons meer inzicht verschaft in de verschillende processen die spelen bij MS. Op basis van deze resultaten is het zinvol verder onderzoek uit te voeren, bij grotere groepen van MS-patiënten, om deze aantasting van het perifere zenuwstelsel bij MS verder te analyseren. Ook vergelijkend (microscopisch) onderzoek van weefsel van perifere zenuwen bij personen met en zonder MS is zinvol om de afwijkingen gedetecteerd op MRI onderzoek meer in detail te kunnen evalueren. Een eerste stap kan zijn om dit te onderzoeken in zenuwweefsel van overleden personen met MS. Een zenuwbiopsie is immers een invasief (ingrijpend, mogelijk schadelijk) onderzoek.
Dit soort onderzoek kan ons uiteindelijk helpen om een antwoord te vinden op het complexe vraagstuk rond het ontstaan en de ontwikkeling van MS.

Judith DERDELINCKX en Barbara WILLEKENS
MS raadpleging Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Bron:
Jende JME et al.
'Peripheral nerve involvement in multiple sclerosis: Demonstration by magnetic resonance neurography.'
Ann Neurol. 2017 Nov;82(5):676-685.

Hersenontsteking in relapsing remitting multiple sclerose veroorzaakt angst en depressie

Inleiding

In deze studie wordt de relatie onderzocht tussen de gemoedstoestand en ontsteking in de hersenen. Daarvoor werd een groep personen met MS (pmMS) onderzocht. De ontsteking in MS kan op verschillende manieren worden gemeten. Enerzijds door het bepalen van de wittestof-letsels op een MRI van de hersenen. Anderzijds kunnen cytokinen, eiwitten die bij een ontsteking vrijgesteld worden, in het hersenvocht gemeten worden. Die 2 parameters bepalen dan de graad van ontsteking in de hersenen. Daarnaast kan angst en depressie bij de pmMS worden onderzocht door middel van 2 psychologische schalen: de Beck Depression Inventory II (BDI-II) en de State/Traid Anxiety Inventory (STAI-Y) schaal. In de volgende studie werd gezocht naar een verband tussen de stemming en ontsteking bij mensen met multiple sclerose.

Studie

De studie vond plaats in de 'Tor Vergata University Hospital' in Rome. Om te kunnen deelnemen aan de studie werden pmMS geselecteerd die niet eerder psychiatrische stoornissen van angst of depressie vertoonden. Ze mochten ook geen medicijnen innemen die hun humeur beïnvloedden. In totaal voldeden 405 pmMS aan deze criteria. Het betrof volwassenen tussen de leeftijd van 18 tot 60 jaar. Deze patiënten werden verdeeld in actieve en niet - actieve pmMS. 78 patiënten met een actieve MS voldeden aan 2 criteria: ze vertoonden toenemende neurologische problemen van MS of wel vertoonden ze nieuwe letsels op de MRI. De andere groep van 327 personen hadden een niet - actieve vorm van MS. Ze vertoonden geen nieuwe letsels in de hersenen en vertoonden ook geen opflakkeringen. De patiënten werden onderworpen aan een psychiatrische beoordeling. Ze beantwoordden vragen over depressie (BDI-II) en vragen over angst (STAI-Y) door middel van schalen die het niveau van een depressie of angst beoordelen.

Resultaten

32,5 % van de mensen hadden angst en 11,6 % hadden een depressie. De depressie en angst scoorden vooral hoger bij pmMS die reeds gedurende een lange periode MS hadden. De angstscore nam toe naarmate de invaliditeit hoger was. Bij 78 patiënten met actieve MS waren er 29 die nieuwe neurologische symptomen hadden. De andere hadden nieuwe letsels op de MRI. De pmMS met actieve MS hadden een veel hogere angst- en depressiescore dan patiënten met een niet - actieve multiple sclerose. Er was evenwel geen verschil in angst en depressie bij patiënten met neurologische symptomen en patiënten die geen neurologische symptomen hadden maar wel actieve letsels op de MRI. Met andere woorden angst en depressie correleerde niet noodzakelijk met neurologische uitval, maar correleerde met actieve ziekte in het algemeen. Ontsteking in de

hersenen zonder symptomen waren even goed gecorreleerd met toenemende angst en depressie. Verschillende bewijzen werden ontwikkeld om dit idee te ondersteunen. Ten eerste: bij 74 van de 78 patiënten verdwenen de ontstekingen binnen de 3 maanden. Een herbeoordeling van de angst en depressie na die 3 maanden toonden een duidelijke verbetering van de scores overeenkomend met het verdwijnen van de ontstekingen. Ten tweede: van 29 patiënten met actieve multiple sclerose werden er 20 behandeld met steroïden die de ontsteking doen verdwijnen. De angstscores verbeterden in deze groep. In de overblijvende 9 patienten veranderde de angstscore niet. Deze waarneming suggereert dat ontstekingsremmende behandeling de ontsteking vermindert en daardoor de angstscores dalen. Ten derde: In een groep in deze studie van 111 patiënten werden bepaalde cytokinen in het hersenvocht gemeten. Deze groep had nooit eerder een behandeling voor multiple sclerose gehad. Van deze 111 gevallen waren er 54 actief en 57 niet actief. De cytokinen waren verhoogd in de actieve MS groep die een hogere angstscore hadden. Andere cytokinen waren dan weer verhoogd bij pmMS met een hogere graad van depressie. Kortom er was een verband tussen de hogere cytokinenniveaus en de angst en depressie bij deze groep van patiënten.
Tenslotte wilden de onderzoekers zien of de aanwezigheid van angst reactivering een voorbode zou kunnen zijn van een MS-aanval.
Er waren 327 pmMS met een niet - actieve vorm op moment van de studie. 40 van deze personen hadden een opflakkering tijdens de studie. MS ging dus bij 40 personen van niet actief naar actief. De initiële angst- en depressie-scores bleken bij hen duidelijk hoger te zijn dan bij de pmMS die geen opflakkering hadden. Dat suggereert dat de aanwezigheid van een hoge angstscore een terugval zou kunnen voorspellen.

Besluit

De relatie tussen angst, depressie en MS was reeds eerder gekend. Lange tijd werd gedacht dat de angst- en stemmingsproblemen te wijten waren aan het bewustzijn van het hebben van MS, eventueel gecorreleerd met de graad van invaliditeit. Deze studie suggereert echter dat de relatie tussen de gemoedstemming en MS meer complex is. De ontsteking bij MS veroorzaakt niet alleen merkbare letsels in de hersenen op MRI maar ook verandering in cytokinenconcentratie in de liquor. Deze studie suggereert dat de ontsteking zelf verantwoordelijk kan zijn voor de stemmingswisselingen. Dit kan gevolgen hebben in de behandeling voor stemmingsveranderingen die optreden bij ontstekingen bij MS. Men kan uit de studie besluiten dat angst een MS aanval kan voorspellen. De verklaring hiervoor is onduidelijk. Daaruit besluiten dat de behandeling van een aanval gecombineerd met middelen tegen angst het verloop van de ziekte zou veranderen is voorbarig. Verder onderzoek dienaangaande is nodig. De specifieke rol van ontstekingen en hoe dit zich tot stemmingsverandering verhoudt zijn onvoldoende begrepen.

Prof. dr. J. DEBRUYNE
MS polikliniek
MCMM Gent

Bron:
S. Karceski et al.
'Neuroinflamation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis.'
Neurology 2017; 89:13

Beïnvloedbare omgevingsfactoren bij multiple sclerose: verslag van de 2016 ECTRIMS workshop *(deel 1)*

Tijdens een workshop in Firenze in 2016, met als onderwerp 'Omgevingsfactoren als beïnvloedbare risicofactoren voor multiple sclerose', kwamen factoren aan bod die het risico op MS kunnen beïnvloeden, naast ook factoren die de ziekteactiviteit en progressie van multiple sclerose kunnen veranderen. Er kwamen experten van over de hele wereld samen om een stand van zaken op te maken.

Het wetenschappelijk artikel met een verslaggeving hiervan wordt in 2 delen opgesplitst. Het eerste deel, dat hierna volgt, gaat onder meer over genetische factoren, infecties, parasieten en vitamine D tekort. Het tweede deel, dat in het volgende nummer aan bod komt, gaat over leefstijl, andere risicofactoren, chronische aandoeningen en de communicatie tussen darmen en hersenen.

Inleiding

MS is een aandoening van het centraal zenuwstelsel die gekenmerkt wordt door ontstekingen ter hoogte van de myeline en schade ter hoogte van de zenuwvezels. Wat er juist aan de oorsprong ligt van het ontstaan van de ziekte, is niet goed geweten. Een auto-immune oorsprong lijkt waarschijnlijk.
Er wordt momenteel aangenomen dat MS een multifactoriële aandoening is, wat betekent dat zij het gevolg is van complexe interacties tussen genetische vatbaarheid en omgevingsfactoren. Enkele van deze laatste factoren zijn mogelijk te beïnvloeden. Indien we deze factoren beter zouden kunnen begrijpen, dan zou dit kunnen leiden tot een meer effectieve aanpak bij de preventie van MS en MS progressie.

De 'European Committee for Research and Treatment of Multiple sclerose' (ECTRIMS) heeft als doel het fundamenteel en klinisch onderzoek te promoten in de hoop hierdoor bij te dragen aan het ontrafelen van de complexiteit van Multiple Sclerose. Tijdens de workshop in Firenze kwamen de mogelijk beïnvloedende factoren uitvoerig aan bod tijdens presentaties en discussies. Niet alleen de huidige kennis en evidentie, maar ook in-consistente bevindingen en ontbrekende informatie werden besproken.

Genetische risicofactoren

Daar waar meer dan 110 genetische loci in verband gebracht worden met het risico op MS in grote multicentrische genoomstudies, blijft de sterkste associatie bij personen met MS van Noord-Europese origine die met het HLA systeem, met name HLA-DRB1*1501-DRB5*0101 haplotype. Het 'human leukocyte antigen system' of HLA systeem is een complex van genen dat de codes bevat voor bepaalde eiwitten die zich aan de op-

pervlakte van lichaamscellen bevatten. De eiwitten waarvoor de codes te vinden zijn in het HLA systeem, worden de 'major histocompatibility complex (MHC) proteins' genoemd. De eiwitten die zich bevinden aan de oppervlakte van de witte bloedcellen spelen een cruciale rol bij de regeling van het immuunsysteem bij mensen. Ondertussen zijn er ook andere genen gevonden, die het risico op MS doen toenemen, evenwel met een minder duidelijk effect.

Interacties tussen genen en omgevingsfactoren

Epidemiologisch onderzoek, onder meer in Zweden, met uitgebreide vragenlijsten en DNA onderzoek, hebben het mogelijk gemaakt om risicofactoren voor MS te vinden die te maken hebben met omgeving en levensstijl. Zo werden er interacties gevonden tussen HLA risicogenen en roken (actief en passief) en tussen HLA risicogenen en antistoffen tegen het Epstein-Barr Virus (EBV), klierkoorts, obesitas bij adolescenten en organische oplosmiddelen.
In het algemeen is het echter moeilijk om na te gaan of de risicofactoren na elkaar optreden, afhangen van elkaar of niet, en of er eventueel een additief of multiplicatie effect is. Er is nog nooit 1 een risicofactor gevonden bij alle personen met MS, met mogelijke uitzondering van het EBV. Het lijkt er op dat de oorzakelijke mechanismen verschillen van persoon tot persoon.

Infecties en vaccinaties

Onderzoek naar de infectieuze oorzaken van MS is gebaseerd op klinische en pathologische observaties of experimenten bij het diermodel voor MS. Er kan ook nagegaan worden of een infectie het wereldwijd voorkomen van MS zou kunnen verklaren. Zo zou een micro-organisme dat wijdverspreid voorkomt, betrokken kunnen zijn bij het ontstaan

van MS, en niet een zeldzame ziekteverwekker.
Er zijn een aantal epidemiologische gegevens die de hygiëne hypothese bij MS, als mogelijke verklaring voor het wereldwijd voorkomen van MS, ondersteunen. Een betere hygiëne of een verminderde blootstelling aan infecties op kinderleeftijd zou immunologische gevolgen kunnen hebben, inclusief een toegenomen kans op auto-immuniteit. Blootstelling aan meerdere infecties op jongere leeftijd zou dan weer kunnen leiden tot een beter geregelde immuunrespons (meer tolerantie). Dit zou kunnen verklaren waarom MS minder voorkomt in landen in ontwikkeling waar de hygiene minder prioriteit krijgt. Deze hypothese lijkt ondersteund te worden door de observatie van een verhoogd risico op multiple sclerose wanneer een EBV infectie zich voordoet op latere leeftijd en zich manifesteert als klierkoorts of 'mononucleosis infectiosa'. Hoewel het dan weer paradoxaal is, dat personen die negatief zijn voor een vroeger contact met het EBV virus, een laag risico lopen op MS. Deze paradox zou kunnen opgelost worden indien het EBV zelf een bijdragende factor is aan het ontstaan van MS.

Epstein-Barr Virus (EBV)

De hierboven beschreven paradox en het verhoogd risico op MS na een EBV infectie, ondersteunt de rol van het EBV als belangrijkste infectieuze factor bij MS. Er kunnen heel wat kenmerken van de MS epidemiologie door verklaard worden. Er zijn nagenoeg geen personen met MS die nooit in contact geweest zijn met het EBV. Een geschiedenis van klierkoorts of 'mononucleosis infectiosa' wordt geassocieerd aan een 2 tot drievoudig verhoogd risico op MS.
De link tussen EBV en MS kan evenwel niet verklaren dat het MS risico vermindert bij migratie van hoge naar lage prevalentie gebieden. Er lijken dus nog andere factoren betrokken te zijn.
Hoewel er evidentie is voor een rol van het EBV in de etiologie van MS blijft het onderliggende mechanisme onduidelijk. Verder onderzoek is nodig.

Parasieten

Er zijn aanwijzingen dat een vroegtijdige blootstelling aan parasieten zou kunnen beschermen tegen het optreden van MS op latere leeftijd. Mogelijkerwijs hebben darmparasieten een positief, regulerend effect op het immuunsysteem bij personen die op een natuurlijke wijze hiermee geconfronteerd en geïnfecteerd worden. Deze hypothese, de 'old friend' hypothese wordt verder onderzocht. Het gebruik van darmparasieten in het diermodel van MS lijkt alvast enkele positieve resultaten te geven.

Vitamine D tekort

Er is momenteel voldoende evidentie om een associatie tussen vitamine D tekort en het ontstaan van MS te ondersteunen. Er kan evenwel niet met zekerheid beweerd worden dat vitamine D zelf verantwoordelijk is voor dit effect. Hoewel vitamine D zelf een sterk immunomodulerend effect heeft, kan het ook gaan over factoren die in verband kunnen gebracht worden met vitamine D. Het is ook niet duidelijk of er een kritische periode is van een tekort aan vitamine D en wanneer deze kritische periode zich voordoet. Het lijkt hier te gaan over jonge volwassenen en volwassenen maar het zou ook kunnen gaan over kinderen of zelfs ongeboren kinderen (in de baarmoeder).
Vitamine D tekort werd ook in verband gebracht met een toegenomen ziekteactiviteit en progressie bij personen met MS. Er zijn nog geen klinische interventiestudies ter beschikking die het effect van vitamine D supplementen hebben onderzocht op de aanvalsfrequentie in vergelijking met placebo.
Op basis van observationeel onderzoek zijn er wel aanwijzingen voor een verband tussen de bloedspiegel van vitamine D en de neurologische status onder interferon bèta behandeling 5 jaar later. Hogere vitamine D bloedspiegels werden geassocieerd aan een verminderde ziekteactiviteit, zowel klinisch als op MR beeldvorming.

De vraag blijft of het risico op MS, de MS ziekteactiviteit en progressie kunnen afgeremd worden via vitamine D supplementen. Voor personen die een hoger risico lopen op MS, op basis van hun familiale geschiedenis, of voor personen die een 1e episode opliepen die suggestief was voor MS of voor personen met MS kan de inname van vitamine D supplementen een redelijke en onderbouwde keuze zijn, mede gezien het lage risico op neveneffecten en de sterkte en kwaliteit van de huidige evidentie.

Prof. dr. M. B. D'HOOGHE
Nationaal MS Center Melsbroek

Bron:
Amato MP et al.
'Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016 ECTRIMS focused workshop.'
Mult Scler. 2017 Jan 6:1352458516686847.
doi: 10.1177/1352458516686847. [Epub ahead of print]

MS-Liga Vlaanderen vzw

MS-Liga Vlaanderen vzw
Boemerangstraat 4
3900 Overpelt
T 011 80 89 80
secretariaat@ms-vlaanderen.be

Dank aan het redactieteam van WOMS-info.