



1 Inzicht in de aandoening



Inzicht in de aandoening

Inleiding	1
De onderdelen van het centrale zenuwstelsel	6
De grove structuur van het zenuwstelsel	7
De fijne structuur van het zenuwstelsel	8
Het zenuwstelsel en MS	10
Het immuunsysteem en MS	14
De pathofysiologie van MS	15
Ontsteking en auto-immuniteit bij MS	15
Epidemiologie	17
Vormen van MS	18
Klachten en symptomen van MS	23
Referenties	42

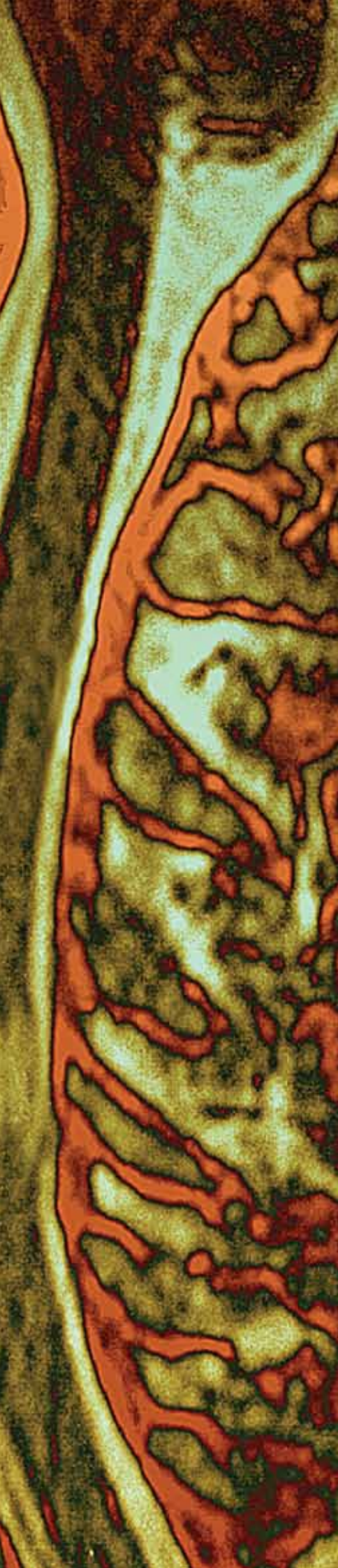
Inleiding

Communicatie is een van de belangrijkste aspecten van het dagelijks leven. In onze huidige levensstijl staat communicatie centraal: van de televisie tot het internet, van de mobiele telefoon tot sociale netwerksites.

Communicatie is ook van cruciaal belang voor het leven van het menselijk lichaam. Voor overleving is het essentieel dat men zich bewust is van de externe en interne omgevingen van het lichaam. Vergelijkbaar met de virtuele, webachtige structuur van het internet, verspreidt ons zenuwstelsel zich door ons lichaam, waarbij informatie wordt doorgegeven en ontvangen vanaf het ruimste macroniveau – bijvoorbeeld of het regent of de zon schijnt – helemaal tot op het microniveau – bijvoorbeeld of een specifieke spier voldoende zuurstof heeft om te bewegen en of een eikel klaar is om te worden afgegeven. Het zenuwstelsel is het netwerk dat alle deze communicatie regelt. Het goed functioneren van dit stelsel is van essentieel belang voor alle aspecten van ons leven.

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende aandoening van het zenuwstelsel bij jongvolwassenen.¹ MS is een chronische en complexe aandoening ten gevolge van een mengeling van klinische, pathologische en immunologische componenten en een interactie tussen genen en omgeving. Deze aandoening komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, maar mannen hebben doorgaans een sneller voortschrijdende vorm van de aandoening.^{2, 3}





MS is een ernstige stoornis die wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van het centrale zenuwstelsel (CZS) en wordt beschouwd als een auto-immuunziekte.⁴ De pathologische kenmerken van de aandoening zijn ontsteking en demyelinisatie – de abusievelijke afbraak van de isolerende schede rond de elektrische vezels waaruit het CZS is opgebouwd – en axonaal verlies, met name in de witte en de grijze stof van het CZS.⁴ MS heeft veel klachten en symptomen ten gevolge van de uiteenlopende ziekte-ernst en de verschillende plaatsen in het CZS die door demyelinisatie worden aangetast.⁴ Hiertoe behoren de sensorische, motorische, visuele en hersenstamsystemen. Andere erkende neurologische symptomen zijn cognitieve problemen en stemmingswisselingen⁵ en vermoeidheid.⁶

Elke patiënt ervaart de aandoening weer anders.

Er zijn veel factoren die van invloed zijn op de manier waarop een MS-patiënt met de ziekte weet om te gaan. Om de patiënt hierbij te helpen, moet informatie beschikbaar worden gesteld over de aandoening en de behandeling. Samenwerking met de MS-verpleegkundige is dan ook essentieel. De MS-verpleegkundige biedt ook ondersteuning aan mensen met MS bij het omgaan met de emotionele gevolgen van de aandoening en bij het verkrijgen van meer inzicht in de aandoening.

In een dergelijke samenwerking kan de MS-patiënt onafhankelijk, coöperatief en actief deelnemen aan de besluitvorming met betrekking tot de beschikbare behandelopties. De samenwerking helpt de patiënt bovendien om positief te blijven.

De diagnose en behandeling van MS is steeds complexer geworden. Ook de ondersteuning van de MS-patiënt is aanzienlijk veranderd. Tegenwoordig is een moderne, holistische aanpak van de aandoening vereist met inzet van een multidisciplinair zorgteam. In deze setting speelt de MS-verpleegkundige een centrale rol in samenwerking met de MS-patiënt. Het werk van de MS-verpleegkundige heeft de afgelopen 10 jaar steeds meer erkenning gekregen, vooral sinds de introductie van immunomodulatorische therapie. Voor de ontwikkeling van ziektemodificerende behandelingen was er een gebrek aan verpleegkundigen met MS-specialisatie. De introductie van nieuwe behandelingen die deze specialistische opleiding noodzakelijk maken, is dan ook van dubbel voordeel geweest voor mensen met MS.

De MS-verpleegkundige adviseert de MS-patiënt over de ziekte en over de typische, complexe processen van ziekteprogressie. De specialistische MS-verpleegkundige ondersteunt de MS-patiënt en helpt hem/haar zich aan te passen aan de nieuwe levensomstandigheden na de diagnose en de gevolgen hiervan voor toekomstplannen. De MS-verpleegkundige verstrekt informatie en advies over behandelopties, verwijst zo nodig naar andere disciplines, bespreekt de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties en gebruikt kennis van plaatselijke dienstverlenende instanties om mensen met MS te ondersteunen. De complexiteit en de snelle veranderingen op het gebied van MS vereisen dat de MS-verpleegkundige te allen tijde op de hoogte blijft van de actuele ontwikkelingen.

Dit opleidingshandboek is bedoeld voor de scholing van verpleegkundigen die nieuw zijn op het specialistische gebied van MS. Het handboek biedt hun meer inzicht in de aandoening en hoe de aandoening kan worden behandeld.

De inhoud is opgebouwd in twee niveaus: het **basisniveau** levert een inleiding in de aandoening en de bijbehorende behandeling, en het **verdiepingsniveau** behandelt de onderwerpen meer gedetailleerd. Beide versies zijn elektronisch en op papier beschikbaar.



In deze module

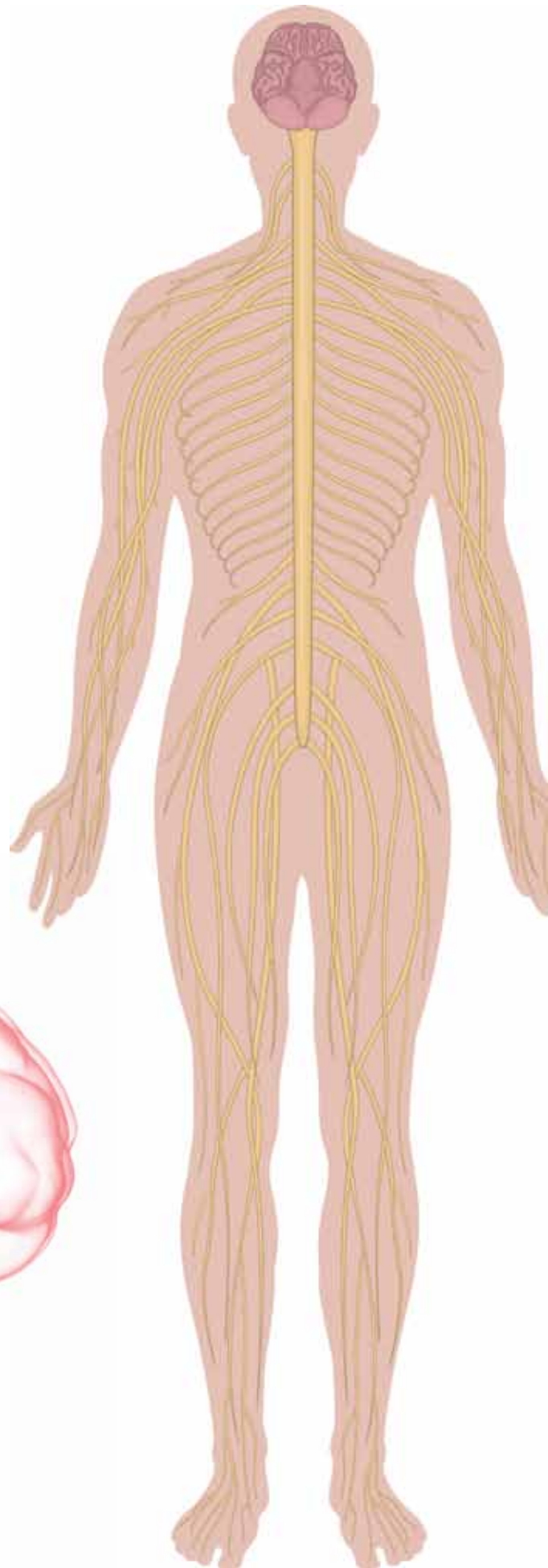
Om multiple sclerose te begrijpen, is inzicht noodzakelijk in de basisstructuur van het zenuwstelsel en de functie van het immuunsysteem.

De eerste twee hoofdstukken van deze module behandelen deze aspecten op verschillende niveaus. Na het lezen hiervan dient u de technische terminologie volledig te begrijpen, bijvoorbeeld: 'multiple sclerose is een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door ontsteking van het centrale zenuwstelsel'. Vervolgens krijgt u een beschrijving van de gevolgen van MS voor de patiënt, de progressie van de aandoening en de verschillende vormen en definities van de aandoening. Tot slot komen de klachten en symptomen van MS aan bod.

De onderdelen van het centrale zenuwstelsel

Het zenuwstelsel is het netwerk van cellen en vezels binnen het lichaam dat – zowel fysieke als cognitieve – informatie doorgeeft over macro- en micro-omgevingen in en rond het lichaam, waarbij gebruik wordt gemaakt van elektrische prikkels als signaal. Het functioneert op drie manieren:

- 1** het ontvangen van informatie in de vorm van chemische of elektrische stimuli;
- 2** het verwerken van die informatie;
- 3** het veroorzaken van een zeker effect dat fysisch of chemisch (bijv. hormonaal) van aard kan zijn.⁷



De grove structuur van het zenuwstelsel

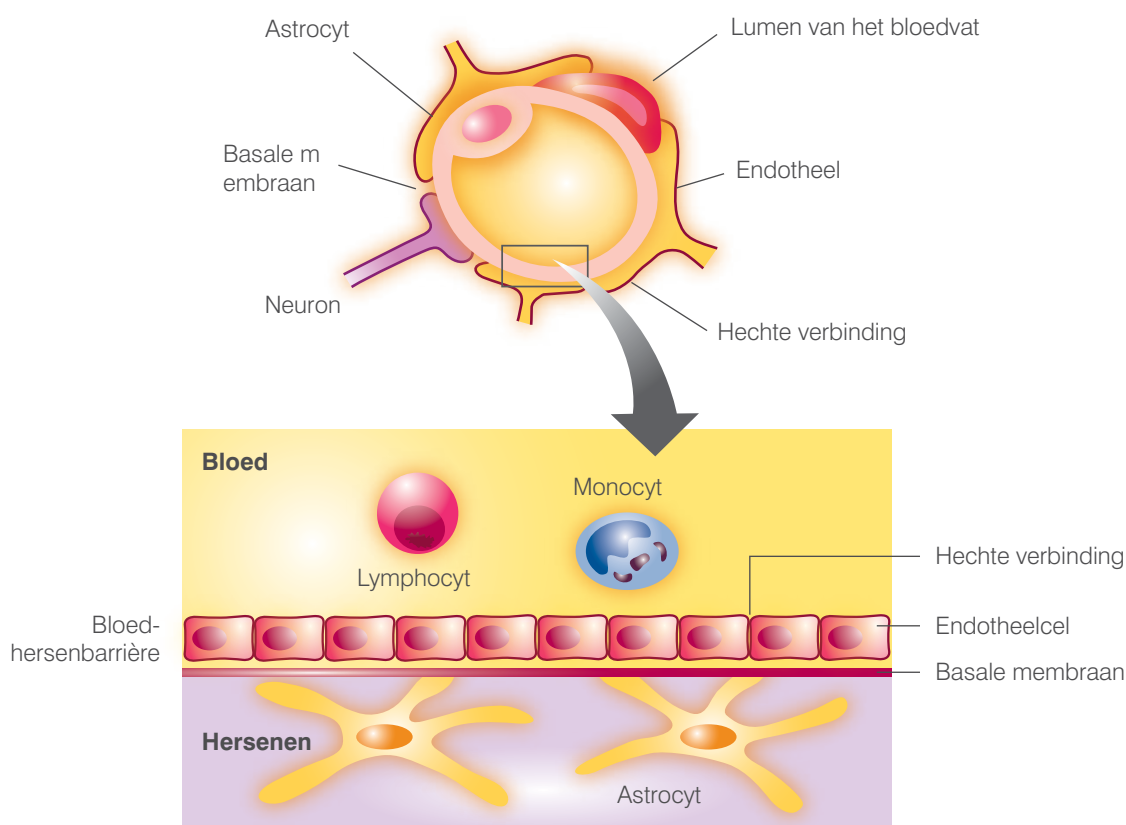
Het zenuwstelsel is verdeeld in twee substelsels: het **perifere zenuwstelsel** (PZS) en het **centrale zenuwstelsel** (CZS).

Het PZS bestaat uit zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg. Het CZS bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg zelf plus de oogzenuw. Dit is het primaire systeem voor opdrachten en coördinatie, dat inkomende sensorische informatie ontvangt en verwerkt en vervolgens een reactie opdraagt.⁷

Op macroscopisch niveau worden de hersenen en het ruggenmerg gescheiden en afgeschermd van de buitenwereld en de rest van het lichaam door de schedel en de wervelkolom (bot), door de meninges (vliesen) en door hersen- en ruggenmergvoeistof (die functioneert als waterkussen of schokdemper).

Op microscopisch niveau worden de hersenen en het zenuwstelsel beschermd tegen mogelijk toxische chemicaliën en organismen door de bloed-hersenbarrière (zie afbeelding 1.1).⁷ Deze bestaat uit de minst doorlaatbare capillairen in het lichaam, die zijn bekleed met endotheelcellen die steviger aaneengesloten zijn dan in de rest van het lichaam, waardoor ze hechte verbindingen ('tight junctions') vormen. Aan de kant van de barrière die aan het CZS grenst, bevinden zich bovendien endotheelcellen die zijn bedekt met een dunne basale membraan, regulerende cellen genaamd pericyten en uitlopers van astrocyten (zie hieronder).

Alleen water, glucose, essentiële aminozuren, lipiden en lipideoplosbare moleculen kunnen de membranen van deze capillairen passeren; hormonen, bepaalde geneesmiddelen en metabolieten passeren deze barrière doorgaans niet – maar als ze wel in de hersenen terechtkomen, worden ze actief 'naar buiten gepompt'. Op deze manier worden de kwetsbare zenuwen beschermd tegen stoffen die een negatief effect kunnen hebben op hun functioneren. Middelen zoals alcohol, anesthetica en bepaalde geneesmiddelen zijn echter lipideoplosbaar en derhalve wel in staat om de bloed-hersenbarrière te passeren.⁷

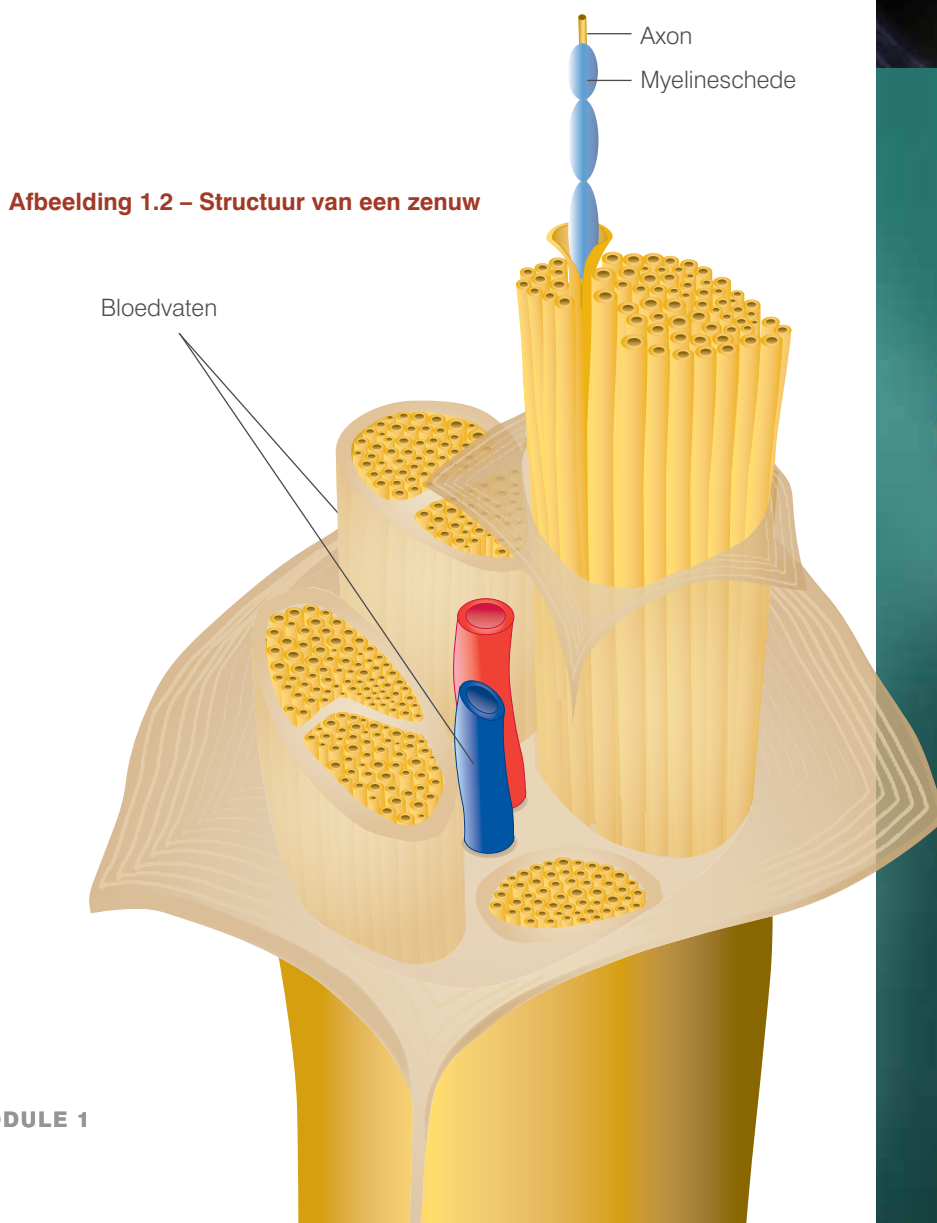


Afbeelding 1.1 – Schematische weergave van een bloedvat in het CZS dat de bloed-hersenbarrière vormt

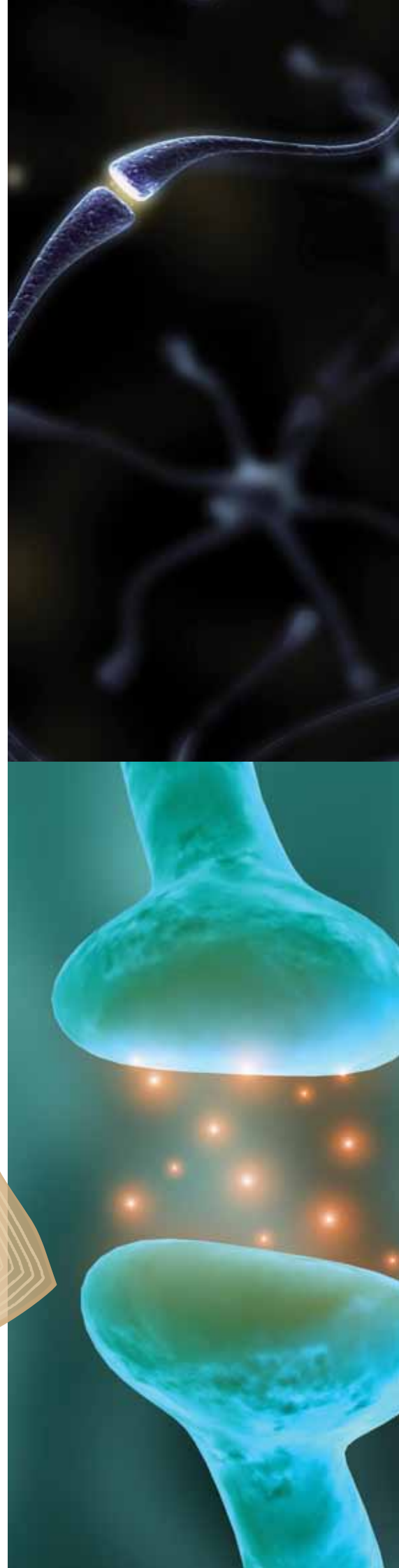
De fijne structuur van het zenuwstelsel

De hersenschors bestaat uit honderden miljarden neuronen. Het neuron is de basiseenheid van het zenuwstelsel en is verantwoordelijk voor het ontvangen en verzenden van de elektrische signalen - de primaire functie van het zenuwstelsel. Neuronen zijn in bundels van neuronvezels geordend en omwikkeld door bindweefsel; diverse neuronvezels zijn samengebondeld in een zenuw. In het CZS worden zenuwen zenuwbanen genoemd (zie afbeelding 1.2).⁷

Een neuron bestaat uit een soma of cellichaam, dat de kern en overige cellulaire structuren bevat (het metabole centrum van de cel) en uit takachtige uitsteeksels of vezels die wel een meter lang kunnen zijn – in het menselijk lichaam strekken de langste vezels zich uit van het lumbale gebied van de rug tot aan de grote teen. Er zijn twee soorten vezels: vezels die elektrische signalen ontvangen van naburige cellen (dendrieten) en vezels die het signaal opwekken, verzenden en doorgeven naar het volgende neuron (axonen).



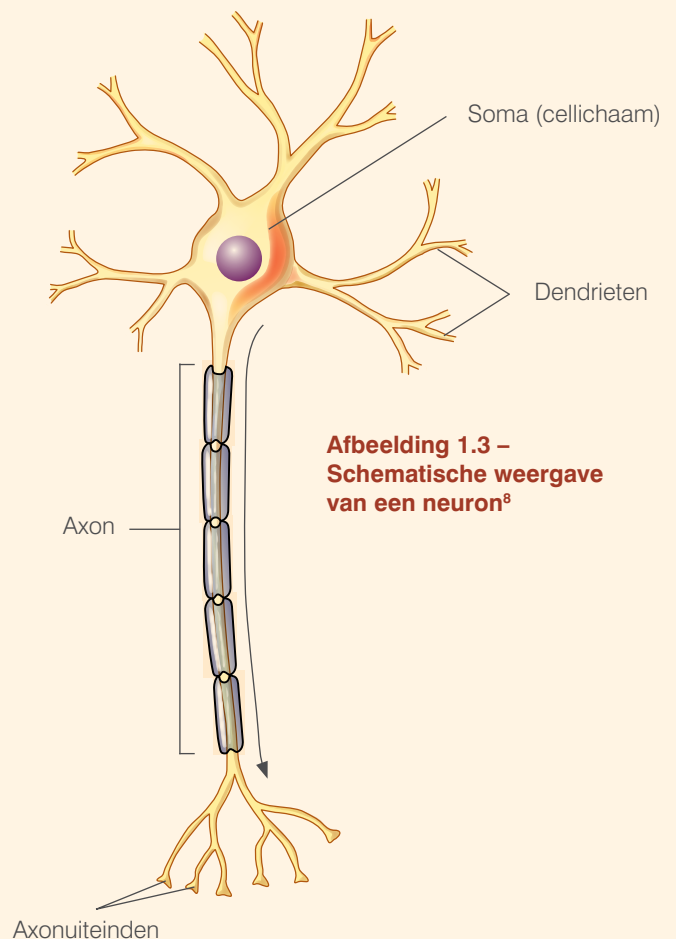
Afbeelding 1.2 – Structuur van een zenuw



Neuronen verzenden berichten op twee manieren.

Een neuron ontvangt een elektrische prikkel in de vorm van een chemisch signaal – een neurotransmitter – vanuit de ruimte tussen het neuron en de naburige cel. Deze ruimte noemt men de synaps.⁷

De neurotransmittermoleculen komen op de dendrieten terecht, waardoor de cel een actiepotentiaal genereert – een elektrisch signaal – dat langs het axon tot de axonuiteinden wordt doorgegeven. Wanneer het daar aankomt, zorgt het elektrische signaal ervoor dat de axonuiteinden een neurotransmitter afgeven in de synaptische spleet, die wordt opgepakt door het volgende neuron in de zenuwbundel. Een zenuwsignaal wordt zodoende doorgegeven door zowel elektrische als chemische middelen, respectievelijk binnen en tussen cellen.⁷

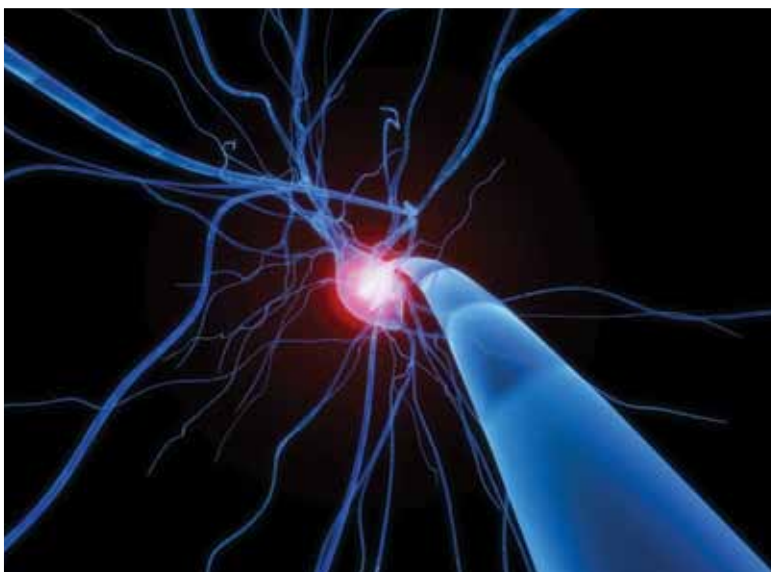


**Afbeelding 1.3 –
Schematische weergave
van een neuron⁸**

Het zenuwstelsel en MS



Om een elektrisch signaal te genereren en door te geven langs de axonvezel, dient deze vezel afgezonderd te zijn van de omgeving waarin hij ligt. Een axon wordt geïsoleerd door de myelineschede – vergelijkbaar met het plastic omhulsel rond een metalen kern in een elektrische kabel – en het is intuïtief duidelijk dat alle draden geïsoleerd moeten worden van hun omgeving om correct en veilig te functioneren.



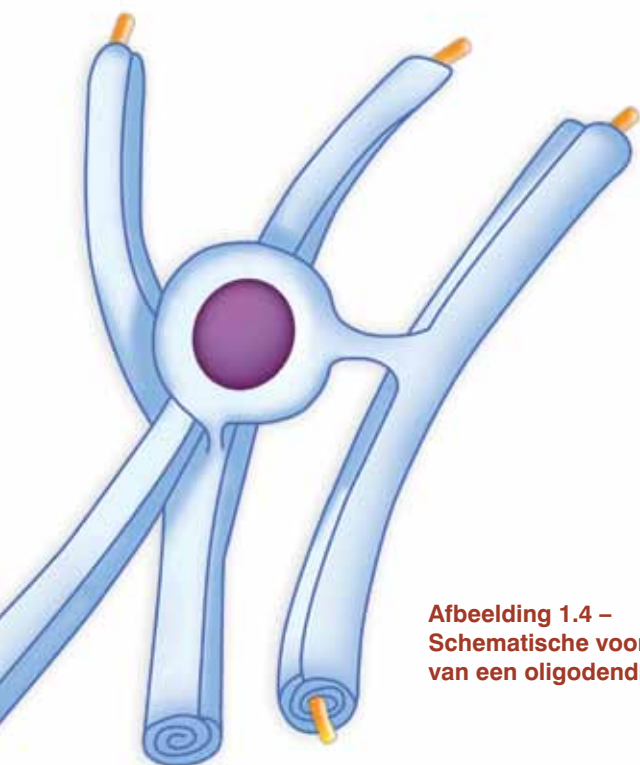
De schede rond een axonvezel is gemaakt van myeline - een vetachtige eiwithoudende substantie. Een myelineschede heeft een speciale structuur. In het CZS wordt elke schede gevormd door oligodendrocyten; dit zijn cellen die uitsluitend in het CZS voorkomen. Deze cellen isoleren axonen door zich rond hen te winden.^{9, 10}



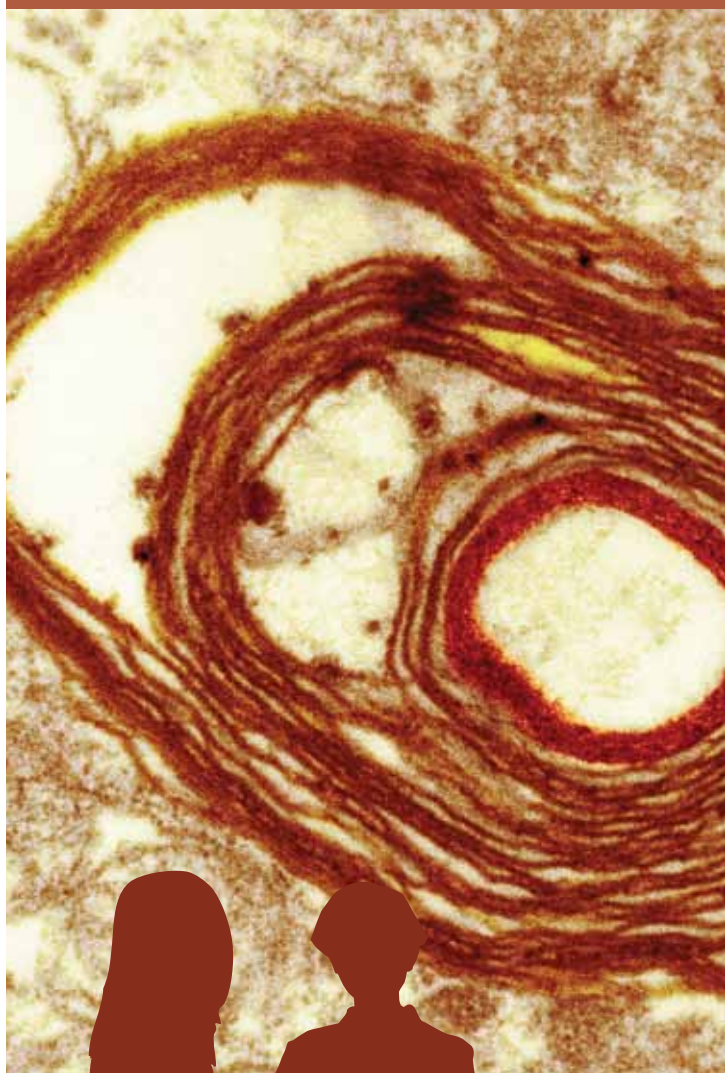
Oligodendrocyten winden zich spiraalsgewijs rond veel verschillende axonen om op elk axon een myelineschede te vormen. De myelineschede wordt onderbroken door een reeks openingen waar het axon niet met myeline is bedekt – de zgn. knopen van Ranvier (zie afbeelding 1.3). Met behulp van de knopen van Ranvier worden elektrische zenuwprikkels snel door een axon geleid – zij zorgen ervoor dat actiepotentialen in een aanzienlijk sneller tempo van knoop naar knoop kunnen springen. Als de myeline tussen de knopen van Ranvier wordt vernietigd, functioneren de knopen niet meer en worden de elektrische zenuwprikkels vertraagd of kunnen ze helemaal niet meer worden geleid.^{9, 10}

De oligodendrocyten die de axonen in het CZS omhullen en isoleren, werken niet slechts in op één neuron – in feite kan een oligodendrocyt zich rond maar liefst 60 verschillende axonen tegelijkertijd winden – en de hoeveelheid cytoplasma rondom een axon in het CZS is laag. Dit betekent dat het potentieel voor myelineregeneratie grotendeels ontbreekt in het CZS. Dit is cruciaal voor de etiologie van MS.

In het CZS zijn myeline-eiwitten – ‘myelin basic protein’ (MBP) en myeline-oligodendrocyt-glycoproteïne (MOG) – aanwezig. Bij MS zijn dit de waarschijnlijke doelen voor vernietiging.



**Afbeelding 1.4 –
Schematische voorstelling
van een oligodendrocyt**



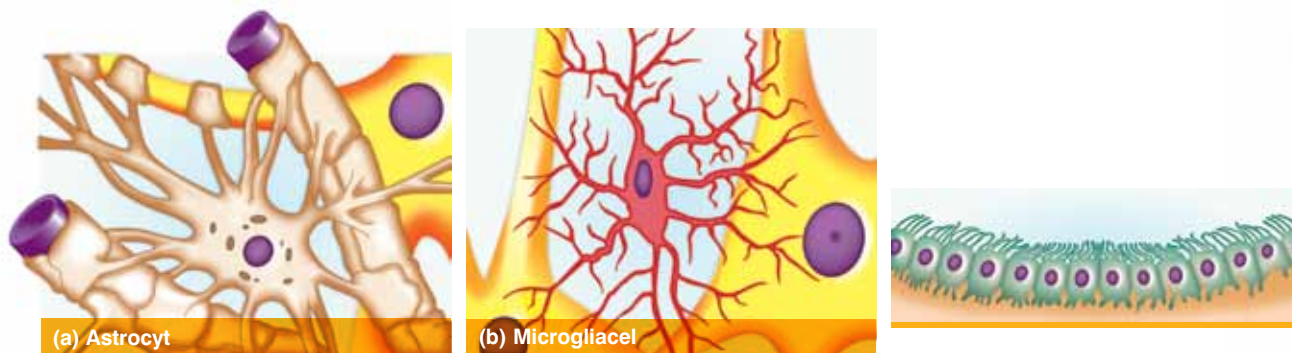


Myeline en MS

Myeline is een glycoproteïne (een eiwit met daaraan gekoppeld koolhydraatmoleculen, doorgaans met het doel om cel-celinteracties te reguleren), en als zodanig wordt het door onderdelen van het immuunsysteem herkend. Bij MS wordt myeline aangevallen en vernietigd door iemands eigen immuunsysteem, met verharde plaques ofwel sclerose tot gevolg. De isolerende schede wordt zo beschadigd en het elektrische signaal wordt kortgesloten. Aanvankelijk wordt de myelineschede gerepareerd (dit verklaart de remissie in de vroege stadia van sommige vormen van MS) maar uiteindelijk wordt de myelineschede vernietigd en worden de axonen zelf aangevallen en afgebroken. Zenuwsignalen kunnen niet worden doorgegeven en de persoon met MS raakt steeds meer geïncapaciteerd.⁷

Ondersteunende cellen

Oligodendrocyten behoren tot een van de verschillende celsoorten die de kwetsbare neuronen in het CZS omgeven, ondersteunen, isoleren en beschermen. Alle verschillende soorten cellen die de neuronen omgeven, staan bekend als gliacellen. Zij vormen een soort 'lijm' rond de neuronen – en daarom worden ze neuroglia (of zenuwlijm) genoemd. Astrocyten zijn stervormige gliacellen die fungeren als structurele versterking en verankering tussen neuronen en bloedcapillairen. Ze vormen echter niet louter een passieve stellage – ze spelen ook een rol in de uitwisseling tussen neuronen en capillairen, en ze zijn een buffer die de kwetsbare neuronen beschermt tegen toxische stoffen in het bloed (zie afbeelding 1.5). Microglia spelen een fagocytair (celopnemende) rol en zijn immunocompetent – d.w.z. ze reageren op pathologische aandoeningen en kunnen een immuunrespons opwekken. Ze zijn betrokken bij de progressie van verschillende demyeliniserende aandoeningen met inbegrip van MS. Ependymcellen zijn gliacellen die de hersenholten en het ruggenmerg bekleden. **Ook hebben ze cilia waarmee de hersen- en ruggenmergvloeistof wordt rondgestuurd die een beschermend kussen vormt rond het CZS⁷ (zie afbeelding 1.5).**



Afbeelding 1.5 – Andere gliacellen in het CZS

Myelin is een glycoproteïne – een eiwit met daaraan gekoppeld koolhydraatmoleculen, doorgaans met het doel om cel-celinteracties te reguleren⁷

Witte en grijze stof

In het algemeen gesproken verwijzen de termen *witte stof* en *grijze stof* respectievelijk naar gemyeliniseerde en niet-gemyeliniseerde gebieden van het CZS.

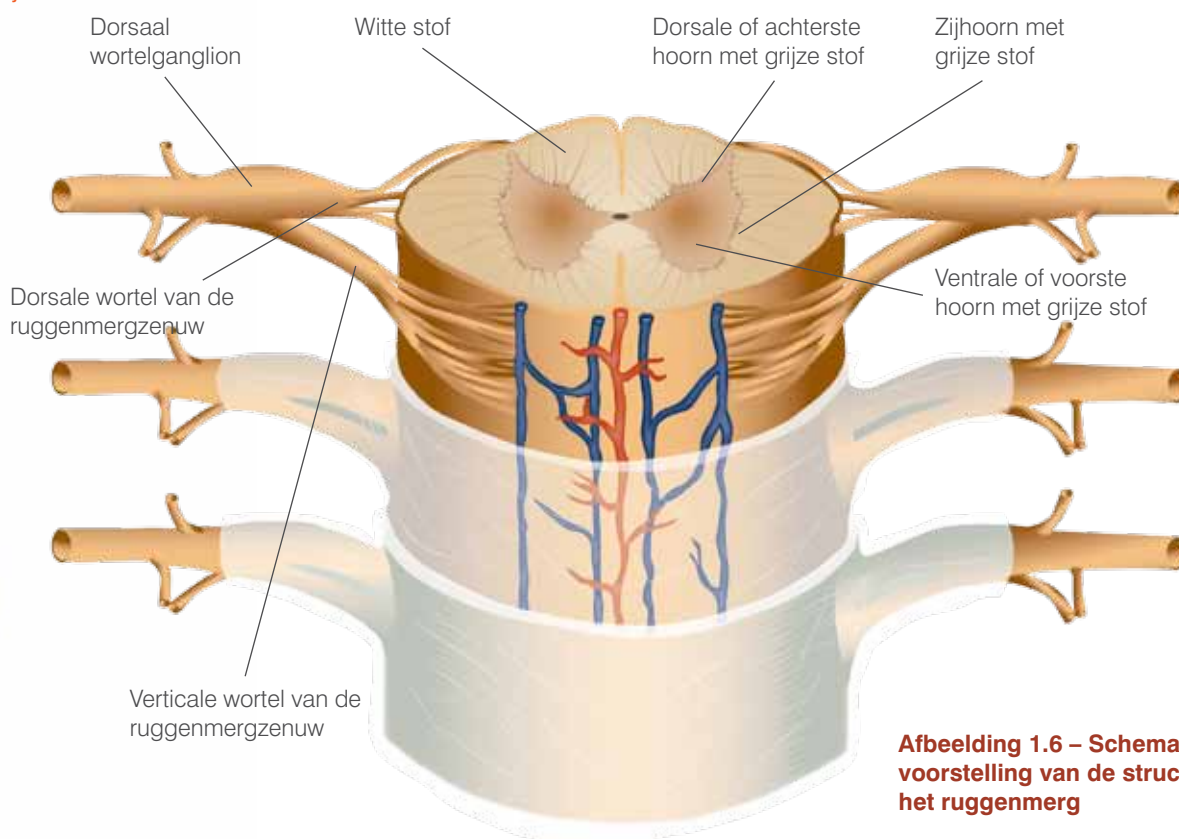
De grijze stof bestaat uit gebieden van de hersenen waar 'informatieverwerking' plaatsvindt. Hiertoe behoren gebieden van de hersenen die zijn betrokken bij spiercontrole, sensorische waarneming, zoals zien en horen, geheugen, emoties en spraak.⁷

De witte stof bestaat uit dicht opeengepakte, door myeline geïsoleerde axonen, die een grote lengte kunnen hebben. De witte stof in het ruggenmerg bestaat voornamelijk uit bundels van deze banen.

De witte stof verzorgt de communicatie tussen verschillende gebieden met grijze stof en tussen de grijze stof en de rest van het lichaam.⁷

Structuur van het ruggenmerg

Het ruggenmerg is het lange verlengstuk van de hersenstam dat tweerichtingscommunicatie verzorgt tussen het lichaam en de hersenen. Een mens heeft 31 paar ruggenmergzenuwen die het ruggenmerg ingaan door de wervelkolom binnen te dringen vanuit het omringende lichaam. Het ruggenmerg bevat grijze en witte stof. De grijze stof omringt het centrale kanaal van het ruggenmerg, dat is gevuld met cerebrospinale vloeistof, en heeft de vorm van hoornen –dorsaal en ventraal (zie afbeelding 1.6). De zenuwen komen het ruggenmerg binnen via dorsale en ventrale wortels die de zenuwen in twee soorten onderverdelen: sensorische zenuwen die samenbundelen in het dorsale ganglion, en motorische neuronen die binnentreden via het ventrale wortelganglion. De witte stof bevindt zich in de achterste, laterale en voorste kolommen, rondom de hoornen met grijze stof.⁷

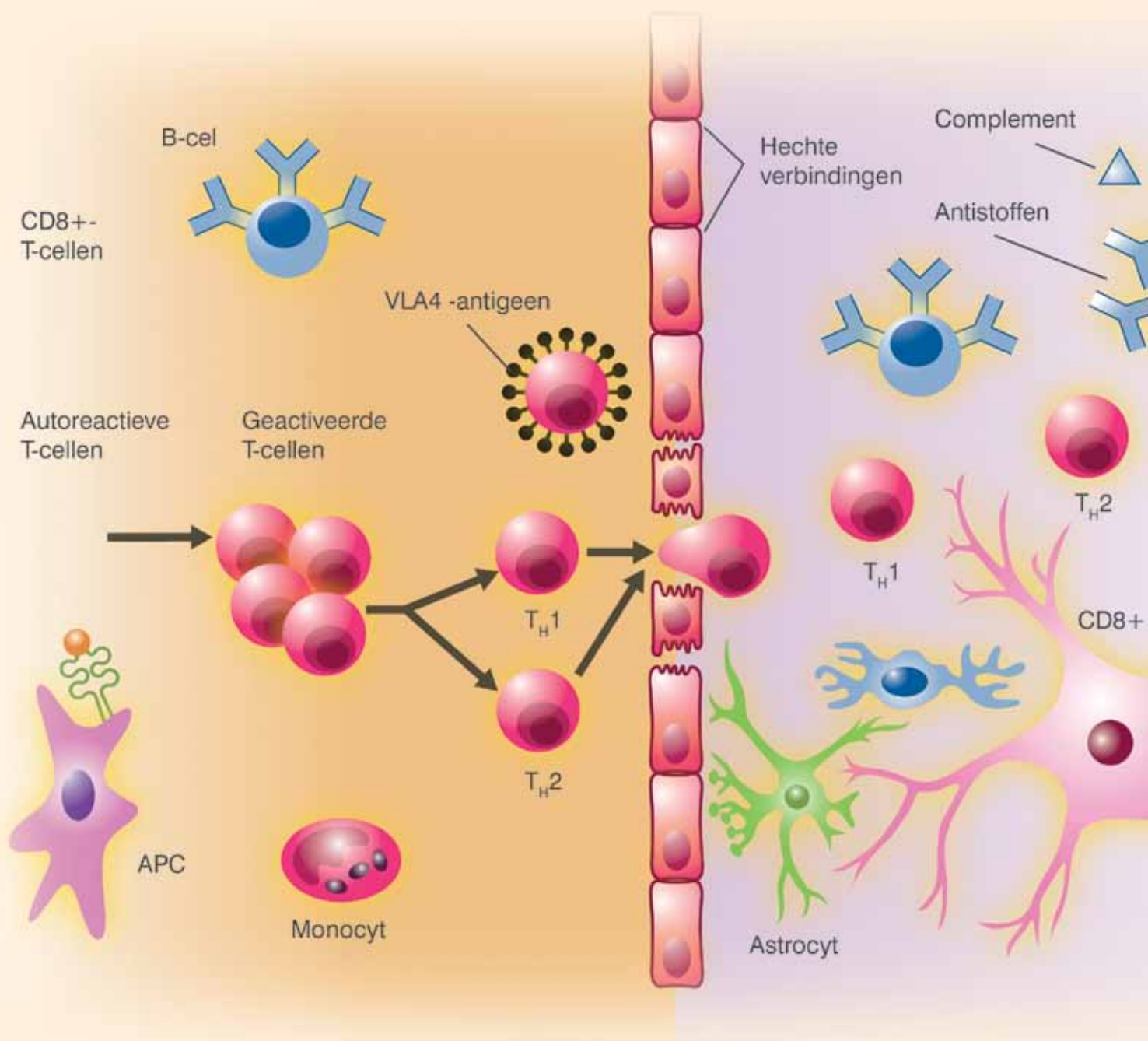


Afbeelding 1.6 – Schematische voorstelling van de structuur van het ruggenmerg

Het immuunsysteem en MS

Het centrale zenuwstelsel (CZS) is gescheiden van en beschermd tegen de rest van het lichaam en de buitenwereld om correct te kunnen functioneren. MS is een aandoening die wordt veroorzaakt door de afbraak van die scheiding, waardoor bepaalde soorten cellen van het immuunsysteem het CZS kunnen binnendringen en vernietigen.

Er zijn twee activiteiten van het immuunsysteem die een rol spelen bij MS: **auto-immuniteit** en **ontsteking**.¹



Afbeelding 1.7 – Belangrijke cellen die een rol spelen bij het ziekteproces van MS

De pathofysiologie van MS

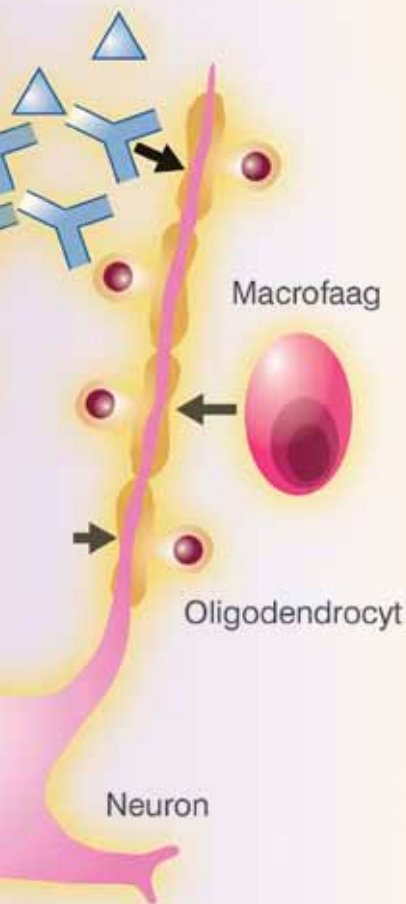
Ontsteking en auto-immuniteit bij MS

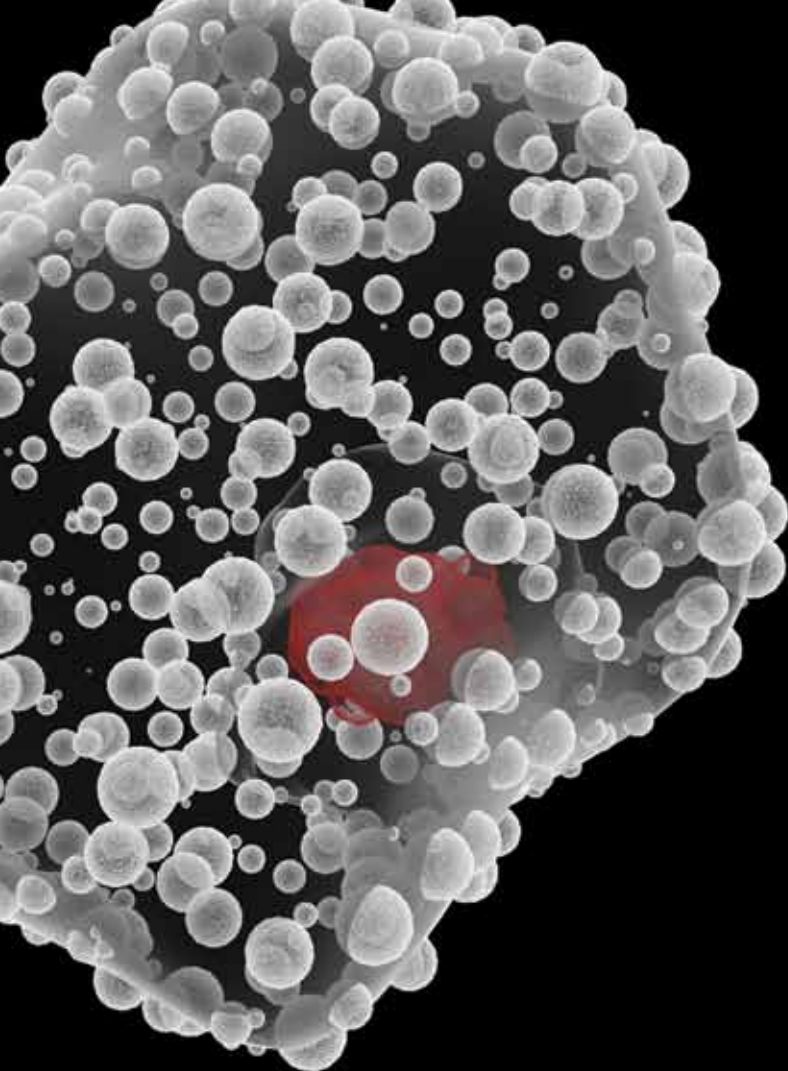
Er wordt een ontstekingsreactie opgewekt wanneer lichaamsweefsels worden beschadigd. Deze reactie voorkomt de verspreiding van schadelijke stoffen naar naburig weefsel, verwijdert celdebris en bereidt herstelprocessen voor. Een ontstekingsreactie begint met een chemisch 'alarm'. Bij een chemisch alarm omvatten o.a. complement, histamine en cytokinen (de oplosbare componenten van het aangeboren immuunsysteem), die worden afgegeven in de extracellulaire vloeistof. Deze lokken monocysten, macrofagen, lymfocyten, neutrofielen en antistoffen naar het gebied.

Het is algemeen bekend dat ontsteking in het CZS schade veroorzaakt in de vorm van de focale laesies bij MS die op een MRI-scan zichtbaar zijn als plaques. Aangezien normaal gesproken echter maar een klein aantal lymfocyten wordt waargenomen in het CZS als onderdeel van de immuunbewaking, kan ontsteking niet de enige schadelijke factor zijn die een rol speelt bij MS.

Verstoring van de bloed-hersenbarrière is onderdeel van het ziekteproces bij MS. Zoals eerder vermeld, wordt de bloed-hersenbarrière hoofdzakelijk gecreëerd door relatief ondoorlaatbare capillairen, met celwanden die bestaan uit hecht verbonden cellen. De afgifte van een aantal ontstekingsfactoren draagt bij aan de afbraak van de bloed-hersenbarrière, hetgeen leidt tot een instroom van lymfocyten, complement, antistoffen, macrofagen en geactiveerde T-cellen.

De meeste lymfocyten die in plaques en laesies van MS worden aangetroffen, zijn cytotoxische T-cellen – ook bekend als CD8+-T-cellen vanwege het CD8-glycoproteïne op het celoppervlak – die geactiveerd en 'geprimed' worden om cellen aan te vallen die bepaalde antigenen vertonen waaraan de lymfocyten zich binden. Helaas maken de antigenen die zij herkennen, deel uit van de myelineschede in het CZS, aangemaakt door oligodendrocyten; zodoende worden zowel de myeline als de oligodendrocyten vernietigd of beschadigd door de immuunaanval. Daarnaast worden bij MS ook B-cellen aangetroffen in het CZS – deze synthetiseren antistoffen tegen myeline. Omdat het immuunsysteem 'eigen' cellen aanvalt, beschouwt men MS als een auto-immuunziekte.¹





Er is gesuggereerd dat een aantal omgevingsfactoren (zoals voeding, trauma, emotionele spanning, zwangerschap, blootstelling van de oogzenuw aan licht afkomstig van een laaghangende zon, en blootstelling aan vitamine D en zware metalen) invloed heeft op het ontstaan of verergeren van MS, maar geen van deze factoren is tot nu toe ondubbelzinnig bewezen.¹¹⁻¹⁵

Neurodegeneratie en -regeneratie

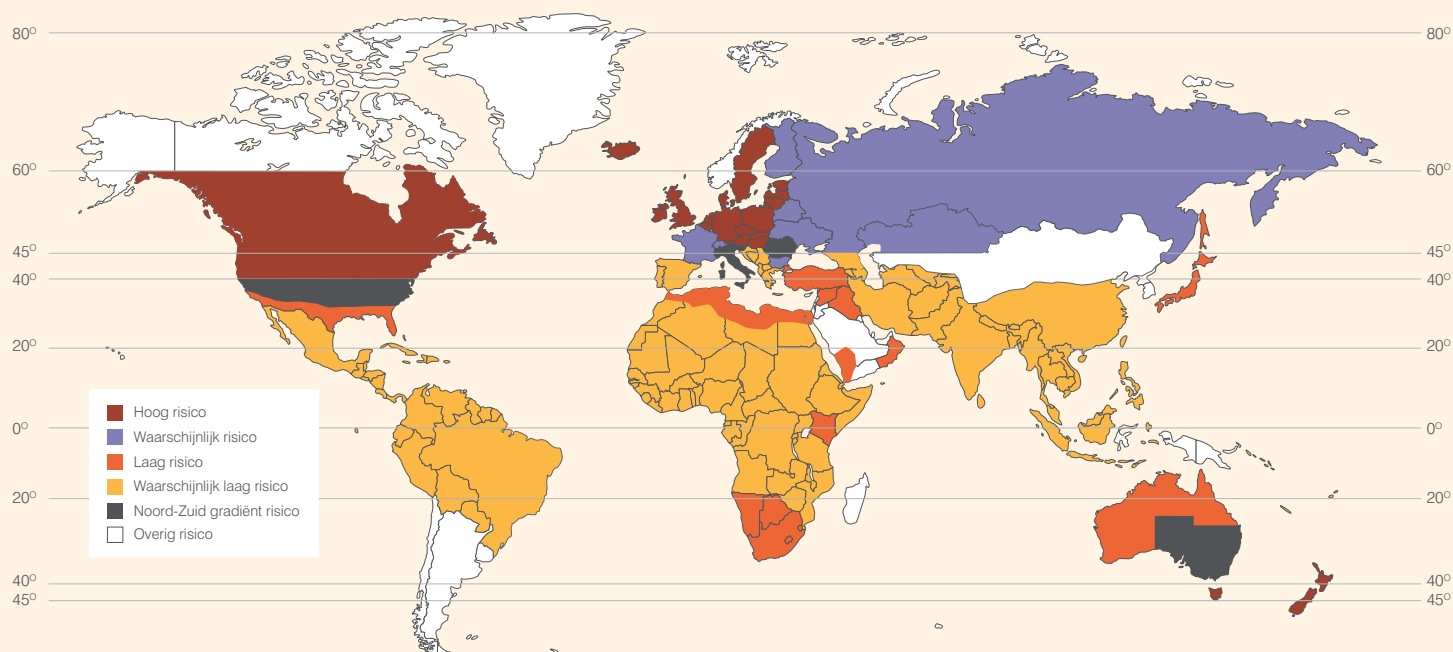
Schade aan de myelineschede door auto-immuunreacties en ontstekingsreacties heeft tot gevolg dat de neuronen niet meer in staat zijn om zenuwsignalen op juiste wijze te geleiden. Uiteindelijk kunnen de neuronen zelf degenereren en zelfs afsterven, hetgeen leidt tot permanente invaliditeit. Het ontstekingsproces kan ook leiden tot het daadwerkelijke breken van axonen – genaamd axonale transsectie – wat ook een kenmerk is van MS. In een vroeg stadium van het ziekteproces treedt enige regeneratie van myeline op door de activiteiten van de voorlopercellen van oligodendrocyten en door oplosbare groeistimulerende factoren. Dit is evident bij de recidiverende vormen van de aandoening. Uiteindelijk zullen de herhaalde auto-immuunaanvallen echter zoveel schade veroorzaken, dat er littekenvorming optreedt. Het littekenweefsel is het gevolg van de activiteiten van astrocyten en blokkeert het vermogen tot herstel en regeneratie, zodat progressieve demyelinisatie van de zenuwen plaatsvindt. Demyelinisatie leidt echter niet altijd tot permanente invaliditeit – vaak is de demyelinisatie asymptomatisch, met name in de vroege stadia van de aandoening.^{3, 16, 17}

T-cellen die myeline herkennen, kunnen ook worden aangetroffen in de bloedsomloop van een gezond persoon, maar normaal gesproken voorkomt de bloed-hersenbarrière dat deze in het CZS terechtkomen. Recent onderzoek doet vermoeden dat een ander type T-cel – de regulerende T-cel – deze autoantilichamen onder controle houdt. In het geval van MS wordt verondersteld dat autoantilichamen abusievelijk worden geactiveerd, mogelijk na infectie met een virus dat antigenen kan dragen die voldoende op myeline lijken om de immuunrespons op te roepen – dit staat bekend als de antigene mimicry-hypothese van auto-immuniteit bij MS. Tot de virussoorten die een rol spelen bij MS, behoren het Epstein-Barrvirus (EBV) en herpesvirus 6/8,19 hoewel van geen van beide overtuigend is bewezen dat zij de causale factor vormen. Mogelijk spelen verschillende virussen een rol bij verschillende mensen. Bij activering vermeerderen T-cellen zich snel binnen de lymfeklieren waarna ze zich verplaatsen naar de bloedbaan. Geactiveerde T-cellen zijn in staat om de bloed-hersenbarrière te passeren, waar zij schade toebrengen aan het CZS. Daarnaast worden B-cellen geactiveerd om autoantilichamen te synthetiseren – een abnormaal proces dat typerend is voor MS.



Epidemiologie

Wereldwijde schattingen suggereren dat 2,5 miljoen mensen aan MS lijden.^{20, 21} De totale gemiddelde incidentie van MS in Europa wordt geschat op 4 gevallen per 100.000/jaar. De aandoening komt twee keer zoveel voor bij vrouwen als bij mannen en lijkt de incidentie het hoogst te zijn in de leeftijdsgroep van 35 tot 64 jaar.²² Een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren is in verband gebracht met de pathofysiologie van MS.^{23, 15} De meest recente studie naar de prevalentie van MS in het Verenigd Koninkrijk (2002) schat het aantal mensen met MS op ruim 100.000.²⁴



Afbeelding 1.8 – De geografie van multipale sclerose²⁴
(Bron: The Multiple Sclerosis Resource Centre)

Vormen van MS

Euwenlang werd een aandoening, die wordt gekenmerkt door episodische en progressieve neurologische achteruitgang, aangeduid als 'paraplegie'. In de tweede helft van de 19e eeuw werd multiple sclerose onderscheiden en gedefinieerd als een afzonderlijk identificeerbare entiteit door Jean-Martin Charcot. Toen eenmaal de pathologie, het klinische beeld, het beloop en de prognose waren geformuleerd, werden over de gehele wereld gevallen herkend en gediagnosticeerd.¹

Op grond van verschillend beloop zijn vier vormen van MS gedefinieerd: relapsing-remitting MS (RRMS), secundair progressieve MS (SPMS), primair progressieve MS (PPMS) en progressieve relapsing MS (PRMS). Een relapse wordt gedefinieerd als een acute episode van neurologische symptomen, die aan enkele voorwaarden moet voldoen:

- Objectief waarneembare neurologische achteruitgang;
- Klachten houden langer dan 24 uur aan;
- Er is *geen* koorts aanwezig;
- Interval is meer dan 30 dagen tussen begin van relapsen.

Tijdens een relapse kunnen klachten binnen enkele uren ontstaan. Ze houden vaak 6–8 weken aan om dan weer langzaam te verdwijnen. Verslechtingen kunnen worden uitgelokt door inspanning (vermoeidheid) en koorts. Er worden verschillende termen gebruikt voor een verslechtering bij MS, zoals relapse (Engels) schub (Duits), exacerbatie, terugval of opstoot. Het is van belang de verschillende benamingen te kennen omdat ze allemaal toegepast worden.

Genetische factoren

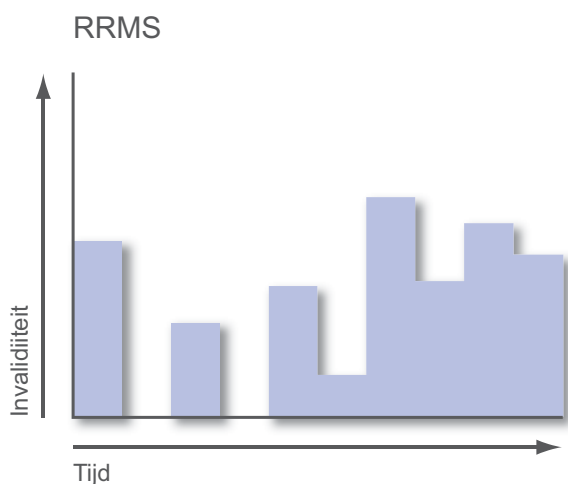
Genetische factoren spelen ongetwijfeld een rol bij MS. Tweelingen- en familieonderzoek heeft aangetoond dat een bloedverwant van een persoon met MS een groter risico heeft om de ziekte te ontwikkelen dan iemand zonder familiegeschiedenis van MS. Het risico lijkt het grootst voor eerstegraadsverwanten, waarbij het risico voor iemand met een eeneiige tweelingbroer of -zus die de ziekte heeft 1 op 3 is (zie tabel 1.1²⁵). Niettemin is de kans dat kinderen of broers en zussen van iemand met MS de ziekte ontwikkelen nog altijd zeer klein: de totale waarschijnlijkheid dat een directe verwant geen MS krijgt is 96-98%.²⁶

Risico	Risicofactor
1 op 3	Als een eeneiige tweelingbroer/-zus MS heeft
1 op 15	Als een twee-eiige tweelingbroer of -zus MS heeft
1 op 25	Als een broer of zus MS heeft
1 op 50	Als een ouder of halfbroer/-zus MS heeft
1 op 100	Als een volle neef/nicht MS heeft
1 op 1000	Als een echtgeno(o)t(e) MS heeft
1 op 1000	Als niemand in de familie MS heeft

Tabel 1.1 – Risicofactoren gerelateerd aan het risico om MS te ontwikkelen²⁵

Relapsing-remitting MS (RRMS)

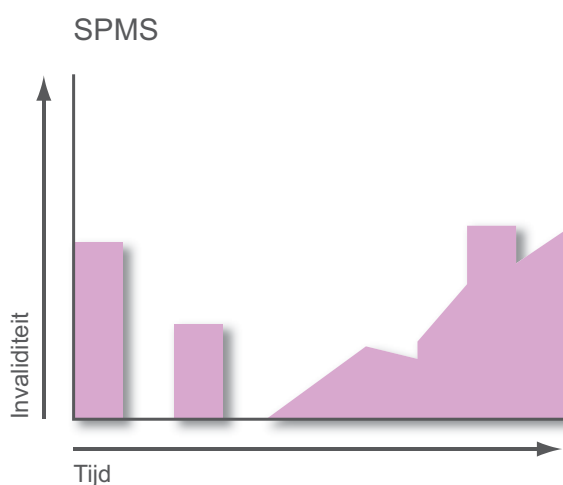
RRMS is de meestvoorkomende vorm van MS waarmee 85% van de gevallen van MS begint (zie afbeelding 1.9).^{24,27} De vorm wordt gekenmerkt door duidelijk gedefinieerde exacerbaties die zich in het algemeen in dagen tot weken ontwikkelen, gevolgd door ofwel volledige remissie ofwel enige restschade na herstel. In de loop van de tijd kan RRMS overgaan in een progressieve vorm van de aandoening. Voor mensen met frequente exacerbaties wordt een slechte prognose vermoed, met name als deze in een vroeg stadium van de aandoening optreden.



Afbeelding 1.9 – Grafische weergave van de mate van invaliditeit die in de loop van de tijd optreedt bij mensen met RRMS

Secundair progressieve MS (SPMS)

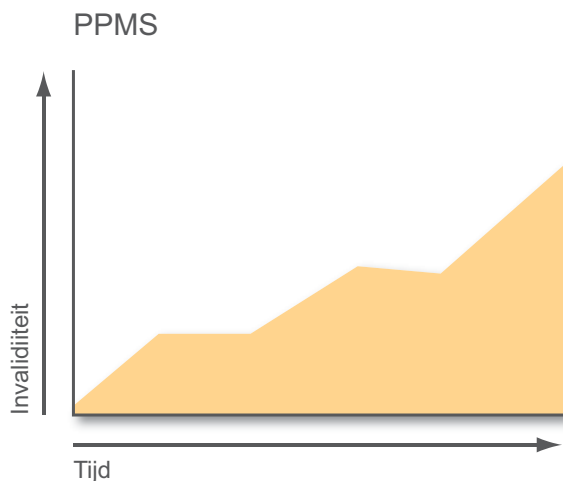
Deze vorm van MS begint gewoonlijk op dezelfde manier als RRMS maar op een bepaald moment verandert het klinische beloop zodanig dat de patiënt geleidelijk achteruitgaat in functioneren – dit is het belangrijkste diagnostische criterium.²⁰ Er kan ook sprake zijn van incidentele exacerbaties en kleine remissies (zie afbeelding 1.10), maar meestal herstelt iemand niet meer van exacerbaties en aanvallen en neemt de invaliditeit zelfs toe in de periode tussen de exacerbaties²⁸. Voor iemand met RRMS is het risico om SPMS te ontwikkelen elk jaar ca. 2,5%; dit betekent dat RRMS in de meeste gevallen zich uiteindelijk ontwikkelt tot SPMS met een gemiddeld tijdsinterval van 19 jaar.²⁹ Het is echter in de regel moeilijk om te bepalen of een patiënt de grens van RRMS naar SPMS heeft overschreden.



Afbeelding 1.10 – Grafische weergave van de mate van invaliditeit die in de loop van de tijd optreedt bij mensen met SPMS

Primair progressieve MS (PPMS)

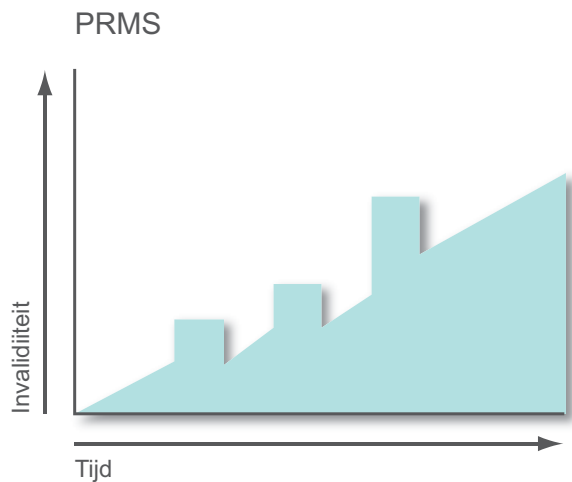
PPMS is verantwoordelijk voor ca. 15% van de gevallen van MS en is de ernstigste vorm van de aandoening omdat de invaliditeit zich sneller ontwikkelt (zie afbeelding 1.11).^{3,27} Deze vorm wordt gekenmerkt door geleidelijke functionele achteruitgang vanaf het ontstaan van de aandoening met of zonder incidentele plateaus en tijdelijke remissies. Geleidelijk is een vrijwel continue toename van lichamelijke invaliditeit waarneembaar en kunnen er geen exacerbaties meer worden onderscheiden. De diagnose is dan ook moeilijk en kan pas na lange tijd worden gesteld. De aandoening begint in de regel op latere leeftijd (gemiddelde leeftijd ca. 40 jaar) en presenteert zich meestal met een toenemende spastische gang die het loopvermogen al aantast. De invaliditeit ontwikkelt zich sneller dan bij andere vormen van de aandoening; klinische progressie binnen een jaar is een van de diagnostische criteria.³⁰ Een MRI-scan van de hersenen vertoont doorgaans geen afwijkingen omdat plaques typisch in het ruggenmerg optreden. Het maken van een MRI-scan van de wervelkolom is dan ook een essentieel onderdeel van de diagnostische strategie. In tegenstelling tot de andere vormen van MS komt dit type van de aandoening even vaak voor bij mannen als bij vrouwen.²⁰



Afbeelding 1.11 – Grafische weergave van de mate van invaliditeit die in de loop van de tijd optreedt bij mensen met PPMS

Progressieve relapsing MS (PRMS)

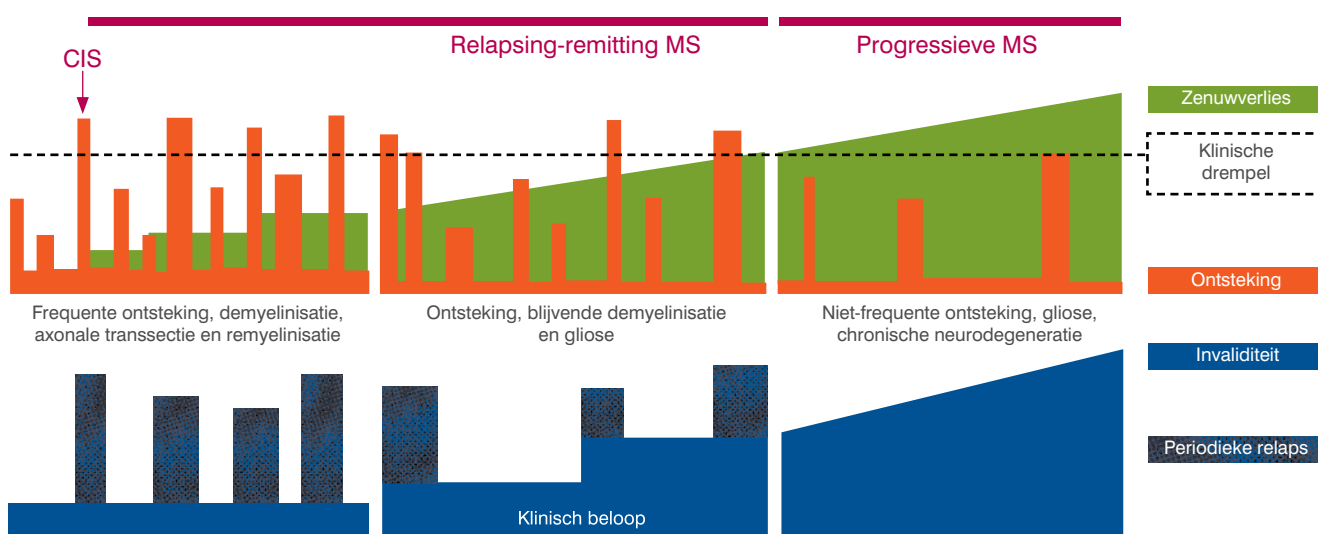
Deze variant valt gedeeltelijk samen met PPMS en SPMS en betreft circa 5% van de gevallen van MS (zie afbeelding 1.12). Net als mensen met PPMS gaat de conditie van deze patiënten gestaag achteruit vanaf de eerste manifestatie van de aandoening, maar net als SPMS-patiënten ervaren zij incidentele aanvallen bovenop het progressieve beloop. Er is sprake van aanzienlijk herstel na een exacerbatie maar de symptomen verergeren geleidelijk tussen de exacerbaties.²⁰



Afbeelding 1.12 – Grafische weergave van de mate van invaliditeit die in de loop van de tijd optreedt bij mensen met PRMS

Een typisch beloop van MS

MS presenteert zich in eerste instantie meestal als een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS). Daarna kunnen perioden van remissie en relaps optreden (RRMS), gevolgd door gestage progressie van invaliditeit (progressieve MS), met of zonder relapsen (afbeelding 1.13).



Afbeelding 1.13 – Schematische voorstelling van een typisch klinisch beloop van MS met aanduiding van relaps en progressie van invaliditeit.³¹

De symptomen van MS zijn zeer divers en hangen af van de locatie en de ernst van de laesies binnen het centrale zenuwstelsel (CZS).²⁰ De aandoening verloopt niet volgens een vast patroon en de meeste mensen met MS ondervinden meer dan één symptoom, maar niet alle symptomen komen voor bij een enkele patiënt.²⁰ In het algemeen is MS geen dodelijke aandoening, hoewel overlijden aan secundaire complicaties (bijv. pneumonie) kan optreden.³² Het sterftcijfer is slechts iets lager dan bij de algehele bevolking en de levensverwachting is met vijf tot tien jaar verlaagd.³²

Andere vormen van MS

Er bestaat ook een minder vaak voorkomende variant van MS die bekend staat als maligne MS of de Marburg-variant. Dit is een ernstige vorm van de aandoening die wordt gekenmerkt door meervoudige grote laesies verspreid door het gehele CZS, in combinatie met veel uitgebreidere demyelinisatie en axonaal verlies. Het stellen van een diagnose is zeer moeilijk vanwege de atypische vorm, maar in het algemeen is deze vorm progressief zonder aanhoudende remissie en overlijdt de patiënt binnen maanden na de eerste manifestaties van de aandoening.²⁰ Omgekeerd is ook een goedaardige vorm (benigne MS) van de aandoening beschreven, waarbij exacerbaties zelden optreden met weinig duidelijke klinische symptomen. De aandoening blijft echter actief progressief, zij het over een langere periode.²⁰

Tot slot zijn er nog mensen die een enkele episode van acute invaliditeit ondervinden, zonder enige andere symptomen. Dit staat bekend als een klinisch geïsoleerd syndroom. Ongeveer de helft krijgt een tweede episode binnen 3 tot 5 jaar, waarna de diagnose MS wordt gesteld.²⁰

Het beloop van de aandoening

Ongeveer een kwart van de mensen met MS ondervindt geen verstoring van hun dagelijkse activiteiten of mobiliteit, maar circa 15% van de patiënten raakt snel geïnvaleerd. Vroege symptomen zijn geen bruikbare indicator voor de progressie, maar frequente en langdurige exacerbaties met onvolledig herstel in een vroeg stadium van de aandoening, zijn doorgaans een slecht teken. In sommige gevallen is de prognose beter wanneer visuele en sensorische symptomen overheersen in plaats van stoornissen in gang, evenwicht of coördinatie. Omgekeerd kan het in een vroeg stadium optreden van blaas- of darmproblemen een ongunstig teken zijn. De sterkste voorspeller voor de progressie is echter jongere leeftijd bij de eerste manifestaties van de aandoening. MS wordt ook vaak geclassificeerd volgens het stadium van het ziektebeloop (bijv. vroege MS) en de leeftijd bij de eerste verschijnselen van de ziekte (zie tabel 1.2). MS komt niet vaak voor bij kinderen en adolescenten en het ziektebeloop bij hen is trager dan bij volwassenen.

Vroege MS	Vroege MS wordt gekenmerkt door het optreden van één klinische relapse plus paraklinische criteria die gezamenlijk leiden tot de diagnose van MS. Het is belangrijk op te merken dat in dit stadium van de aandoening zich nog geen tweede relapse heeft voorgedaan. De term 'vroeg' is niet gerelateerd aan de leeftijd van de persoon bij de eerste manifestatie
Late-onset (LOMS)	Late-onset MS wordt gedefinieerd als de eerste presentatie van klinische symptomen bij patiënten ouder dan 50 jaar en met een prevalentie die varieert van 4% tot 9,6%. ³⁴ Het ziektebeloop is vaak primair progressief en LOMS gaat gepaard met een sterkere en snellere progressie naar onomkeerbare invaliditeit dan wanneer MS ontstaat bij jongere volwassenen ³³
MS bij kinderen	MS komt niet vaak voor bij kinderen en adolescenten – ongeveer 2 tot 5% van de mensen met MS ondervinden hun eerste symptomen voor hun 16 ^e levensjaar. Meer dan 90% van de populatie kinderen met MS heeft RRMS. Het ziektebeloop is in de regel trager dan bij volwassenen maar significante invaliditeit kan ook in de vroege volwassenheid nog optreden

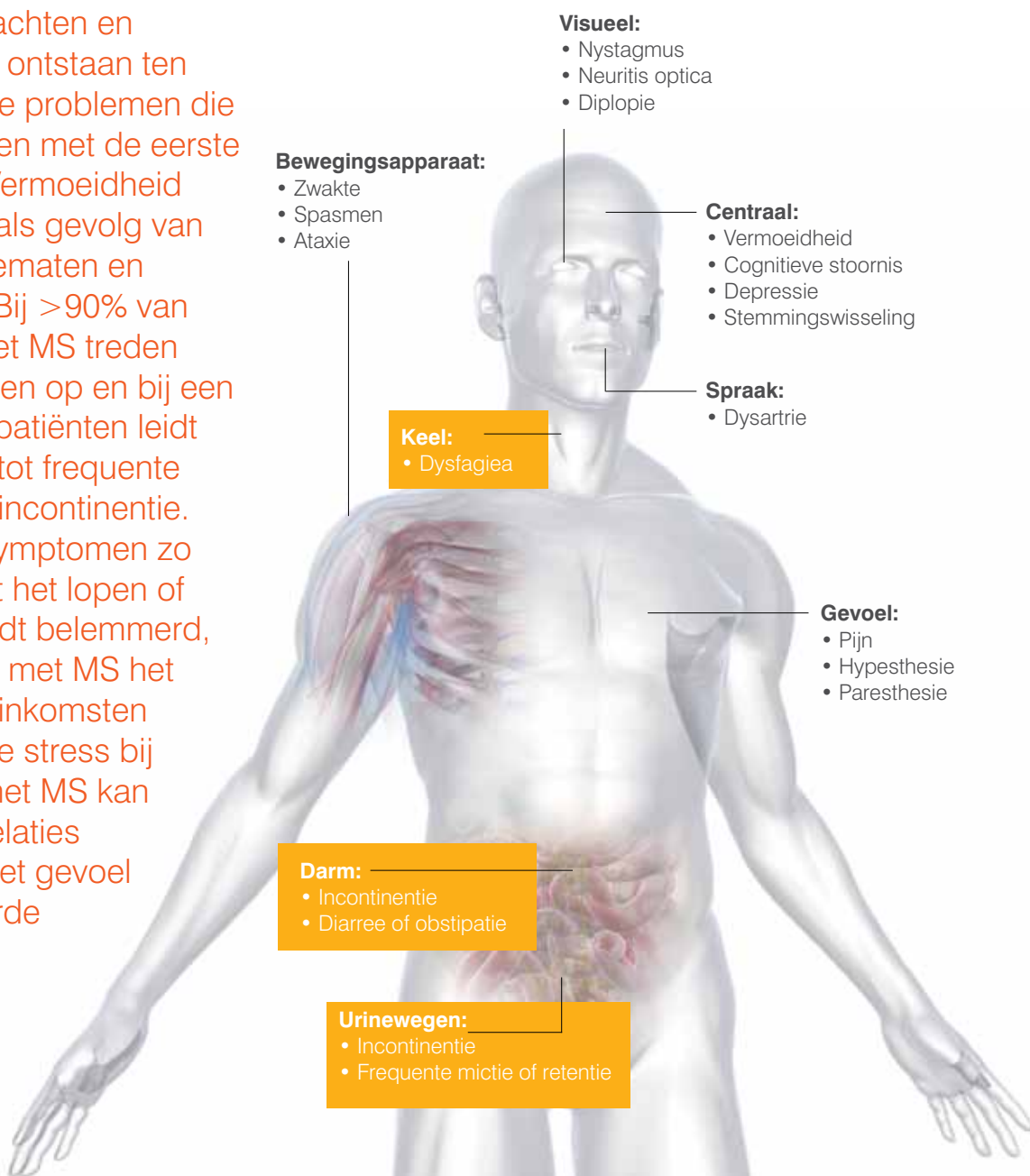
Tabel 1.2. Verdere classificatie van MS

Klachten en verschijnselen van MS

Tot de eerste symptomen van MS behoren in de regel visusstoornissen en tintelingen in de extremiteiten. Naarmate de aandoening voortschrijdt, kunnen zwakte, gedeeltelijk bewegingsverlies, spastische activiteit en cognitieve stoornissen optreden.

De eerste klachten en symptomen zijn het directe resultaat van de neurologische schade ten gevolge van demyelinisatie. Er is vrijwel geen enkele neurologische klacht die niet op enig moment is toegeschreven aan MS. Daarnaast kunnen symptomen per dag of zelfs per uur verschillen, zowel qua aanwezigheid als qua ernst. Het is belangrijk dat verpleegkundigen zich bewust zijn van de symptomen die daadwerkelijk zijn gerelateerd aan MS en van de effecten van verergerende factoren zoals vermoeidheid, warmte, spanning en infectie.

Secundaire klachten en verschijnselen ontstaan ten gevolge van de problemen die verband houden met de eerste symptomen. Vermoeidheid kan optreden als gevolg van verzwakte ledematen en krachtverlies. Bij >90% van de mensen met MS treden darmstoornissen op en bij een derde van de patiënten leidt deze stoornis tot frequente episoden van incontinentie. Wanneer de symptomen zo ernstig zijn dat het lopen of autorijden wordt belemmerd, lopen mensen met MS het risico om hun inkomsten te verliezen. De stress bij het omgaan met MS kan persoonlijke relaties verstoren en het gevoel van eigenwaarde aantasten.^{35,36}



Afbeelding 1.14 – Klachten en verschijnselen van MS

Initiële klachten en verschijnselen	Manifestatie
Zwakte van de ledematen	Krachtverlies
Spasticiteit	Beweginggeïnduceerde, pijnlijke spierspasmen
Seksuele functiestoornis	Verminderd libido, impotentie bij mannen, verminderde vaginale lubricatie
Sensorische stoornis	Paresthesie (tintelend en prikkelend gevoel), hypesthesie (verminderde gevoeligheid, gevoelloosheid), pijn (op willekeurige plaatsen in het lichaam en kan van plaats veranderen)
Cognitieve stoornis	Concentratie en aandachtsproblemen, moeite met opnemen van informatie en oplossen van problemen
Stemmingsstoornis	Depressie, emotionele gevoeligheid, in zeldzamere gevallen euforie
Visusstoornis	Verminderde gezichtsscherpte, dubbelzien, verminderde kleurwaarneming; kan zich verder ontwikkelen tot ernstig zichtverlies
Blaasstoornis	Frequentie van mictie en sterke aandrang tot mictie, incontinentie ongecontroleerd legen van de blaas, retentie, moeilijk kunnen beginnen te plassen
Darmstoornis	Obstipatie, fecale incontinentie

In de verdieping van de leerstof en MS Mentor module 3 zal dieper op deze klachten en verschijnselen worden ingegaan.



Verdieping van de leerstof

In dit hoofdstuk komt het volgende aan bod...

- Structuur en functie van de hersenen
- Elektrische geleiding van zenuwpraktiken
- Het immuunsysteem
- Epidemiologie: genen en omgeving
- Eén ziekte?
- De meestvoorkomende symptomen
- Zeldzame klachten en symptomen van MS

Structuur en functie van de hersenen

De hersenen worden gewoonlijk besproken uit het oogpunt van de vier belangrijkste gebieden: de

cerebrale hemisferen

diencephalon

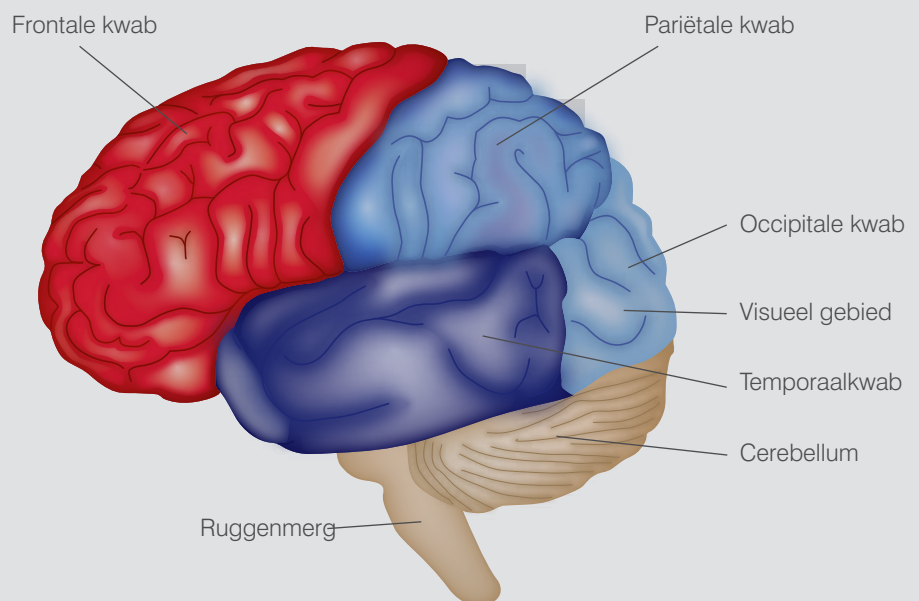
hersenstam

cerebellum

Cerebrale hemisferen

Deze gebieden worden zo genoemd omdat ze elk een helft vormen van de 'sfeer' van de hersenen. Het oppervlak van de cerebrale hemisferen heeft de vorm van verhoogde richels of gyri (enkelvoud: gyrus), gescheiden door ondiepe groeven, genaamd sulci (enkelvoud: sulcus).

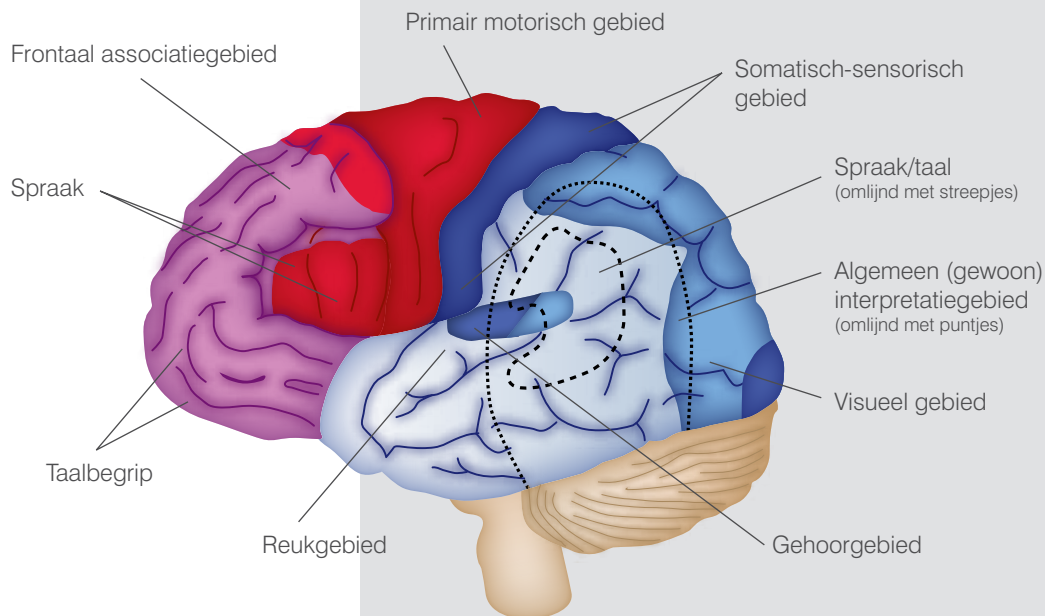
Diepere groeven of spleten (fissura) scheiden grotere gebieden van de hersenen of kwabben (zie afbeelding 1.15) en worden gevormd tijdens de groei en ontwikkeling van de hersenen. De cerebrale hemisferen worden gescheiden door de enkele, diepe lengtespleet. Fissura, gyri en sulci zijn de belangrijkste oriëntatiepunten in de hersenen.⁷



Afbeelding 1.15 – Schematische weergave van het menselijk brein

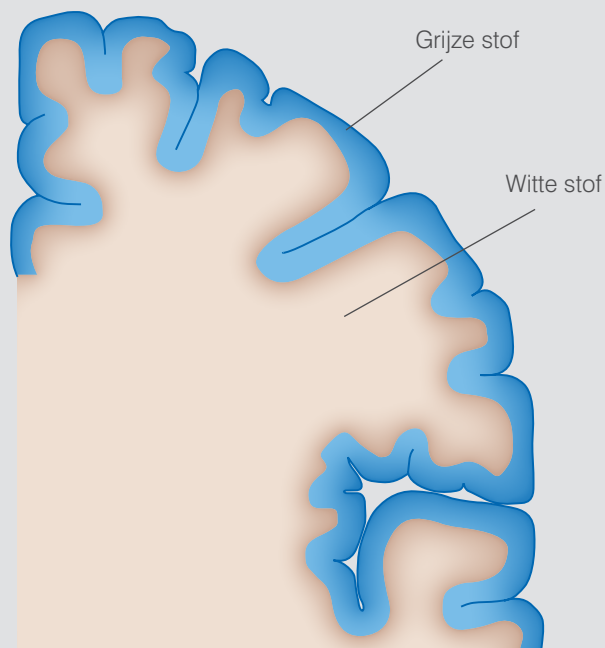
De hogere functies van de hersenen zijn gelegen in de cerebrale hemisferen. Hogere functies omvatten spraak, geheugen, logica, emoties, bewustzijn, interpretatie en verwerking van sensaties, en willekeurige bewegingen. Een groot aantal van de functionele gebieden van de hersenen zijn geïdentificeerd, zie afbeelding 1.5.⁷

Verdieping van de leerstof



Afbeelding 1.16 – Schematische voorstelling van de functionele gebieden van de linker cerebrale hemisfeer

De cellichamen van neuronen die zijn betrokken bij de hogere functies van de cerebrale hemisferen, bevinden zich uitsluitend in de sterk gerimpelde buitenlaag van grijze stof – de cerebrale cortex (afbeelding 1.17). De lagen witte stof bevatten bundels zenuwvezels die elektrische prikkels naar de cortex geleiden.⁷



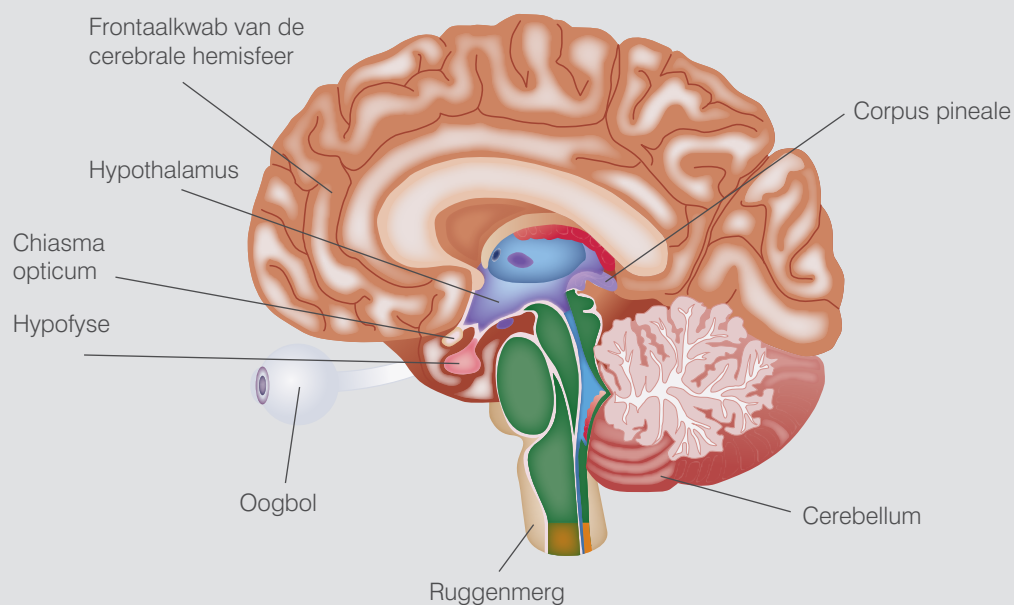
Afbeelding 1.17 – De cerebrale cortex

Het diencephalon

Het diencephalon bevindt zich bovenop de hersenstam en wordt omgeven door de cerebrale hemisferen. Deze bestaat uit de thalamus, een schakelstation voor sensorische prikkels naar de sensorische cortex, de hypothalamus, die lichaamstemperatuur, vochtbalans en stofwisseling reguleert, en de epithalamus, met daarin het corpus pineale en de plexus choroideus, een reeks kluwen van capillairen waar de hersen- en ruggenmergvloeistof (liquor cerebrospinalis) wordt aangemaakt.⁷

De hersenstam

Deze structuur met een lengte van ongeveer 7,5 cm biedt een route voor opstijgende en afdalende zenuwen (in het CZS 'banen' genoemd) en bevat een groot aantal kleine banen van grijze stof (afbeelding 1.18). De hersenstam bestaat uit het mesencephalon (of de middenhersenen), de pons en de medulla oblongata. De hersenzenuwen hebben hier diverse controlerende functies, o.a. ademhaling, bloeddruk, slikken en braken.⁷



Afbeelding 1.18 – De hersenstam, het cerebrum en het cerebellum

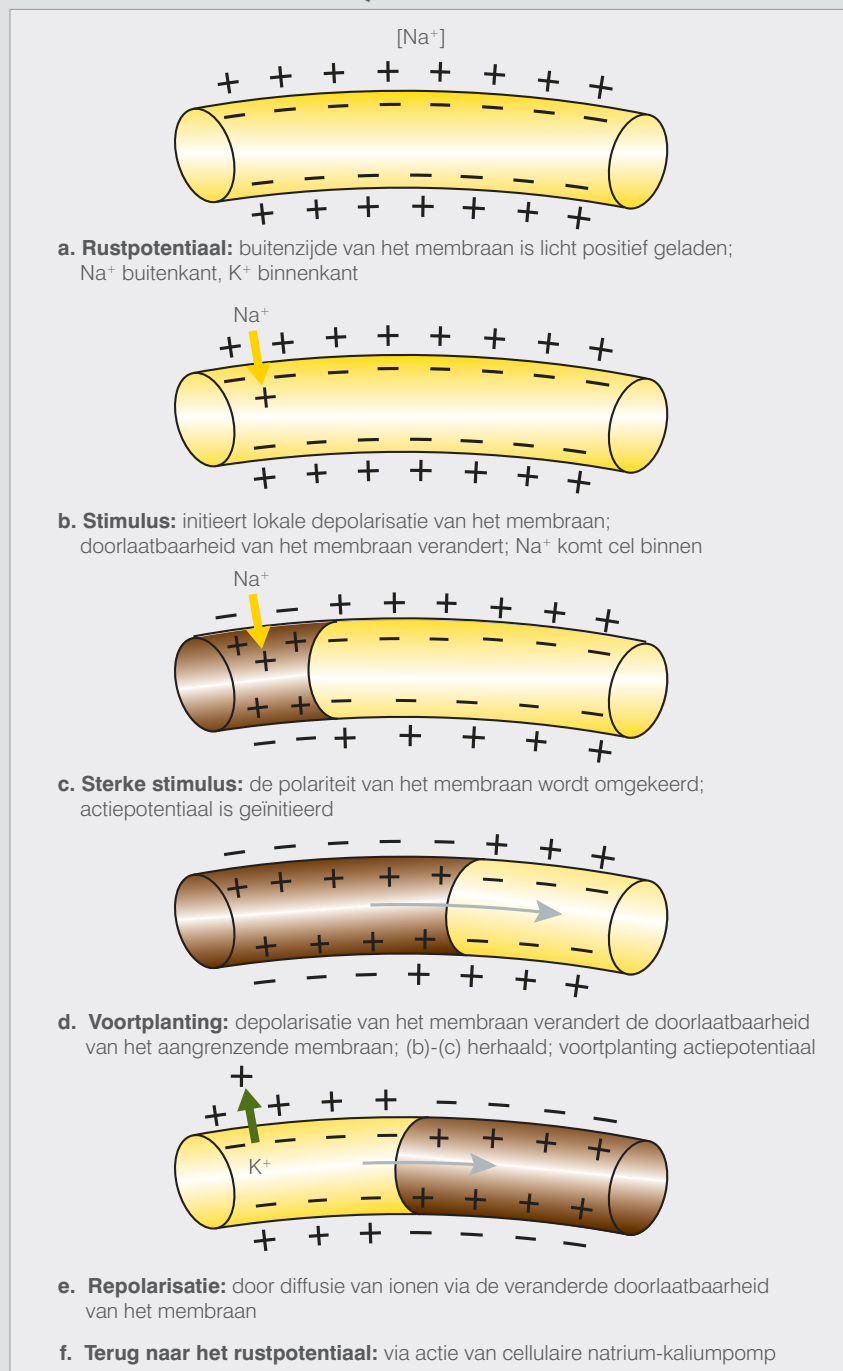
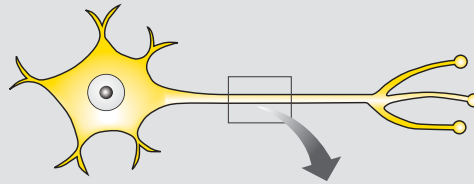
Het cerebellum

Dit is een grote, bloemkoolachtige structuur die ook bestaat uit twee hemisferen en een gerimpeld oppervlak, evenals grijze stof en een inwendig gebied van witte stof. Het coördineert de activiteit van de skeletspieren en controleert het evenwicht.⁷

Verdieping van de leerstof

Elektrische geleiding van zenuwprikkels

Informatie wordt met behulp van elektrische signalen door een neuron geleid. Deze signalen omvatten een reeks gebeurtenissen (hoofdzakelijk de beweging van ionen, met name natrium (Na^+) en kalium (K^+)) die ervoor zorgen dat de elektrische lading binnen de cel verandert van negatieve rusttoestand naar positieve gedepolariseerde toestand en weer terug naar negatieve rusttoestand. De hieruit voortkomende golven van elektrische activiteit noemt men actiepotentialen.⁷

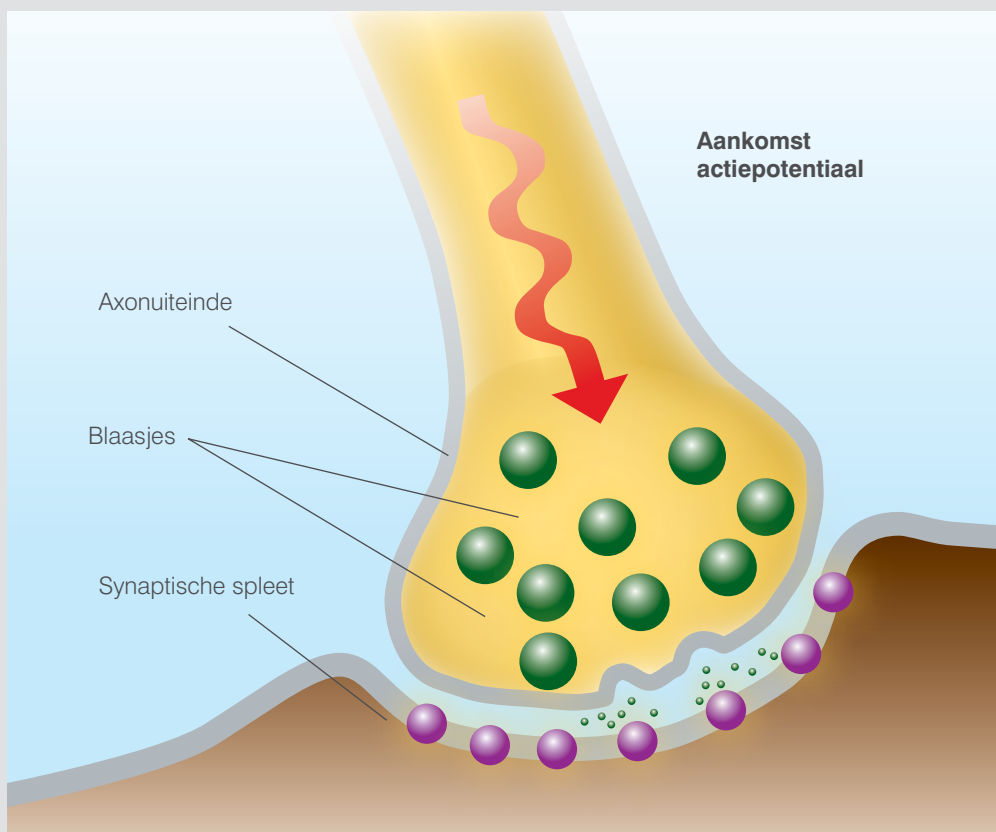


Afbeelding 1.19 – De zenuwprikkel

Op de plaats waar de myelineschede aanwezig is, zorgt deze voor een aanzienlijke vermindering van de ionenstroom (Na^+ en K^+) door het neuronale celmembraan en voorkomt het verdwijnen van het elektrische signaal over de lengte van het axon. Aangezien de ionenstroom uitsluitend plaatsvindt bij openingen in de myelinebekleding (knopen van Ranvier), springt het elektrische signaal in feite van knoop naar knoop langs het axon (in plaats van een vloeiend, langzamer verloop). De stroom van het signaal versnelt de elektrische transmissie op deze wijze aanzienlijk (ongeveer 100 keer zo snel) en is van groot belang voor het handhaven van normale lichaamsfuncties zoals evenwicht, waarvoor zeer snelle feedback is vereist tussen zenuw, spier en omgeving.⁹

Chemische transmissie tussen neuronen

De aankomst van de zenuwprikkel bij het axonuiteinde stimuleert de afgifte van neurotransmitters in de synaptische spleet. De neurotransmitters verspreiden zich vervolgens door de synaptische spleet, hechten zich aan de receptor en stimuleren de dendrieten van het tweede neuron.⁷

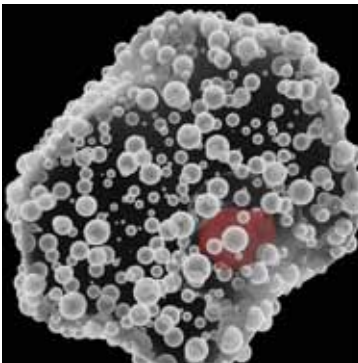


Afbeelding 1.20 – De synaps

Blaasjes die neurotransmitter bevatten, versmelten met het membraan van het zendende neuron, waardoor neurotransmitter in de synaptische spleet wordt afgegeven. Neurotransmittermoleculen hechten zich aan de receptoren van het neuronmembraan, waardoor ionenkanalen opengaan en toegankelijk worden. Neurotransmittermoleculen zijn de 'stimulus' waarnaar wordt verwezen in afbeelding 1.19

Verdieping van de leerstof

Het immuunsysteem



Het immuunsysteem is een uiterst gespecialiseerd systeem en omvat veel verschillende celtypes en diverse andere mechanismen. Het is ontwikkeld als instrument om het lichaam te beschermen tegen specifieke bedreigingen, waaronder micro-organismen, bepaalde moleculen zoals toxinen en interne bedreigingen zoals maligniteiten. Het immuunsysteem is antigeenspecifiek – het herkent eiwitten of glycoproteïnen op het membraan van een binnendringende cel, het is systemisch – het circuleert en blijft niet beperkt tot de initiële plaats van binnendringing en het beschikt over een geheugen – zodra het lichaam een antigeen heeft ‘gezien’, behoudt het systeem het vermogen om een immuunreactie tegen dat antigeen op te roepen, mocht dit weer in het lichaam verschijnen.^{1, 7}

Aangeboren en verworven immuniteit

Het immuunsysteem bestaat uit twee takken: het aangeboren immuunsysteem en het verworven immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem wordt beschouwd als het meer primitieve mechanisme van het lichaam dat optreedt tegen lichaamsvreemd materiaal en infectieuze organismen. De twee systemen verschillen behoorlijk in activiteit, maar werken toch samen om het lichaam te beschermen tegen de voortdurende aanval van gevaarlijke organismen en stoffen die per ongeluk in het lichaam terechtkomen of hierin binnendringen.^{1, 7}

Aangeboren immuniteit

Het aangeboren immuunsysteem is een genetisch bepaald, niet-specifiek afweermechanisme dat een directe barrière opwerpt tegen infectie. Het heeft geen specificiteit en geheugen en biedt geen langdurige of beschermende immuniteit. Het speelt wel een cruciale rol bij het activeren van het verworven immuunsysteem via het proces van antigeenpresentatie.

De cellulaire mediators van het aangeboren immuunsysteem zijn fagocyten (monocyten, macrofagen, dendritische cellen en granulocyten) en naturalkillercellen (NK-cellen); de oplosbare componenten zijn o.a. complementeiwitten en cytokinen. Cytokinen zijn chemische signaalstoffen die onder specifieke omstandigheden worden afgegeven door immuuncellen. Ze zijn betrokken bij het versterken van celgroei, het bevorderen van celactivatie, celmigratie en het vernietigen van doelcellen. Ook spelen ze een belangrijke rol bij de ontstekingsreactie gerelateerd aan auto-immuunziekte.^{1, 7}

Verworven immuniteit

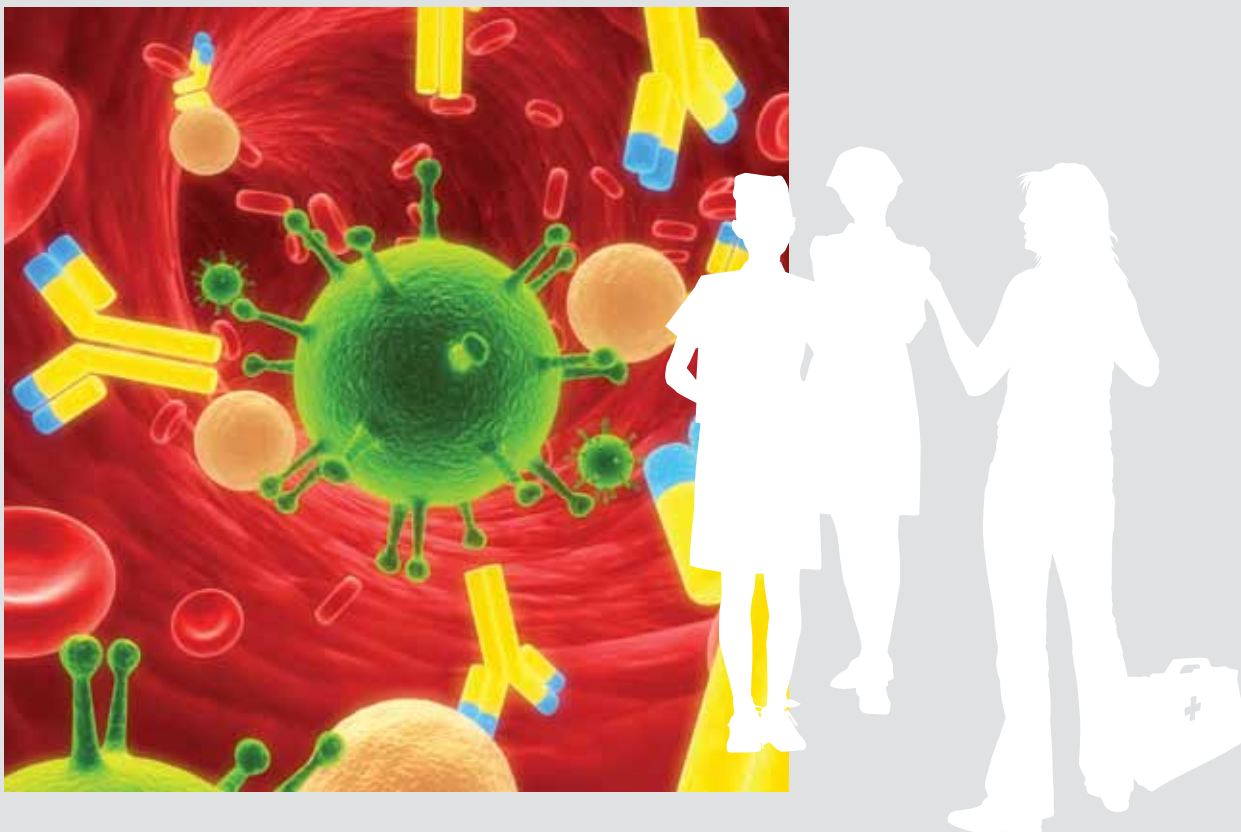
Er zijn twee soorten specifieke immuunrespons in samenhang met de verworven immuniteit: de humorale immuunrespons en de cellulaire immuunrespons. T-cellen zijn de effectieve mediators van de cellulaire respons; antistoffen, die worden afgegeven door B-cellen, zijn de effectoren van de humorale respons.^{1, 7}

Humorale immuniteit

Het immuunsysteem functioneert hoofdzakelijk door het produceren van antistoffen tegen antigenen. Antistoffen zijn moleculen die voornamelijk worden geproduceerd door een type cel met de naam B-lymfocyten; deze circuleren in het bloed en de lymfe. Ze binden zich aan antigenen aanwezig op binnendringende bacteriën, virussen of andere organismen en ze inactiveren of markeren deze voor vernietiging door cellen van het immuunsysteem.^{1, 7}

Cellulaire of celgemedieerde immuniteit

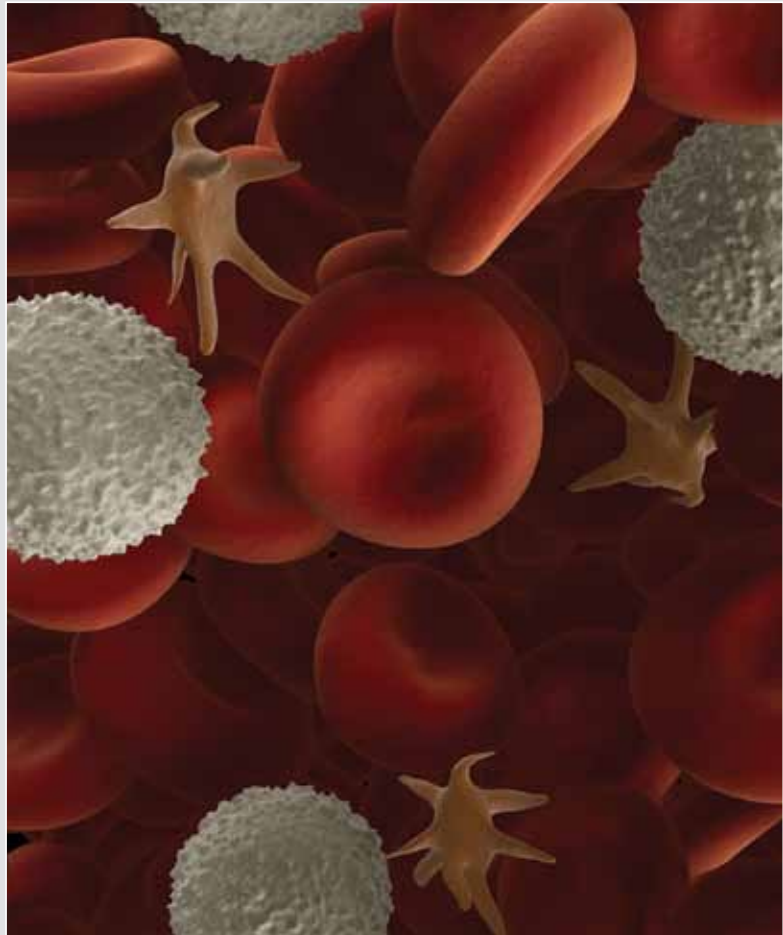
Hierbij zijn de cellen zelf betrokken bij de immuunactiviteit. Voornamelijk lymfocyten spelen hierbij een rol; een aantal van hen handelt direct door vreemde cellen te vernietigen, of indirect door chemische mediators af te geven die de ontstekingsrespons versterken of andere cellen activeren om binnendringers te vernietigen.^{1, 7}



Verdieping van de leerstof

Overzicht van de cellen van het immuunsysteem

Het immuunsysteem is binnen het gehele lichaam actief, maar alle immuuncellen stammen oorspronkelijk af van cellen in het beenmerg. Nadat ze zich hebben vermeerderd als niet-gespecialiseerde stamcellen, beginnen ze zich te specialiseren in lymfoïde en myeloïde celtypen. Lymfoïde cellen (T- en B-lymfocyten) zijn zeer specifiek in hun activiteit en reageren tenslotte in de vorm van de verworven immuunrespons. Myeloïde cellen daarentegen reageren snel en niet-specifiek op infectie en vormen de aangeboren immuunrespons.^{1, 7}



Myeloïde cellen

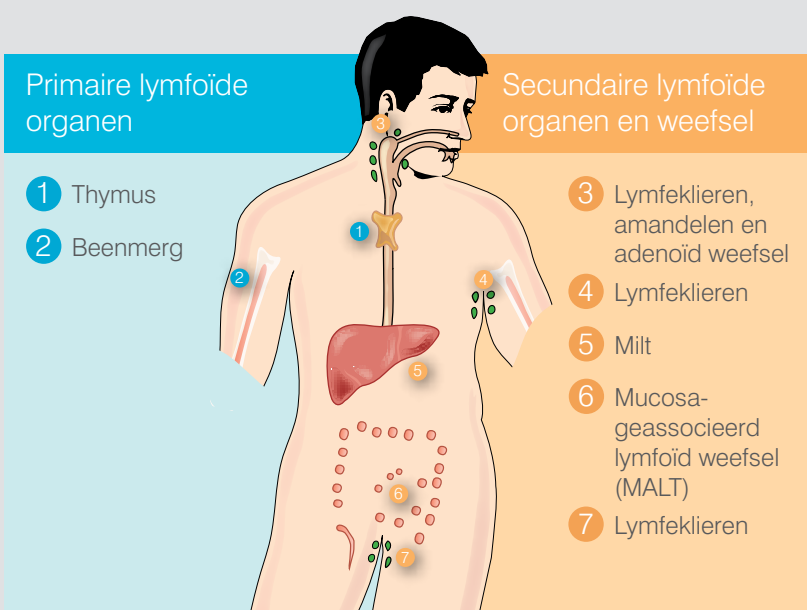
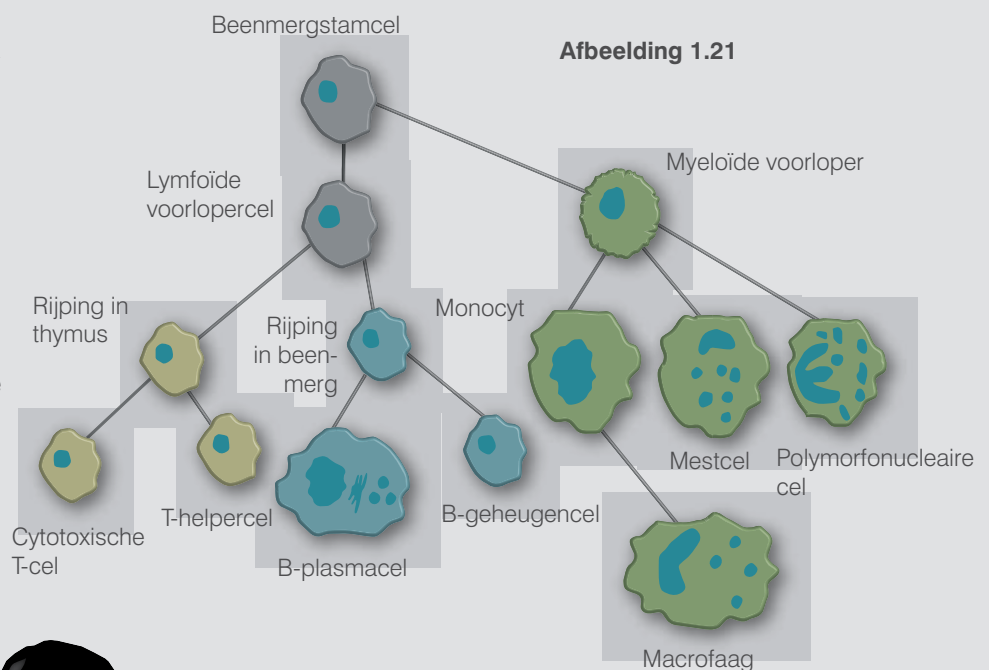
Typen myeloïde cellen die zich differentiëren (rijpen) uit de myeloïde voorlopercellen zijn monocyten, macrofagen, granulocyten (granulocyten omvatten neutrofielen, eosinofielen en basofielen of mestcellen) en dendritische cellen. Macrofagen ontwikkelen zich vanuit monocyten. Deze functioneren allemaal niet-specifiek en zijn in staat tot fagocytose – het proces waarbij lichaamsvreemde stoffen of geïnfecteerde cellen worden opgeslokt en intern afgebroken. Zij spelen ook een rol in het terugsturen van signalen naar T-cellen, waardoor ze helpen bij het reguleren van de activiteit van lymfocyten.^{1, 7}

Lymfoïde cellen

Lymfoïde cellen differentiëren tot B- of T-cellen afhankelijk van het feit of ze vanuit het beenmerg migreren; lymfoïde cellen worden B-cellen als ze in het beenmerg blijven en T-cellen als ze naar de thymus migreren. Beide hebben een uniek type receptor op hun oppervlak en herkennen zodoende slechts een specifiek type antigeen, bijv. een antigene determinant van het hepatitis-A-virus, of de pneumokokkenbacterie, etc.

Lymfocyten met receptoren die lichaamseigen stoffen herkennen, worden gewoonlijk snel en effectief vernietigd zodra ze tevoorschijn komen; in het geval van auto-immuunziekte functioneert dit proces niet.^{1, 7}

De typen cellen die zich differentiëren vanuit beenmergstamcellen zijn weergegeven in nevenstaande schematische voorstelling.



B-cellen migreren naar de milt, de lymfeklieren en het mucosageassocieerde lymfoïde weefsel (MALT), ook wel de secundaire lymfoïde organen genoemd. T-cellen rijpen in de thymus en concentreren zich vervolgens ook in de secundaire lymfoïde organen.

Afbeelding 1.22 – De primaire en secundaire lymfoïde organen

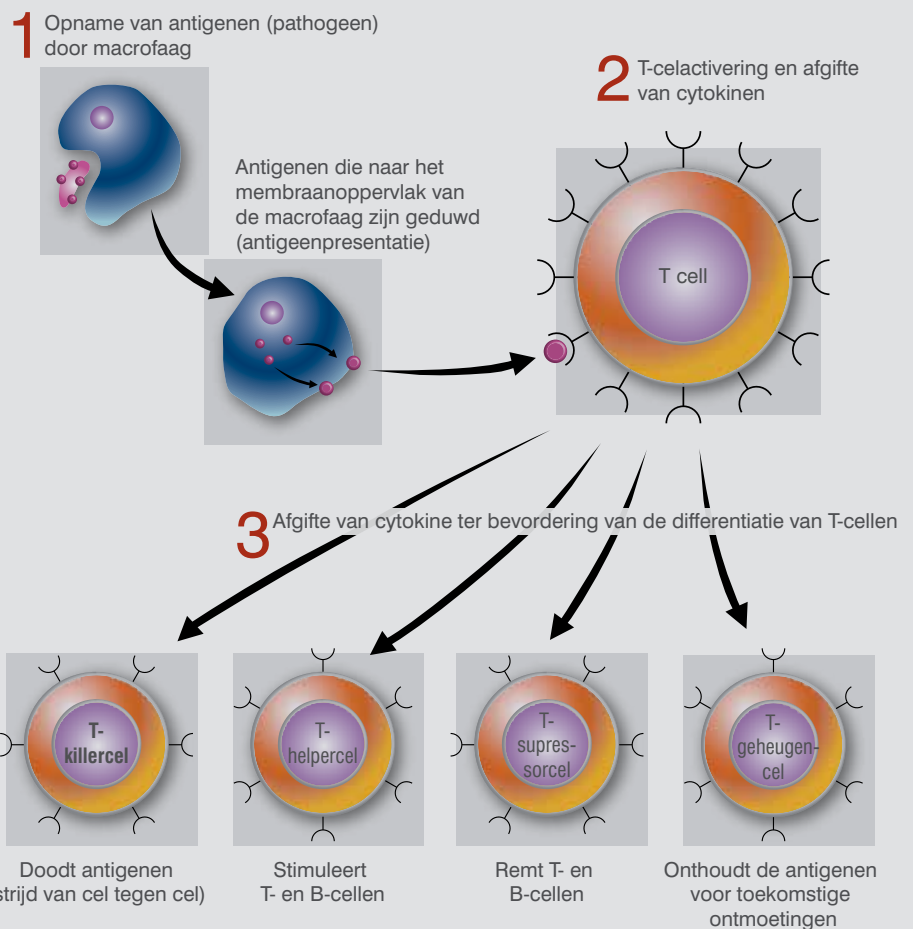
Verdieping van de leerstof

T-cellen

De T-cellen worden gestimuleerd door macrofagen die binnendringende cellen of virussen hebben opgeslokt, deels hebben verteerd en vervolgens verschillende delen van de binnendringer hebben gepresenteerd op hun celoppervlak in combinatie met een eigen celmarker van het *major histocompatibility complex* (MHC). Dit zijn markers van MHC-klasse I en deze antigeenpresentatie stimuleert cytotoxische T-cellen om te reageren door toxische stoffen af te geven en de geïnfecteerde cel te doden. Dit stimuleert T-cellen ook om te differentiëren tot helper-, suppressor-, geheugen- en cytotoxische cellen. Elke T-cel draagt in zijn membraan een individuele receptor die slechts één antigeen herkent.^{1, 7}

Cytotoxische T-cellen stimuleren T-helpercellen, die reageren door het afgeven van chemische signalen (cytokinen), die de macrofaag activeren om meer van het binnendringende organisme op te sporen en te vernietigen. Cytokinen stimuleren ook B-cellen. T-helpercellen hebben een regulerende functie – en zonder hen is er geen immuunrespons; dit zijn de cellen die worden vernietigd door retrovirussen bij een aidsinfectie.

T-suppressorcellen hebben ook een regulerende functie, maar met een negatieve werking – zij zijn verantwoordelijk voor het afbouwen van de immuunrespons zodra een infectie is onderdrukt. Ze kunnen ook een rol spelen bij het onderdrukken van auto-immuniteit.

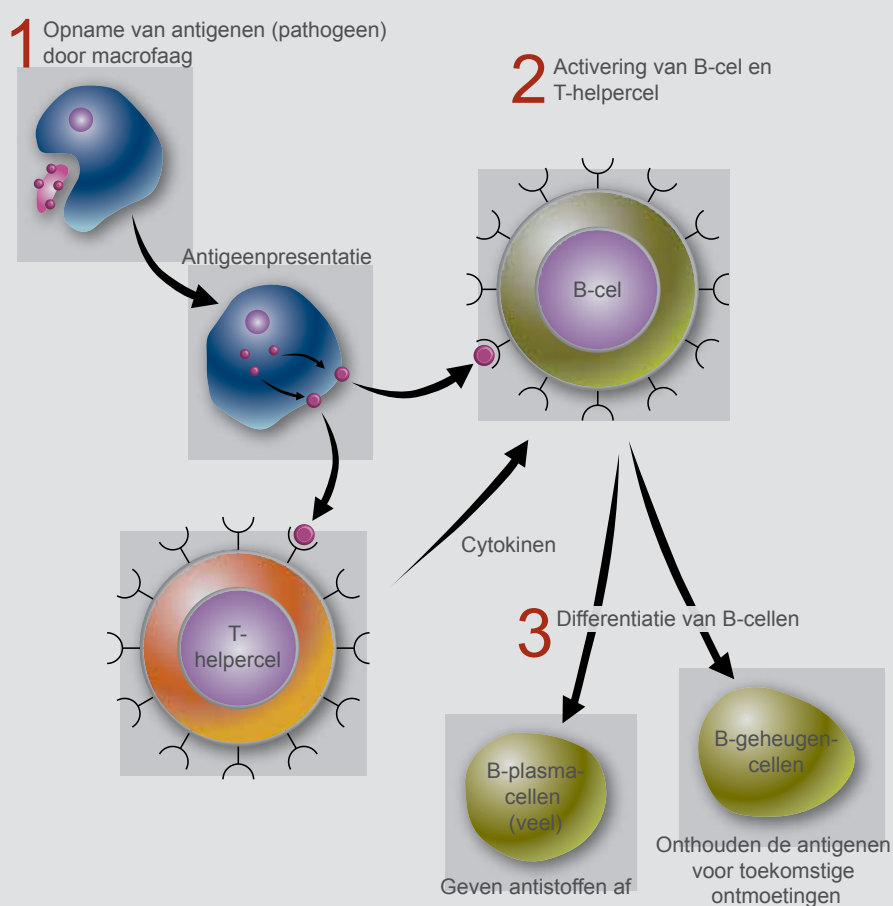


Afbeelding 1.23 – De cellulaire immuunrespons

B-cellen

B-cellen zijn verantwoordelijk voor de productie en afgifte van antistoffen. Ze kunnen differentiëren tot B-plasmacellen en B-geheugencellen. B-plasmacellen produceren antistoffen in reactie op een antigeenprovocatie, terwijl B-geheugencellen de antistof of receptor voor een specifiek antigeen dragen die ze hebben geproduceerd na de eerste blootstelling aan dat antigeen.

Wanneer ze worden gestimuleerd door een tweede blootstelling aan het antigeen, komen ze tot een snellere en effectievere immuunrespons dan een B-cel die niet eerder is blootgesteld.⁸



Afbeelding 1.24 – De humorale immuunrespons

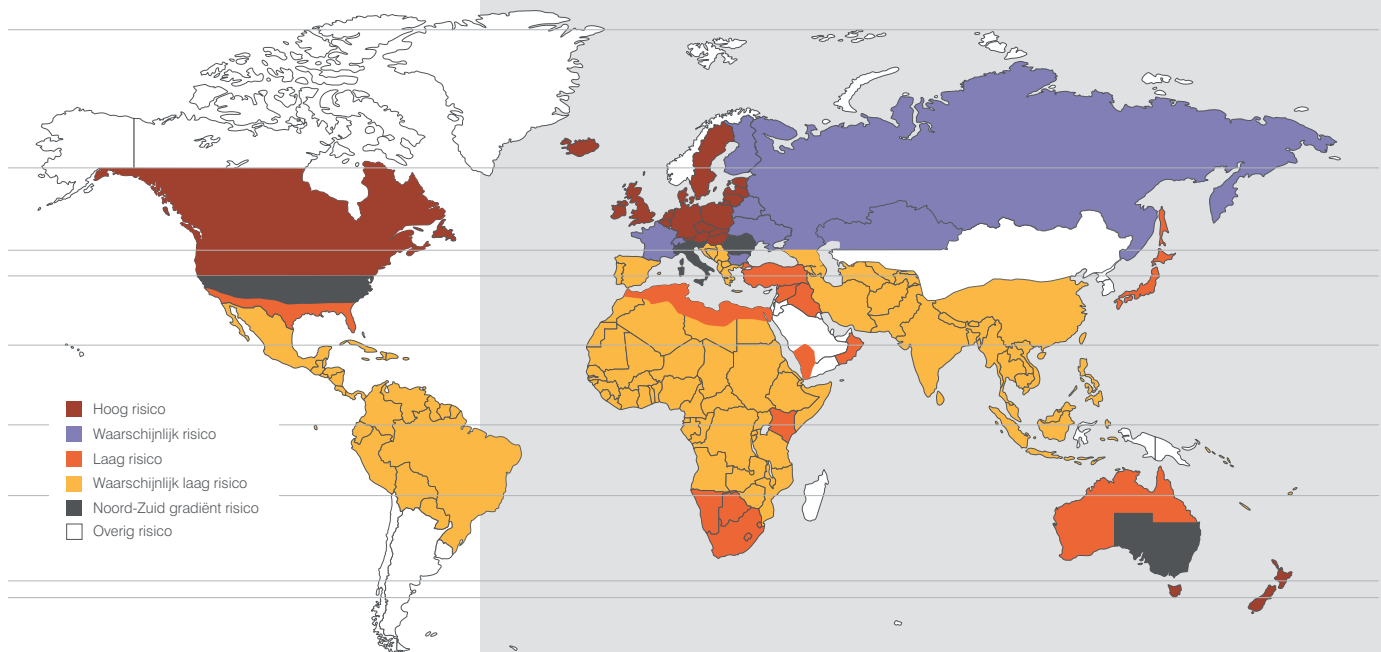
Beide situaties demonstreren de samenwerking en interactie tussen het aangeboren en verworven immuunsysteem.

Verdieping van de leerstof

Epidemiologie: genen en omgeving

MS lijkt te worden veroorzaakt door een aantal vatbaarheidsgenen²³ en diverse van deze risicogenen, waaronder CD58 en CLEC16A, worden gedeeld met andere auto-immuunziekten.

Leeftijd, ras en geslacht spelen ook een rol in de etiologie van MS. MS begint meestal op een leeftijd tussen 20 en 40 jaar. Blanken hebben een twee keer zo grote kans om aan MS te overlijden als niet-blanken.³⁷ Hoewel MS in de Verenigde Staten vaker voorkomt bij blanke Amerikanen dan bij Afro-Amerikanen, kan het ziektebeloop bij deze laatste groep agressiever zijn en tot grotere invaliditeit leiden,^{38,39} die gekenmerkt wordt door een hogere incidentie van stoornissen in het cerebellum.⁴⁰ Evenzo is het beloop van MS agressiever bij Noord-Afrikanen dan bij Europeanen.⁴¹ Sommige etnische groepen vertonen een onevenredig lage frequentie van MS, zoals Maltezen, Innuit, Lappen, Siberiërs, zigeuners en mensen uit Centraal Azië.⁴² Tot slot is gesuggereerd dat de invloeden van vrouwelijke geslachtshormonen op het immuunsysteem een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van MS. Vier keer zoveel vrouwen als mannen ontwikkelen MS, hoewel de aandoening doorgaans goedaardiger verloopt.⁴⁰



Afbeelding 1.25 – De geografie van multiple sclerose²³



Een andere factor die vermoedelijk een rol speelt bij MS, zijn de waarden van vitamine D in het lichaam, afkomstig uit voeding of gevormd onder invloed van zonlicht.¹⁵ Geografische gradiënten zijn herhaaldelijk waargenomen bij MS, met toenemende prevalentie op hogere geografische breedte – d.w.z. op toenemende afstand van de evenaar. De hoogste bekende prevalentie voor MS (250 per 100.000) komt voor op de Orkney-eilanden, ten noorden van Schotland, en overeenkomstig hoge percentages worden gevonden in geheel Noord-Europa, het noorden van de Verenigde Staten en in Canada. De prevalentie is daarentegen laag in Japan (6 per 100.000), andere delen van Azië, Equatoriaal Afrika en het Midden-Oosten.²⁰ Men krijgt steeds meer inzicht in het effect van vitamine D op het immuunsysteem en in het CZS, evenals in de onderliggende effecten van vitamine D op MS.⁴⁴ Experimentele studies hebben aangetoond dat de biologisch actieve metaboliet van vitamine D in staat is om de samenstelling van T-cellen te verschuiven naar een meer anti-inflammatoire en regulerende toestand.⁴³ De geografische verdeling van MS kan derhalve worden verklaard door de hypothese met betrekking tot vitamine D. De hypothese met betrekking tot hygiëne – het idee dat onze moderne, uiterst schone leefomstandigheden leiden tot hyperreactiviteit van het immuunsysteem – kan echter ook een rol spelen aangezien de geografische verdeling ook samenvalt met de locatie van ‘eerste-wereldlanden’.¹³

De rol van stress bij MS

Het idee dat psychische spanning verergering kan veroorzaken, dateert van meer dan 100 jaar geleden. Uit recente gegevensanalyse is een consistent verband gebleken tussen stressvolle gebeurtenissen in het leven en daaropvolgende verergering van multiple sclerose.^{11,45,46} Een recente studie heeft bevestigd dat de stress van het wonen in een oorlogsgebied een significante invloed heeft op een exacerbatie bij MS.¹⁴

Roken en MS

Uit epidemiologische studies is gebleken dat roken van invloed is op MS, met een geschat verhoogd risico op MS van 40 tot 80%.⁴⁷ Kinderen die worden blootgesteld aan sigarettenrook (d.w.z. passief roken), hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van MS – hoe langer de blootstelling, des te hoger het risico.⁴⁸ Een recente studie ondersteunt de hypothese dat het roken van sigaretten ook een risicofactor kan zijn voor de overgang van een relapsing-remitting klinisch beloop naar een secundair progressief beloop.⁴⁸ In een andere recente studie werd het verband tussen het roken van sigaretten en de progressie van MS echter niet aangetoond.⁴⁶

Verdieping van de leerstof

Eén ziekte?

Het klinische beloop van MS verschilt aanzienlijk tussen verschillende individuen. Dit kan problemen opleveren bij het stellen van een nauwkeurige diagnose voor een MS-patiënt aangezien mensen zelden perfect in categorieën passen; dit heeft ook gevolgen voor de MS-patiënt zelf. Zelfs als bijvoorbeeld iemand is gediagnosticeerd met een bepaald type MS, bestaat er geen garantie dat de ziekte bij die persoon hetzelfde zal verlopen als bij een andere patiënt met hetzelfde type MS. Er kunnen grote verschillen zijn in invaliditeit en functionele problemen tussen individuen.²⁰ Er is zelfs enige discussie over het feit of MS een enkelvoudige aandoening is met verschillende vormen, of dat de categorieën verschillende soorten aandoeningen vertegenwoordigen.⁵⁰ Een kenmerkend ziektebeloop vertoont echter twee belangrijke klinische kenmerken, namelijk periodiek terugkerende exacerbaties (acute of subacute relapse van symptomen) en progressie van invaliditeit (wat zich manifesteert in toenemend functieverlies).⁵¹



De meest voorkomende symptomen

Bij een aanzienlijk aantal patiënten dat later typische MS ontwikkelt, bestaan de eerste klinische symptomen uit een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS) waarbij een neurologische episode ten minste 24 uur duurt en wordt veroorzaakt door ontsteking/demyelinisatie op een of meer plaatsen in het CZS. De episode kan monofocaal of multifocaal zijn – d.w.z. er kan sprake zijn van een enkel symptoom of meerdere symptomen. Op een hersenscan kunnen meerdere hersenlaesies worden waargenomen, maar in dit stadium kan een diagnose van MS niet worden bevestigd.²⁹



Visusstoornissen

Visusstoornissen zijn het meest voorkomende symptoom en worden doorgaans veroorzaakt door de plaquevorming langs de oogzenuw. Er kan sprake zijn van verlies van gezichtsscherpte, dubbelzien of tunnelvisie (monoculair of binoculair, afhankelijk van welke zenuwen zijn aangetast) en fotofobie. Optische neuritis leidt tot verminderd zicht met acute pijn bij het bewegen van het oog; ten gevolge hiervan ontstaat een wazig, onvolledig of verspringend beeld. Het treedt meestal op in slechts een oog. Het kan gepaard gaan met nystagmus (snelle oogbewegingen). Dit is gewoonlijk horizontaal maar kan ook rotatoir zijn, omhoog en omlaag bewegend. Vooral kleurenblindheid is een typische indicatie voor MS. Dit ontstaat als de oogzenuw ontstoken raakt in het gebied rond de centrale retina, het gebied dat verantwoordelijk is voor het zien van kleuren.²⁰

Verdieping van de leerstof

Spierzwakte en spasticiteit

Het is vaak mogelijk om het beschadigde gebied binnen het CZS te bepalen op grond van de symptomen – d.w.z. of deze optreden aan een of aan beide kanten van het lichaam. Mensen met MS beschrijven hun klachten vaak heel verschillend – sommigen geven aan dat hun eigen handen vreemd aanvoelen of dat ze onvast op hun bene staan, terwijl anderen klagen over tijdelijke duizeligheid of evenwichtsverlies.

Spierzwakte treedt frequent op als een van de eerste symptomen van MS. Vaak wordt de zwakte verergerd door spasticiteit. Mensen met MS merken soms op dat bepaalde bewegingen gepaard gaan met toenemende rigiditeit. Dit gebeurt vaak 's ochtend of nadat men langere tijd heeft gezeten; de krampen nemen na enkele minuten af. Daarnaast kunnen spontane schokken of contracties van de extremiteiten optreden.²⁰



Verzwakking van de ledematen is een andere invaliderend symptoom van MS dat kan worden verergerd door ataxie (coördinatiestoornis van de spieren) en tremor. Het gaat vaak gepaard met abrupte bewegingen. In geval van tremor kan er sprake zijn van intentietremor en/of posturele tremor. Ataxie is een zeer invaliderend symptoom en omvat evenwichtsverlies tijdens het lopen, loopataxie en rompataxie.

Er kan sprake zijn van aangezichtsverlamming of spraakstoornis (dysartrie), hoewel de laatstgenoemde vaker voorkomt bij MS in een gevorderd stadium. Een bijzonder type spraakstoornis dat kenmerkend is voor MS, is bekend als scanderen, waarbij elk woord en lettergreep klemtoon krijgt en langzaam wordt uitgesproken. Dysfagie (het niet kunnen slikken) kan samengaan met dysartrie, maar het kan eveneens los daarvan optreden.²⁰

Symptomen van laesies in het ruggenmerg

Wanneer zenuwsignalen naar het urogenitale systeem worden geblokkeerd of vertraagd vanwege laesies in het ruggenmerg, kan dit leiden tot verschillende hieraan gerelateerde symptomen. Blaasfunctiestoornissen omvatten frequente en urgente mictiedrang, bedplassen, incontinentie of moeilijk kunnen beginnen te plassen, retentie en overlopincontinentie of een combinatie van deze symptomen. Dit kan ook vergezeld gaan van darmstoornissen, meestal in de vorm van obstipatie, maar kan ook ontlastingsdrang en fecale incontinentie omvatten.

Seksuele functiestoornissen zijn een mogelijk symptoom van MS, waarbij mannen erectie- en ejaculatiestoornissen melden en vrouwen vaginale droogte en orgastische stoornissen; beide kunnen gebrek aan libido aangeven en verminderd orgastisch vermogen hetgeen kan worden verergerd door verminderde gevoeligheid.²⁰



Sensorische veranderingen

Bij ongeveer 3,5% van de gevallen van beginnende MS treedt doofheid op,⁵² die in de regel uiteindelijk weer verdwijnt. Gehoorstoornissen kunnen ook tinnitus of een gevoel van afstand omvatten.

Mensen met MS beschrijven ook zeer verschillende, enigszins bizarre sensaties zoals een intense, acute gevoel van verbranding, schot- of steekwonden, of chronische sensaties zoals allodynie (een aandoening waarbij zelfs een lichte aanraking hevige pijn veroorzaakt), gevoel van branderigheid, jeuk, krioelend, prikkelend of tintelend gevoel. Er worden ook beschrijvingen gegeven van tintelingen of een gevoel dat op een elektrische schok lijkt bij het buigen van de nek wanneer men het hoofd voorover buigt (teken van Lhermitte). Er wordt soms melding gemaakt van trigeminusneuralgie, die ondraaglijke pijn kan veroorzaken.²⁰

Zeldzame klachten en symptomen van MS

In zeldzame gevallen wordt bij MS ook melding gemaakt van anosmie (verlies van reukvermogen), slaapstoornissen, epileptische aanvallen, afasie (moeite met het produceren of begrijpen van taal), gapen en zweten. Indien er sprake is van een van deze symptomen, moet echter ook een andere diagnose dan MS worden overwogen.

Referenties

1. Target Multiple Sclerosis: Association of British Pharmaceutical Industry, December 2007. Available at <http://www.abpi.org.uk/publications/pdfs/Target/TargetMultipleSclerosis.pdf>. Accessed November 2009
2. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. *Front Biosci.* 2009; 14:4477-515
3. Wehman-Tubbs K, Yale SH, Rolak LA. Insight into multiple sclerosis. *Clin Med Res.* 2005; 3:41-44
4. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain.* 2006; 129(Pt 8):1953-71
5. Applebee A, Panitch H. Early stage and long term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta. *Biologics.* 2009; 3:257-71
6. Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2006; 6:27
7. Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 8th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006
8. Herlihy B. Nervous system: *Nervous tissue and brain*. In: Herlihy B. ed. *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007
9. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 31st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008
10. Hauser SL, editor: *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. McGraw-Hill 2006.
11. Ackerman KD, Heyman R, Rabin BS, Anderson BP, Houck PR, Frank E, Baum A. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2002; 64(6):916-20
12. Baines W. Exposure of the eyes to near horizon sun-shine may be a trigger for multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2009; Nov 9:E-publication
13. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S135-8
14. Golan D, Somer E, Dishon S et al. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008 Aug;64(2):143-8.
15. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One.* 2009;4(2):e4565. Epub 2009 Feb 26
16. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006
17. Pluchino S, Zanotti L, Brini E et al. Regeneration and repair in multiple sclerosis: the role of cell transplantation. *Neurosci Lett* 2009;456(3):101-6
18. Bagert BA. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9(5):405-10
19. Hart BA, Hintzen RQ, Laman JD. Multiple sclerosis - a response-to-damage model. *Trends Mol Med.* 2009; 15(6):235-44
20. Hauser SL, Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Chapter 375 in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY:McGraw-Hill; 2008

Referenties

21. Novartis, Data on file, 2007. Taken from Novartis MS Global Forecast Model; numbers are derived from conservative brand team assumptions, together with data from IP database/Decision Resources (prevalence), Mattson Jack/Decision Resources (diagnosis), BMSP/Decision Resources (treatment)
22. Pugliatti M, Rosati G, Carton H. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 2006;13:700–722
23. Baranzini SE, Galwey NW, Wang J, Khankhanian P, Lindberg R, Pelletier D, Wu W, Uitdehaag BM, Kappos L; GeneMSA Consortium, Polman CH, Matthews PM, Hauser SL, Gibson RA, Oksenberg JR, Barnes MR. Pathway and network-based analysis of genome-wide association studies in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(11):2078-90
24. Multiple Sclerosis Research Centre, 2009
25. Hauser SL, Goodin DS. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Hoofdstuk 375 in: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008
26. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988;29:533-541
27. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Br Med J* 2006;332:525–7
28. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 68:12–15
29. Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. Chapter 2 in: Compston A, Confavreux C, Lassmann H et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2006
30. Cohen JA, Rudick RA, Eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Informa Healthcare; 3rd edition. 2007.
31. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359:1221-31
32. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol.* 2008; 15(2):123-7
33. Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008; 255(5):697-702
34. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci.* 2004; 25 (Suppl 4):S350–355
35. Hooper K. Managing Progressive MS. National MS Society. 2009
36. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol.* 2000; 6(Suppl 2):S160–167
37. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Raine CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
38. Huang R, Hughes M, Mobley S, Lanham I, Poduslo SE. APOE genotypes in African American female multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett.* 2007; 414:51–56.
39. Rinker JR 2nd, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 69:68–72.
40. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Mult Scler.* 2006; 12:775–781

Referenties

41. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology*. 2007; 68:29–32.
42. Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. Chapter 3 in: Compston A, Confavreux C, Lassmann H et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London:Churchill Livingstone;2006.
43. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 286(1-2):35-9
44. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Cohen Tervaert JW, Damoiseaux J, Hupperts R. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2009; 4(8):e6635
45. Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int J Neurosci*. 2009; 119(3):315-35
46. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004; 328(7442):731
47. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007; 130(Pt 10):2589-95
48. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005; 128(Pt 6):1461-5
49. Koch M, van Harten A, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69(15):1515-20
50. Barnett MH, Parratt JD, Pollard JD, Prineas JW. MS: is it one disease? *Int MS J*. 2009; 16(2):57-65
51. Williams G. Management of patients who have relapses in multiple sclerosis. *Br J Nurs*. 2004; 13(17):1012-6
52. de Seze J, Assouad R, Stojkovic T, Desauty A, Dubus B, Vermersch P. [Hearing loss in multiple sclerosis: clinical, electrophysiologic and radiological study]. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157(11 Pt 1):1403-9