

Nederlandse samenvatting

De ironie van ijzer

Multipale sclerose (MS) is met een prevalentie van ongeveer 1 op 1000 een relatief veel voorkomende chronische aandoening van het centrale zenuwstelsel. De ziekte wordt meestal gekenmerkt door terugvallen (“relapses”), waarbij een patiënt neurologische klachten heeft zoals visuele, motorische (bijvoorbeeld balans), sensorische, en cognitive (bijvoorbeeld aandacht) problemen. Dit ziektebeeld wordt in de loop van tijd in de meeste gevallen steeds sterker tot het punt bereikt is waarbij neurologische klachten aanhouden. Met een gemiddelde diagnose-leeftijd van rond het dertigste levensjaar zijn het vaak jong volwassenen en voornamelijk vrouwen die getroffen worden door deze ziekte. Bij mannen lijkt daarentegen de ziekte agressiever te zijn en zij hebben dan ook een slechtere prognose. Er is veel onduidelijkheid over de oorzaak van MS, al is de incidentie beduidend hoger in landen ver verwijderd van de evenaar (bijvoorbeeld in Noord-Europa, Noord-Amerika en Oceanië) dan in landen dicht bij de evenaar. Factoren die het risico op MS lijken te beïnvloeden zijn onder andere zonlicht en vitamine D deficiëntie, virale infecties zoals het Epstein-Barr virus, hygiënische factoren, en genetische aanleg.

MS wordt gekenmerkt door verschillende ziektebeelden (fenotypen). Wanneer een persoon voor de eerste keer MS-symptomen vertoont (een MS-aanval) wordt dit klinisch geïsoleerd syndroom (CIS) genoemd. Een veelvoorkomend eerste symptoom is het tijdelijk verlies van zicht door demyelinatie van de gezichts-zenuw. Het merendeel van deze patiënten zal binnen enkele jaren opnieuw een aanval krijgen, waarna een MS-diagnose waarschijnlijk is. De meest voorkomende vorm van MS is “relapsing remitting” MS (RRMS), waarbij terugvallen (“relapses”) gepaard gaan met tussenliggende periodes van remissie. In deze periodes trekken de symptomen zich gedeeltelijk of geheel terug. Op den duur, wanneer de schade in het brein accumuleert, trekken de symptomen zich minder terug en zijn ze blijvend. Deze fase wordt “secundair progressieve” MS (SPMS) genoemd en wordt gekenmerkt door geleidelijk verlies van functie. Een kleine subgroep van MS-patiënten heeft “primair progressieve” MS (PPMS), waarbij

er geen sprake is van terugvallen, maar symptomen van begin af aan geleidelijk verergeren.

MS werd voor het eerst in 1887 door de Franse neuroloog Jean-Martin Charcot omschreven als een op zichzelf staande aandoening. Historisch gezien werd MS beschouwd als een ziekte van de witte stof (myeline) in de hersenen, al is het in de laatste decennia duidelijk geworden dat de ziekte niet alleen de witte stof maar ook grijze stof (zenuwcellen) in de hersenen aantast. MS is een demyeliniserende ziekte gekenmerkt door een immuunreactie tegen de isolatielaag van de axonen (lange uitlopers van zenuwcellen die zorgen voor de connecties tussen neuronen). Myeline is essentieel voor de snelle overgang van informatie tussen neuronen. Wanneer de myeline is aangetast wordt in feite het hele communicatienetwerk van het brein aangetast. De aanvallen van het immuunsysteem zorgen ervoor dat er “laesies” (gelokaliseerde schade aan de myeline) ontstaan. Deze littekens worden ook wel “plaques” of “scleroses” genoemd. Deze laesies zijn post-mortem te herkennen, maar dankzij MRI is het mogelijk om een groot deel hiervan te visualiseren *in vivo*. Er is sprake van een contradictie tussen de symptomen die patiënten ervaren, en de laesies die we tot dusver hebben kunnen visualiseren: het aantal laesies hoeft namelijk niet in relatie te staan met de ernst van de MS-symptomen. Door deze paradox zijn wetenschappers op zoek naar andere, mogelijk belangrijkere, kenmerken (“biomarkers”). Zo is er naast de schade in de witte stof door de jaren heen dankzij nieuwe post-mortem en MRI-technieken duidelijk geworden dat ook de grijze stof veel schade ondergaat. Waar myeline zorgt voor snelle communicatie tussen zenuwcellen zijn de miljarden neuronen verantwoordelijk signalen te initiëren en vooruit te sturen. Bij MS-patiënten is er in de grijze stof tevens sprake van verlies van zenuwcellen en ontstaan er, net zoals in de witte stof, focale laesies. Het feit dat uitgebreide schade zich voordoet in zowel de myeline als in de neuronen, uit zich in de diversiteit van symptomen en biedt een verklaring voor de klinisch-radiologische paradox. Hierdoor is het van groot belang om onderzoek te doen naar onderliggende factoren die mogelijk laesies en atrofie veroorzaken en wellicht een betere voorspeller zijn van het klinische beeld. In dit onderzoek hebben wij MRI-technieken gebruikt om het

niveau van ijzer in de hersenen, een mogelijke oorzaak van de alom geobserveerde hersenschade, te onderzoeken.

Ijzer (Fe) is een belangrijk element dat in het menselijk lichaam voorkomt, zo ook in het brein. Er zijn twee vormen: ijzer dat gebonden is aan rode bloedcellen (hemoglobine) en ongebonden ijzer. Dit ongebonden ijzer heeft de mogelijkheid om schade te veroorzaken door te reageren met waterstofperoxide waarbij vrije radicalen ontstaan. Deze vrije radicalen (voornamelijk hydroxylradicaal) kunnen leiden tot celschade aan bijvoorbeeld het DNA, celmembranen en de mitochondria. Onderzoek heeft aangetoond dat er meer ijzer aanwezig is in de grijze stof van oudere mensen. Tevens zijn er hogere ijzer niveaus te vinden bij patiënten met neurodegeneratieve ziektes zoals de ziekte van Alzheimer en Parkinson. Beide ziektes zijn ook gekenmerkt door atrofie van bepaalde hersenstructuren. Als ijzer in hogere mate aanwezig is in het brein van MS-patiënten, zou dit mogelijk een belangrijk onderdeel van het proces kunnen zijn dat leidt tot laesies, atrofie en MS-symptomen. Hoewel een overschot aan ijzer schadelijk kan zijn, is een deficiëntie hiervan -vooral in de jeugd- ook nadelig. Dit kan zich uiten in bijvoorbeeld verminderde productie van myeline. De homeostasis van ijzer is klaarblijkelijk belangrijk, te veel of te weinig is schadelijk. Dit contrast is de ironie van ijzer.

Dankzij nieuwe MRI-technieken die gevoelig zijn voor de magnetische eigenschappen van ijzer kan er onderzoek worden gedaan naar het niveau van ijzer in hersenstructuren. Derhalve hebben wij in dit onderzoek gekeken naar ijzer accumulatie bij zowel een gezonde populatie als bij verschillende groepen MS patiënten. Hierbij trachten wij een breed beeld te scheppen over de ontwikkeling van zowel een gezonde populatie, alsmede een duidelijk inzicht te verkrijgen van vroege en latere fases van MS.

Na een algemene introductie in **hoofdstuk 1**, bespreken we in **hoofdstuk 2** een groep gezonde individuen. In de studie die is omschreven in **hoofdstuk 2.1** hebben we gekeken naar mensen die variëren in leeftijd van adolescenten tot senioren. We gebruikten de MRI-techniek “susceptibility weighted imaging” (SWI) die een schatting kan geven van de hoeveelheid ijzer in het

brein. Tevens keken we naar het krimpen van de hersenen (atrofie). Uit het onderzoek kwam naar voren, dat naarmate men ouder wordt, het ijzergehalte van verschillende grijze stof structuren ook hoger wordt. Dit was vooral te zien in bepaalde “diepe” grijze stof structuren, zoals de nucleus caudatus en thalamus en dit ondersteunt onderzoeksresultaten van post-mortem studies. Het ijzergehalte vertoonde ook een sterke relatie met atrofie van het brein. Een andere interessante bevinding van deze studie is dat de totale ijzer concentratie niet lineair lijkt te stijgen met leeftijd. In plaats daarvan is er een piek rond het vijftigste levensjaar, waarna –bij deze gezonde populatie- de stijging stagneert of zelfs enigszins vermindert. Echter, wanneer we exclusief kijken naar de zwaarst aangetaste hersengebieden, dan is de relatie met leeftijd lineair.

Na het onderzoek bij gezonde individuen ligt de focus in **hoofdstuk 3** op verschillende stadia van MS. In **hoofdstuk 3.1** onderzochten we adolescente MS patiënten. Om deze groep te kunnen vergelijken gebruikten we een controle groep bestaande uit gezonde individuen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Onze bevindingen laten zien dat er bij jonge patiënten grootschalige ijzer opstapelingen voorkomen, alsmede atrofie van dezelfde structuren. De meest aangetaste structuur is een onderdeel van de thalamus: de pulvinar nuclei. Deze structuur is een belangrijk station voor connecties van-en-naar de cortex, waardoor schade aan deze regio een breed scala aan gevolgen kan hebben.

In **hoofdstuk 3.2** onderzochten we patiënten met CIS, patiënten die tot dan slechts één MS aanval hebben gehad. Dit wordt gezien als een vroeg stadium van MS. Pas wanneer er zich een tweede aanval voordoet kan er sprake zijn van een MS-diagnose. Evenals bij adolescente MS patiënten, is hier sprake van een verhoogde mate van ijzer in de diepe grijze stof, vooral in de pulvinar nucleus maar ook in de nucleus caudatus en putamen. Er lijkt bij deze patiënten daarentegen geen sprake te zijn van grootschalige atrofie. Dit zou kunnen aantonen dat er al wel sprake is van ijzer accumulatie aan de hand van de SWI fase scan, maar dat de ziekte zich nog in een te vroeg stadium bevindt voor de manifestatie van atrofie van de grijze stof. Ook al is er geen

sprake van causaal bewijs, toch is dit een interessante bevinding omdat het aantoont dat ijzer opstapelingen mogelijk aan de atrofie voorafgaan.

In **hoofdstuk 3.3** onderzochten we RRMS en SPMS patiënten. Deze twee ziektebeelden zijn gekenmerkt door verergering van symptomen en pathologische veranderingen die zichtbaar zijn met MRI. Naast het onderzoeken of RRMS en SPMS patiënten verschillen van de controle groep, trachten we hier ook te bezien of ijzer opstapelingen gerelateerd zijn aan MS-symptomen. Zoals verwacht was het ijzer-peil hoger bij RRMS en vooral bij SPMS patiënten in vergelijking tot gezonde individuen. Zowel op medisch- als wetenschappelijk gebied wordt de Kurtzke Expanded Disability Scale (EDSS) maat gebruikt als gouden standaard om de hevigheid van symptomen te kwantificeren. Een hoge mate van ijzer in de diepe grijze stof is gerelateerd aan een verhoogde EDSS score, zelfs wanneer er in de statistische modellen rekening wordt gehouden met leeftijd en geslacht. Ook in deze studie laten we zien dat ijzer gemeten met SWI sterker gerelateerd is aan EDSS dan klassieke MRI maten (zoals de hoeveelheid laesies en atrofie).

MS laesies worden meestal onderzocht met de T₁ en T₂ MRI methoden. Deze methoden kunnen laesies visualiseren. T₁ toont “black holes”, langdurige littekens, terwijl met T₂ nieuwere laesies worden gevisualiseerd. In **hoofdstuk 4.1** en **4.2** onderzochten wij laesies in de witte stof die niet worden gevisualiseerd met behulp van T₁ of T₂, maar met SWI fase. Hoogstwaarschijnlijk hebben deze laesies een andere etiologie, zijn ze zichtbaar in een andere fase van MS en zijn ze hoog in ijzer concentratie. Voorgaand onderzoek heeft aangetoond dat SWI fase laesies voor langere periodes zichtbaar kunnen zijn (tot meer dan twee jaar) en al zichtbaar zijn voordat ze op conventionele MRI te zien zijn. Een mogelijke oorzaak van de verhoogde ijzerwaarden in deze MS laesies komt voort uit microglia die de myeline afbreken waardoor er ijzer van de cellen vrijkomt en een cluster vormt rond de laesie. In **hoofdstuk 4.1** onderzochten we bij MS patiënten T₁-, T₂- en SWI fase laesies. We vonden dat er meer SWI fase laesies bij MS patiënten aanwezig waren dan bij gezonde individuen. Ook toonden we aan dat SWI fase laesies slechts gedeeltelijk overlappen met T₁ en T₂ zichtbare laesies. Dit toont aan dat er unieke laesies zichtbaar zijn met deze techniek,

en dat een gedeelte onafhankelijk is van de T₁ en T₂ laesies. De aanwezigheid van meerdere (>5) SWI fase laesies kon met hoge zekerheid -zonder enige andere informatie- MS patiënten onderscheiden van gezonde individuen. De klinisch-radiologische paradox die zo prominent aanwezig is bij T₁ en T₂ laesies is ook van toepassing op laesies met hoge ijzer concentraties: er waren geen sterke correlaties met klinische maten zoals EDSS.

In **hoofdstuk 4.2** onderzochten we of deze SWI fase laesies enige diagnostische waarde hebben in een vroeg stadium van MS. Om dit te onderzoeken werden patiënten met CIS onderzocht. In deze studie werd aangetoond dat de aanwezigheid van laesies met hoge ijzerwaarden CIS patiënten kon onderscheiden van zowel gezonde individuen, als van patiënten met andere neurologische aandoeningen. De aanwezigheid van meerdere T₂ laesies in meerdere locaties is noodzakelijk voor een MS diagnose. De reden hiervoor is dat T₂ laesies veel voorkomend zijn, zelfs bij gezonde mensen kan dit worden aangetroffen. De aanwezigheid van één of meerdere SWI fase laesies is daarentegen al een goede indicatie van pathologie; de kans dat een gezond persoon een fase laesie heeft is erg laag.

Samenvatting

In deze onderzoeken schetsen wij een beeld van de verschillende stadia van MS door middel van het gebruik van een MRI techniek die indirect ijzer concentraties meet. Alhoewel meerdere factoren dit MRI signaal kunnen beïnvloeden blijft het waarschijnlijk dat het merendeel veroorzaakt wordt door ijzer opstapelingen. Histopathologische studies hebben bevestigd dat er een sterke associatie is tussen het signaal dat zichtbaar is met SWI fase en ijzer concentraties. We hebben aangetoond dat met deze MRI techniek vroege MS patiënten kunnen worden onderscheiden van de gezonde populatie, en dat de vermeende ijzer accumulatie in de diepe grijze massa gerelateerd is aan klinisch relevante maten. Ook schijnt er een sterke samenhang te zijn tussen ijzer concentratie en atrofie. MRI technieken die gevoelig zijn voor ijzer concentraties kunnen mogelijk in de toekomst gebruikt worden bij de diagnose van MS. Onderzoek naar medicatie die ijzer concentraties kunnen verlagen zijn momenteel in gang gezet en zouden kunnen helpen bij het verminderen van schadelijke vrije radicalen.