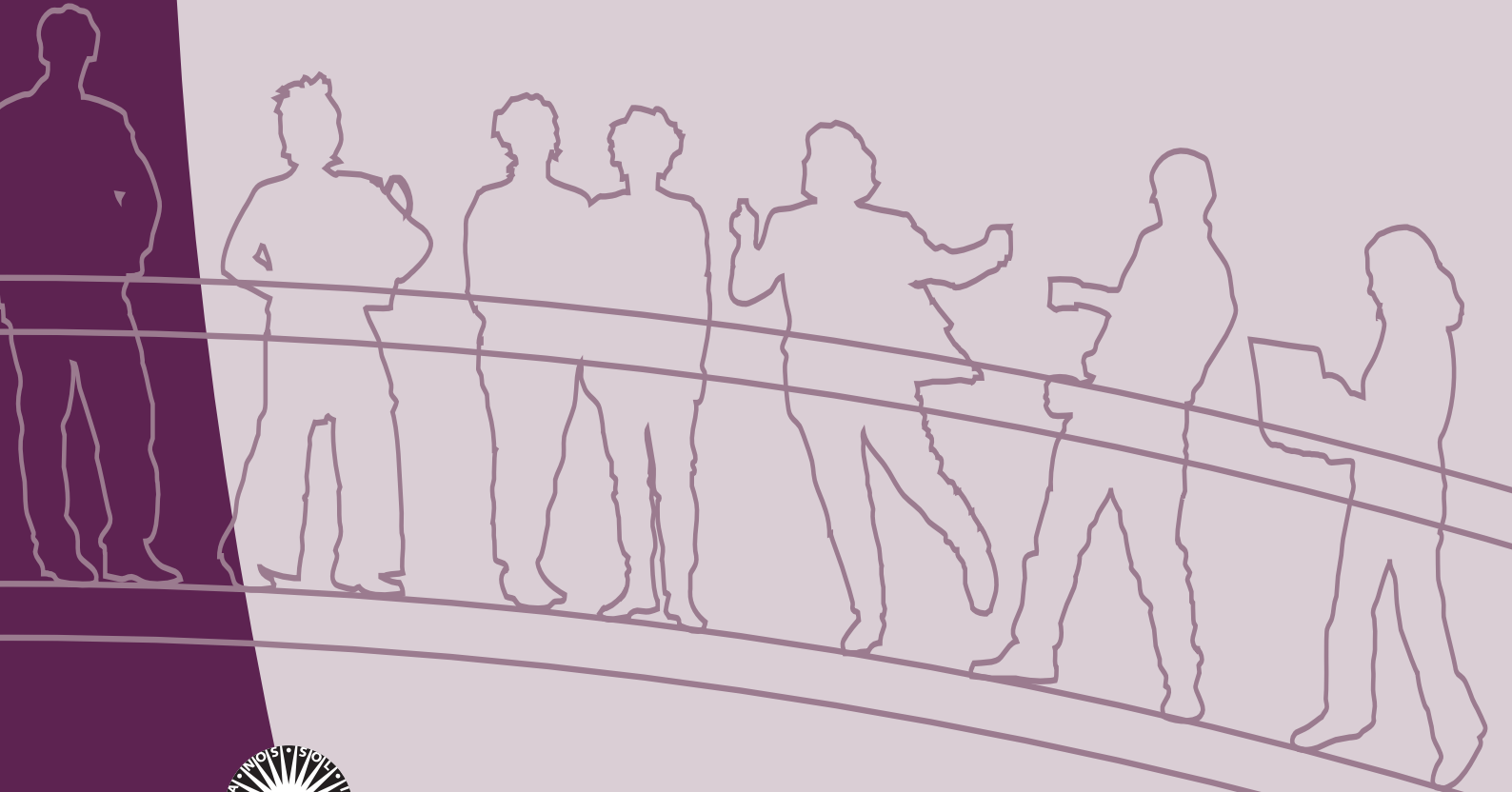


Wetenschapswinkel
Biologie

Multiple sclerose en metalen

Birgit Stuurman



Universiteit Utrecht

Multiple sclerose en metalen

Literatuurstudie naar de mogelijke effectiviteit en risico's van chelatietherapie voor multiplesclerosepatiënten

Birgit Stuurman

*Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht
Leerstoelgroep Biologische Toxicologie, Universiteit Utrecht*

Maart, 2007

P-UB-2007-02

Wetenschapswinkels slaan een brug tussen maatschappij en wetenschap. Verbonden aan de universiteit geven zij advies en doen onderzoek.

Colofon

Rapportnummer	P-UB-2007-02
ISBN	978-90-5209-159-4
Prijs	€ 5,-
Verschenen	Maart 2007
Druk	eerste
Titel	Multiple sclerose en metalen Literatuurstudie naar de mogelijke effectiviteit en risico's van chelatietherapie voor multiplesclerosepatiënten
Auteur	Birgit Stuurman
Begeleider	Prof. dr. W. Seinen, Leerstoelgroep Biologische Toxicologie, Universiteit Utrecht
Projectcoördinator	Ir. M.A. Vaal, Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht
Opdrachtgever	Stichting MS-Remedies, Deventer
Reproductie	Document Diensten Centrum Uithof
Uitgever	Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht Padualaan 8, 3584 CH Utrecht. tel. 030-253 7363 www.bio.uu.nl/wetenschapswinkel
Copyright	Het is niet toegestaan (gedeelten van) deze uitgave te vermenigvuldigen door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook. Overname van gedeelten van de tekst, mits met bronvermelding, is wel toegestaan. Toezending van een bewijsexemplaar wordt zeer op prijs gesteld.

Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenvatting	7
1 Inleiding	9
1.1 <i>Achtergrond</i>	9
1.2 <i>Doelstelling van dit onderzoek</i>	10
1.3 <i>Leeswijzer</i>	11
2 Biologische beschrijving van multiple sclerose	12
2.1 <i>Oorzaken van multiple sclerose</i>	12
2.2 <i>Ziektemechanisme van multiple sclerose</i>	14
3 Rol van zware metalen in multiple sclerose	18
3.1 <i>Metalen en het menselijk lichaam</i>	18
3.2 <i>De rol van metalen in het ziektemechanisme van multiple sclerose</i>	19
3.3 <i>Relatie tussen amalgaamvullingen en multiple sclerose</i>	21
3.4 <i>Concentratie van zware metalen in MS-patiënten</i>	23
4 Chelatietherapie	26
4.1 <i>Chelatie in de natuur</i>	26
4.2 <i>Mechanisme achter chelatietherapie</i>	26
4.3 <i>Chelatietherapie en het menselijk lichaam</i>	26
4.4 <i>Gezondheidsrisico's van chelatietherapie</i>	27
4.5 <i>Toepassingen van chelatietherapie in de geneeskunde</i>	28
5 Chelatietherapie en multiple sclerose	31
5.1 <i>Onderzoek</i>	31
6 Conclusies	33

Woordenlijst	35
Literatuurlijst	38

Voorwoord

Dit rapport is geschreven in het kader van het Masterprogramma *Toxicology & Environmental Health* dat onderdeel is van de Master *Medical sciences*. Tijdens de cursus *Risk assessment and risk management* werden een aantal colleges verzorgd door de Wetenschapswinkel Biologie. Er werd kort verteld wat de Wetenschapswinkel Biologie allemaal doet en zo kwam bij mij het idee om de scriptie voor mijn master daar te gaan schrijven.

Via Manon Vaal kreeg ik te horen dat er een vraag was naar de effectiviteit van een mogelijke behandeling van MS en dit sprak mij direct aan. Gezondheid en daarbij in het bijzonder de biologie achter ziekten vind ik erg interessante onderzoeksgebieden. Daarnaast is MS voor mij een zeer bekende ziekte; mijn opa heeft jarenlang MS gehad en zodoende heb ik veel te maken gehad met de ziekte en zijn gevolgen. Een medicijn voor MS is nog niet gevonden in het reguliere medische circuit en veel mensen met MS proberen via niet-reguliere behandelingen en therapieën verlichting te vinden voor hun klachten. De mechanismen en effectiviteit van veel van deze niet-reguliere behandelingen en therapieën is echter onduidelijk. Het is voor mij een uitdaging om wellicht een kleine bijdrage te leveren aan het verminderen van die onduidelijkheid.

De inhoudelijke begeleiding van dit literatuuronderzoek lag in handen van prof. dr. Willem Seinen van de leerstoelgroep Biologische Toxicologie van de Universiteit Utrecht. Ir. Manon Vaal van de Wetenschapswinkel Biologie was verantwoordelijk voor de coördinatie van het project. Hartelijke dank gaat uit naar Willem Seinen, Manon Vaal en Cathalijne Zoete, Hans de Jonge en Gep Grondel van de stichting MS-Remedies voor de interessante discussies en het lezen en aanvullen van eerdere concepten van deze scriptie.

Birgit Stuurman
Maart 2007, Utrecht

Samenvatting

Bijna iedereen kent wel iemand met Multiple Sclerose (MS). MS is een ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) waarbij beschadigingen ontstaan in de hersenen en het ruggemerg door een fout in het afweersysteem (immuunsysteem) van het lichaam. Bij MS richt het immuunsysteem zich op het eigen centrale zenuwstelsel. MS is een ziekte die niet is te genezen. Wel zijn er behandelingen met medicijnen die de immunreactie kunnen beïnvloeden. Omdat MS niet is te genezen zoeken veel patiënten behandelingen en therapieën buiten het reguliere medische circuit, het niet-reguliere circuit. Eén van de niet-reguliere behandelingen die door MS-patiënten wordt gebruikt is de zogenaamde chelatietherapie. Chelatietherapie is een therapie waarbij een chelator in het lichaam wordt gebracht met als doel metalen te binden en deze vervolgens uit het lichaam te verdrijven. Dit rapport geeft de resultaten weer van een literatuuronderzoek naar wetenschappelijke informatie over de effectiviteit van chelatietherapie voor MS-patiënten. Daarnaast is onderzocht wat bekend is over de mogelijke risico's van chelatietherapie.

Voor het menselijk lichaam zijn metalen grofweg in twee groepen in te delen: de essentiële metalen en de niet-essentiële metalen. Essentiële metalen zijn in het menselijk lichaam nodig bij verschillende biologische processen. Niet-essentiële metalen zijn niet nodig in het menselijk lichaam en kunnen alleen schade veroorzaken. In de wetenschappelijke literatuur is weinig gepubliceerd over concentraties van metalen in de lichamen van MS-patiënten. Hierdoor is het onduidelijk of zware metalen een belangrijke rol spelen in het ziekteproces. Er is geen wetenschappelijk bewijs van een oorzakelijk verband tussen de blootstelling aan zware metalen en het ontstaan van MS. Bij chelatietherapie vindt binding van metalen plaats in een evenwichtssituatie tussen de negatieve chelator en het positieve metaalion. Het evenwicht tussen de chelator en het metaalion kan in het lichaam op verschillende manieren worden beïnvloed. Hierdoor is de effectiviteit van chelatietherapie vaak anders dan theoretisch wordt verwacht. Er zijn een groot aantal risico's beschreven van chelatietherapie, zoals een tekort aan essentiële metalen of mobilisatie van metalen naar de hersenen. Chelatietherapie is alleen wetenschappelijk bewezen effectief bij zwaarmetaalvergiftigingen. In de reguliere geneeskunde wordt chelatietherapie dan ook alleen toegepast bij een bewezen zwaarmetaalvergiftiging. In de niet-reguliere geneeskunde wordt chelatietherapie bij veel meer ziekten en klachten toegepast. Hierbij gaat men ervan uit dat de klachten ontstaan door een chronische blootstelling aan zware metalen. Er zijn geen eenduidige resultaten die wijzen op een positief effect van chelatietherapie in de niet-reguliere geneeskunde.

Er zijn weinig publicaties in de wetenschappelijke literatuur over het effect van chelatietherapie bij MS-patiënten. Veel van de wetenschappelijke onderzoeken zijn gedaan in het diermodel van MS. In deze studies wordt een positief effect beschreven van chelatietherapie. Een drietal studies hebben het effect van desferrioxamine, een ijzerchelator, in MS-patiënten beschreven. Uit de resultaten van de studies kon niet geconcludeerd worden of desferrioxamine een therapeutisch effect heeft voor MS-patiënten. Vooral nog moet geconcludeerd worden dat op basis van informatie uit de wetenschappelijke literatuur chelatietherapie geen duidelijke gezondheidswinst oplevert voor MS-patiënten. Zonder zorgvuldig medisch onderzoek voorafgaand en tijdens de behandeling kan chelatietherapie schadelijk zijn. Er is meer onderzoek nodig om de relatie tussen MS en metalen te verduidelijken. Als deze relatie opgehelderd is kan beoordeeld worden of chelatietherapie aan te bevelen is voor MS-patiënten.

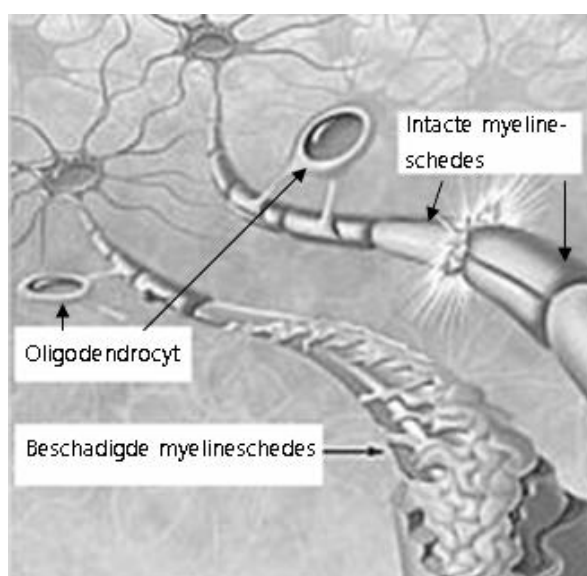
Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Achtergrond

Bijna iedereen kent, direct of indirect, wel iemand met multiple sclerose (MS). MS is dan ook de meest voorkomende oorzaak van zenuwstelselinvaliditeit bij jongvolwassenen met een leeftijd tussen de 15 en 45 jaar oud [Lutten et al., 2004]. In Nederland is bij ongeveer 16.000 mensen MS vastgesteld en ieder jaar komen er tussen de 350 en de 450 nieuwe patiënten bij [MS-fonds, 2006].

MS is een ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) waarbij beschadigingen ontstaan in de hersenen en het ruggemerg door een fout in het afweersysteem (immuunsysteem) van het lichaam. Normaal richt het immuunsysteem zich op lichaamsvreemd materiaal (antigenen), micro-organismen (o.a. bacteriën), virussen en kankercellen. Bij MS richt het immuunsysteem zich echter op het eigen CZS. De isolatielaag om de zenuwcellen heen (myelineschedes) en de oligodendrocyten, die myeline aanmaken en onderhouden, worden aangetast door de chronische ontstekingen die het immuunsysteem veroorzaakt. In een later stadium raken ook de axonen beschadigd [Compston and Coles, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006; Sayre et al., 2005]. Schematische weergave van een gezonde en een beschadigde zenuwcel is weergegeven in figuur 1.1.



Figuur 1.1 Schematische weergave van een gezonde zenuwcel (bovenste zenuwcel) en een zenuwcel waarbij de myelineschedes beschadigd zijn (onderste zenuwcel). In het figuur zijn de myelineschedes en de oligodendrocyten aangegeven. Onder de beschadigde myelineschedes is de axon te zien [naar MS pathways, 2007].

De myelineschedes om zenuwcellen heen bestaan grotendeels uit myeline en zijn nodig voor een snelle informatieoverdracht in het lichaam. Een snelle informatieoverdracht is essentieel voor het goede functioneren van lichaam en geest. Bij MS wordt de myeline afgebroken (demyelinisatie) waardoor er uiteenlopende klachten ontstaan. Slecht zien, spraakproblemen, evenwicht- en coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, vermoeidheid en tremor (een voortdurende schudbeweging van één of meer lichaamsdelen wat wordt veroorzaakt door een onwillekeurige contractie van spieren) zijn enkele van de veel voorkomende klachten [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004].

In de eerste jaren van de ziekte treden de ontstekingen en de daarbij behorende klachten vaak in aanvallen (*schubs/relapsen*) op, waarna de schade vaak gedeeltelijk nog kan worden hersteld (remissie). In een later stadium van de ziekte kan er een continue afbraak zijn wat zorgt voor veel klachten en zelfs kan resulteren in invaliditeit.

Er zijn verschillende vormen van MS te onderscheiden. *Benigne* MS wordt gekenmerkt door lange perioden zonder aanvallen en geen ernstige invaliditeit. *Relapsing-remitting* MS komt bij het grootste deel van de patiënten met MS voor in de eerste fase van de ziekte. Perioden van aanvallen worden afgewisseld met herstelperioden. *Relapsing remitting* MS gaat vaak over in secundair progressief MS. Secundair progressief MS wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang zonder perioden van volledig herstel. Bij de primair progressief MS beloopsvorm vindt vanaf het begin van de ziekte verslechtering plaats zonder herstel. *Relapsing* progressief MS kenmerkt zich door veel aanvallen en weinig herstel, wat resulteert in een geleidelijke ophoping van schade in het lichaam. Het onvoorspelbare beloop van de ziekte zorgt voor veel onzekerheid die door patiënten als bedreigend wordt ervaren [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Multiple sclerose Centrum Nijmegen, 2006].

MS is een ziekte die niet is te genezen. Wel zijn er behandelingen met medicijnen die de immuunreactie kunnen beïnvloeden (immunomodulerende medicijnen), zoals beta-interferon of glatirameracetate. Met behulp van deze medicijnen kan het verloop van de ziekte worden beïnvloed. Omdat MS niet te genezen is zoeken veel patiënten behandelingen en therapieën buiten het reguliere medische circuit, het niet-reguliere circuit [Apel et al., 2006; Apel et al., 2005; Nayak et al., 2003]. Het aanbod van informatie over deze niet-reguliere behandelingen is enorm. Voor veel MS-patiënten is het echter niet duidelijk in hoeverre resultaat te verwachten is van een specifieke behandeling of therapie en wat de risico's zijn.

Stichting MS-remedies is opgezet met als doel (wetenschappelijke) informatie en persoonlijke ervaringen te verzamelen over verschillende niet-reguliere behandelingen en therapieën. Door de verzameling van informatie wil de stichting MS-patiënten helpen een goede verantwoorde keuze te maken uit het grote aanbod van niet-reguliere therapieën. Behandelingen waar de stichting informatie over geeft zijn bijvoorbeeld: dieet, kruiden, vitaminen, acupunctuur, homeopathie en chelatietherapie. De stichting heeft de Wetenschapswinkel Biologie gevraagd om een onderzoek uit te voeren naar de mogelijke betekenis van chelatietherapie voor MS-patiënten.

1.2 Doelstelling van dit onderzoek

Eén van de niet-reguliere behandelingen die door MS-patiënten wordt gebruikt is de zogenaamde chelatietherapie. Chelatietherapie is een therapie waarbij een speciaal middel, een chelator, wordt ingenomen met als doel zware metalen uit het lichaam te verdrijven. Zware metalen zijn al in lage concentraties giftig (toxisch) voor het menselijk lichaam. Rond 1900 is door Alfred Werner en Paul Ehrlich begonnen met de ontwikkeling van chelatietherapie. Alfred Werner en Paul Ehrlich begonnen met de ontwikkeling van chelatietherapie om minder toxische arseen bestanddelen te vinden. Arseenbestanddelen werden in die tijd gebruikt in verschillende medicijnen. Arseen is toxisch en de arseenbestanddelen zorgden ervoor dat de medicijnen ernstige bijwerkingen gaven. Door

minder toxische arseenbestanddelen te gebruiken in medicijnen kon een aantal bijwerkingen worden voorkomen [Andersen, 1999].

Het directe gebruik van chelatietherapie in de geneeskunde begon in 1941, tijdens de tweede wereldoorlog. Chelatietherapie werd toen gebruikt om loodvergiftigingen te behandelen die het gevolg waren van schotwonden. Chelatietherapie bleek succesvol te zijn en er werden vervolgens verschillende chelatoren ontwikkeld om verschillende metaalvergiftigingen mee te behandelen. Vanaf 1956 wordt chelatietherapie ook gebruikt als een behandeling van verschillende ziekten waarbij metalen worden gestapeld in het lichaam, de zogenaamde stapelingsziekten [Andersen, 1999].

Tegenwoordig wordt chelatietherapie niet alleen maar gebruikt in de behandeling van metaalvergiftigingen en stapelingsziekten. Chelatietherapie wordt op grote schaal toegepast in het niet-reguliere circuit als middel tegen uiteenlopende ziekten en klachten. Zo wordt chelatietherapie bijvoorbeeld toegepast bij patiënten met hart- en vaatziekten, reuma, vernauwingen in de hersenen en bij klachten als pijn in de benen als gevolg van een slechte doorbloeding. De therapie wordt als klachtenverlichtend en soms zelf als genezend omschreven. Het doel van dit rapport is te onderzoeken wat uit de wetenschappelijke literatuur bekend is over de effectiviteit van chelatietherapie voor MS-patiënten. Daarnaast wordt onderzocht wat bekend is over de mogelijke risico's van een dergelijke behandeling voor deze patiënten.

De volgende deelvragen zijn geformuleerd:

- Wat is er wetenschappelijk bekend van het mogelijke verband tussen blootstelling aan zware metalen en de ziekte MS?
- Wat is chelatietherapie: wat is bekend van de werking, hoe wordt het toegepast en wat is de effectiviteit?
- Wat is bekend over het effect van chelatietherapie bij MS-patiënten?
- Wat zijn de mogelijke risico's van chelatietherapie, in het bijzonder voor MS-patiënten?

Het onderzoek is gebaseerd op informatie gepubliceerd in de wetenschappelijke vakliteratuur. PubMed en Web of Science zijn doorzocht met de zoekterm 'multiple sclerose' in combinatie met andere relevante zoektermen waaronder 'metalen', 'amalgam', 'kwik', 'lood', 'goud', 'koper', 'cadmium', 'magnesium', 'bismuth', 'zink', 'ijzer', 'chelator', 'chelatie', 'EAE' en 'therapie'. De referenties van al de relevante artikelen zijn nagelopen voor aanvullende informatie. Het belangrijkste insluitingscriterium was dat de publicatie is gepubliceerd in een '*peer reviewed*' tijdschrift.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 zal een overzicht worden gegeven van de mogelijke oorzaken en ziektemechanismen van MS. In hoofdstuk 3 wordt de rol van metalen in het ziektemechanisme van MS beschreven. Onderzocht zal worden wat bekend is van de concentraties van zware metalen in MS-patiënten. Daarnaast wordt gekeken naar de rol van metalen in het ziekteproces. Een beschrijving van de werking van chelatietherapie en de effectiviteit wordt gegeven in hoofdstuk 4. De mogelijke risico's worden hierbij ook beschreven. In hoofdstuk 5 wordt beschreven wat bekend is over chelatietherapie bij MS-patiënten en wat de mogelijke risico's zijn voor MS-patiënten. In hoofdstuk 6 zullen de conclusies van het literatuuronderzoek worden beschreven.

Hoofdstuk 2

Biologische beschrijving multiple sclerose

2.1 Oorzaken van MS

De oorzaak van MS is helaas nog niet bekend. Dit is jammer, want als de oorzaak bekend is dan kan de ziekte wellicht worden voorkomen. Wel zijn er ideeën over de oorzaak van MS. Zeker is dat genen een belangrijke rol spelen. Daarnaast is er veel onderzoek gedaan naar omgevingsfactor(en) die MS zouden kunnen veroorzaken. Over het algemeen wordt aangenomen dat MS ontstaat door een samenspel van genen en omgevingsfactoren. Dit samenspel zou op twee manieren MS kunnen veroorzaken. Ten eerste zouden genen bepalen welke beloopsvorm van MS zal ontstaan nadat een persoon in aanraking is gekomen met een bepaalde omgevingsfactor. Ten tweede zouden de verschillende genen zorgen voor de verschillende beloopsvormen, waarbij bij iedere beloopsvorm een andere omgevingsfactor leidt tot ziekte [Hauser and Oksenberg, 2006].

2.1.1 Genetische factoren

Dat genen een rol spelen bij MS is duidelijk geworden door de hoge frequentie van MS in bepaalde families, waarbij MS twee keer zo veel voorkomt bij vrouwen in vergelijking met mannen [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Daarnaast hebben sommige etnische groepen een hogere kans op de ontwikkeling van MS. Indo-europese mensen hebben een hogere kans dan Aziatische en Afrikaanse mensen om MS te ontwikkelen, onafhankelijk van het gebied waarin de mensen wonen [Hemmer et al., 2002; Hauser and Oksenberg, 2006; Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004].

Epidemiologisch onderzoek is uitgevoerd om te onderzoeken welke genen een rol spelen. Bij deze onderzoeken zijn alle genen van de deelnemers bekeken; dit wordt genoomscreening genoemd. Uit de genoomscreeningen kwam naar voren dat naar alle waarschijnlijkheid meerdere genen een rol spelen bij het ontstaan van MS. MS wordt dus niet veroorzaakt door één enkel abnormaal gen, wat MS geen erfelijke ziekte maakt in de gebruikelijke zin van het woord. De ziekte volgt een zogenaamd poligenetisch erfelijkheidspatroon, wat inhoudt dat meerdere genen geërfd moeten worden om een hogere kans te krijgen op de ontwikkeling van MS [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004; Hemmer et al., 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Onderzoekers denken dat de hogere kans op de ontwikkeling van MS ontstaat door interacties tussen de verschillende genen [Compston and Coles, 2002; Lutton et al., 2004; Hauser and Oksenberg, 2006].

Door het poligenetische erfelijkheidspatroon komt MS in bepaalde families meer voor dan door toeval wordt verwacht. Er is daarom veel onderzoek gedaan naar de kans op de ontwikkeling van MS in families. Verwanten in de eerste graad (broers, zussen, kinderen, ouders) van MS-patiënten hebben een kans van 2% tot 3% op de ontwikkeling van MS. In families waar MS niet voorkomt hebben familieleden een kans van 0,1% tot 0,4% op de ontwikkeling van MS. Genetisch niet-gerelateerde familieleden, geadopteerde personen, hebben ook een kans van 0,1% tot 0,4% op de ontwikkeling van MS. Bij eenzijdige tweelingen wordt de kans op MS op 30% geschat wanneer een van beiden de ziekte heeft. Dit laatste is een aanwijzing dat naast genetische factoren ook andere factoren,

omgevingsfactoren, een rol spelen in het ontstaan van MS [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004; Hauser and Oksenberg, 2006].

Behalve de rol van genetische factoren bij de gevoeligheid voor MS zouden deze factoren ook een rol spelen in het verloop van de ziekte. Genen bepalen mogelijk welke beloopsvorm van MS zal ontstaan [Hemmer et al., 2002].

2.1.2 Omgevingsfactoren

Milieu

MS komt meer voor in de gematigde streken dan in (sub)tropische gebieden, onafhankelijk van de etniciteit van de mensen [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004; Hauser and Oksenberg, 2006]. Om te onderzoeken waar dit door komt zijn er epidemiologische studies uitgevoerd naar het effect van verhuizen. Deze studies hebben aangetoond dat verhuizen op jonge leeftijd naar of uit een gebied met een hoog voorkomen van MS de kans op de ontwikkeling van MS beïnvloedt. Verhuizen naar een gebied met een lager voorkomen verlaagt de kans op de ontwikkeling van MS en verhuizen naar een gebied met een hoger voorkomen verhoogt deze kans. Leeftijd speelt hierbij een rol. Verhuizen op latere leeftijd heeft geen invloed op de kans van de ontwikkeling van MS [Compston and Coles, 2002; Lutton et al., 2004; Keegan and Noseworthy, 2002; Hemmer et al., 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Deze resultaten wijzen op een rol van milieufactoren op jonge leeftijd [Keegan and Noseworthy, 2002].

Verschillende milieufactoren die een rol zouden kunnen spelen bij de ontwikkeling van MS zijn onderzocht. Hier onder vallen: virale en bacteriële infecties, voeding en dieetfactoren, bronwaterconsumptie, contact met dieren, mineralen, letsel veroorzaakt door een ongeluk of operatie, (milieu)verontreiniging, straling van de zon, temperatuur, regen, vochtigheid, chemische stoffen, organische oplosmiddelen, verschillende beroepsblootstellingen en metalen [Hauser and Oksenberg, 2006]. Een aantal studies zijn verricht naar het effect van blootstelling aan metalen en MS. Geen van deze studies heeft een duidelijk oorzakelijk verband aan kunnen tonen [Schiffer et al., 2001]. De rol van metalen in het ziektemechanisme van MS wordt besproken in 3.2. Licht en dieet zouden een rol kunnen spelen omdat deze de bron zijn van vitamine-D. Vitamine-D speelt een rol in de ontwikkeling en werking van T-cellen. T-cellen spelen een belangrijke rol in MS en een tekort aan vitamine-D speelt daarom mogelijk een rol in de ontwikkeling van MS [Cantoma, 2006]. Geen van de onderzoeken heeft aan kunnen tonen dat een bepaalde milieufactor de oorzaak is van MS of heeft volledige duidelijkheid kunnen geven over de manier waarop dit zou kunnen gebeuren [Hauser and Oksenberg, 2006]. Dat milieufactoren een rol spelen wordt ondersteund door een aantal plotselinge uitbraken van MS. Op de Faroe eilanden was MS bijvoorbeeld onbekend totdat Britse soldaten in 1940 aan land kwamen [Hemmer et al., 2002].

Micro-organismen en virus infecties

De rol van virussen en micro-organismen als omgevingsfactor in het veroorzaken van MS is veelvuldig onderzocht. Men denkt dat het verschil in het voorkomen van MS tussen verschillende gebieden verklaard kan worden aan de hand van het in aanraking komen met (blootstelling aan) virussen en micro-organismen. Virussen en micro-organismen zouden altijd aanwezig zijn (endemisch) in de gematigde gebieden waar het voorkomen van MS hoger is. Dit is een aanwijzing dat virussen en micro-organismen een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van MS [Keegan and Noseworthy, 2002].

Virussen kunnen demyeliniserende ziekten veroorzaken in dieren en in mensen [Keegan and Noseworthy, 2002; Hemmer et al., 2002]. Ook al is MS zo'n demyeliniserende ziekte, er is nog geen overtuigend verband gevonden tussen een bacteriële of virale infectie en het ontstaan van MS. Resultaten uit onderzoeken wijzen op een rol van infecties, maar deze resultaten konden niet herhaald worden door verschillende onderzoeksinstellingen [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004; Hemmer et al., 2002; Archelos et al., 2000; Hauser and Oksenberg, 2006].

Blootstelling aan een virus van een genetisch gevoelig persoon of een persoon in een gevoelige periode in de ontwikkeling is voorgesteld als een oorzaak van MS. Een virusinfectie zou leiden tot acute aanvallen van ontstekingen die gerelateerd worden aan een reactivatie van een latente infectie. Een latente infectie is een infectie veroorzaakt door een bacterie of een virus waarbij geen gezondheidsklachten optreden. Reactivatie van een latente infectie betekent dat er ontstekingen ontstaan die leiden tot gezondheidsklachten [Keegan and Noseworthy, 2002; Hemmer et al., 2002; Hauser and Oksenberg, 2006].

Er is onderzocht hoe de virusinfecties MS zouden kunnen veroorzaken. De ontstekingen van MS zouden ontstaan door blootstelling aan onderdelen van het virus die genetisch hetzelfde zijn als gezond weefsel van mensen. De gelijkenis van het genetische materiaal van het virus met het genetische materiaal van de mens wordt moleculaire mimicry genoemd. Moleculaire mimicry zorgt ervoor dat het lichaam eigen materiaal ziet als die van het virus, en niet meer als lichaamseigen. Het lichaam reageert hierop met het op gang zetten van een immuunreactie. Deze immuunreactie richt zich tegen antigenen van het virus en tegen antigenen van het eigen lichaam (auto-antigenen). Dit laatste is natuurlijk niet gewenst omdat het grote schade kan aanrichten in het lichaam [Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004].

Virussen die worden onderzocht voor een relatie met MS zijn onder andere het Epstein Barr Virus (EBV), het humaan herpesvirus 6 (HHV-6) en *Chlamydia pneumoniae*. Het is onduidelijk of deze micro-organismen de oorzaak kunnen zijn van MS of zich meer openbaren door de voortdurende auto-immuunreacties in het lichaam en de daarvoor ontstane schade in het CZS [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006].

Tot slot zijn er studies die een verband suggereren tussen aanvallen van MS en virale of microbiële infecties [Hemmer et al., 2002; Lutton et al., 2004; Compston and Coles, 2002]. Ongeveer 30 % van nieuwe aanvallen wordt in verband gebracht met infecties [Compston and Coles, 2002].

2.2 Ziektemechanisme van multiple sclerose

Om zichzelf te kunnen beschermen tegen indringers zoals micro-organismen en virussen heeft het lichaam een immuunsysteem. Een goed werkend immuunsysteem is essentieel voor het goed functioneren van het lichaam. Er zijn drie manieren waarop het lichaam zich kan beschermen, waarvan de eerste twee niet-specifiek zijn en de derde specifiek is. Het eerste mechanisme waarmee het lichaam zich kan beschermen is de externe barrière die wordt gevormd door de huid die het oppervlak van het lichaam bedekt, en de slijmlagen die de inwendige buitenkant van het lichaam (zoals de darmen en longen) bedekken. Als een indringer hier langs komt wordt het tweede mechanisme, het aangeboren immuunsysteem, geactiveerd. Het aangeboren immuunsysteem herkent indringers aan de hand van vaste patronen op de indringers. Na herkenning wordt de indringer onschadelijk gemaakt met behulp van verschillende mechanismen. Dit systeem werkt niet specifiek tegen één soort indringer en verandert niet in de loop van het leven. Tot slot is er het derde mechanisme, het aangepaste immuunsysteem. Dit systeem kan specifiek indringers herkennen. Het aangepaste immuunsysteem zorgt ervoor dat iemand niet ziek wordt als deze voor de tweede keer blootgesteld wordt aan dezelfde indringer. Het nadeel van dit systeem is dat het een aantal dagen nodig heeft om op gang te komen. Het aangepaste immuunsysteem verandert tijdens het leven en heeft zijn werking te danken aan T-lymfocyten (T-cellen) en B-lymfocyten (B-cellen). De T-cellen en B-cellen herkennen de indringers en zorgen dat deze opgeruimd worden met behulp van het aangeboren immuunsysteem. Bij MS-patiënten kunnen de T-cellen en B-cellen geen goed onderscheid meer maken tussen indringers (lichaamsvreemd) en lichaamseigen in het CZS en vallen daarom bepaalde eiwitten van de myelineschedes aan. Deze T-cellen en B-cellen die het eigen lichaam aanvallen worden autoreactief genoemd [Campbell and Reece, 2002; Janeway et al., 2001].

2.2.1 Autoreactieve T-cellen

De rol van T-cellen in MS is veelvuldig onderzocht in het experimentele diermodel van MS, *experimental allergic encephalomyelitis* (EAE), wat hiervoor beschikbaar is. Het gebruik van een diermodel maakt het mogelijk onderzoek te doen naar de ziekte MS. EAE is een ontstekingsziekte die demyelinisatie in het CZS veroorzaakt in verschillende dieren. De ziekte wordt geïnduceerd en kan ook overgebracht worden door het inspuiten van autoreactieve T-cellen [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Daarnaast kan de ziekte geïnduceerd worden door het inspuiten van eiwitten die zorgen voor de opbouw van myelineschedes [Lutton et al., 2004]. Na het induceren van de ontsteking spelen T-cellen in het CZS een dominante rol in de demyelinisatie en de daarbij behorende invaliditeit in EAE [Keegan and Noseworthy, 2002; Hemmer et al., 2002; Hauser and Oksenberg, 2006].

In MS-patiënten worden autoreactieve T-cellen gevonden tegen eiwitten uit het CZS. Deze T-cellen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van gedemyeliniseerde plekken (laesies) in het CZS van patiënten [Keegan and Noseworthy, 2002; Lutton et al., 2004]. Voordat de T-cellen schade aan kunnen richten in het CZS moeten deze eerst geactiveerd worden in het lichaam en vervolgens in het CZS terechtkomen.

Hoe de T-cellen worden geactiveerd in het lichaam, en in eerste instantie dus niet in het CZS, is onbekend [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. De verschillende hypothesen worden genoemd in 2.1. Nadat de T-cellen zijn geactiveerd komen ze in de bloedcirculatie terecht. De geactiveerde T-cellen kunnen vervolgens via speciale moleculen, die zorgen dat cellen blijven plakken (adhesiemoleculen), en veranderingen in de structuur van de bloed-hersenbarrière, in het CZS terechtkomen [Compston and Coles, 2002; Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Door veranderingen in de structuur van de bloed-hersenbarrière neemt de doorlaatbaarheid toe. Het toenemen van de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière is deels toe te schrijven aan metalloproteinasen die door T-cellen zijn geactiveerd [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. De rol van metalloproteinasen in MS wordt uitgewerkt in 3.2.1.

In het CZS moeten de T-cellen vervolgens worden gereactiveerd door twee signalen om een immunreactie op gang te kunnen brengen. Het ene signaal komt van de binding van de T-cel receptor aan een klasse II *major histocompatibility complex* (MHC-II) met een antigeen dat gebonden is aan een antigeenpresenterende cel (astrocyt, microglia of macrofaag). Er zijn op dit moment drie soorten antigenen bekend die een rol spelen in het ziektemechanisme van MS. Dit zijn de antigenen: *myelin basic protein* (MBP), *proteo-lipid protein* (PLP), en *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG). Al deze eiwitten, *proteins*, zijn nodig voor goed functionerende myelineschedes [Hemmer et al., 2002]. Het tweede signaal dat nodig is voor activatie is afkomstig van co-stimulerende factoren [Keegan and Noseworthy, 2002].

Na het ontvangen van de twee signalen ontwikkelen (prolifereren) de T-cellen zich en gaan de T-cellen stoffen aanmaken (cytokines en chemokines) die een ontsteking veroorzaken [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. De cytokines zorgen er voor dat antilichamen (zie 2.2.2), plasma-eiwitten en ontstekingscellen vanuit de bloedcirculatie het CZS in kunnen gaan. Bij de ontsteking worden giftige stoffen (toxische mediators) zoals stikstofmonoxide en zuurstofradicalen gevormd. Dit alles zorgt ervoor dat het myeline om de zenuwen heen beschadigd wordt [Hauser and Oksenberg, 2006].

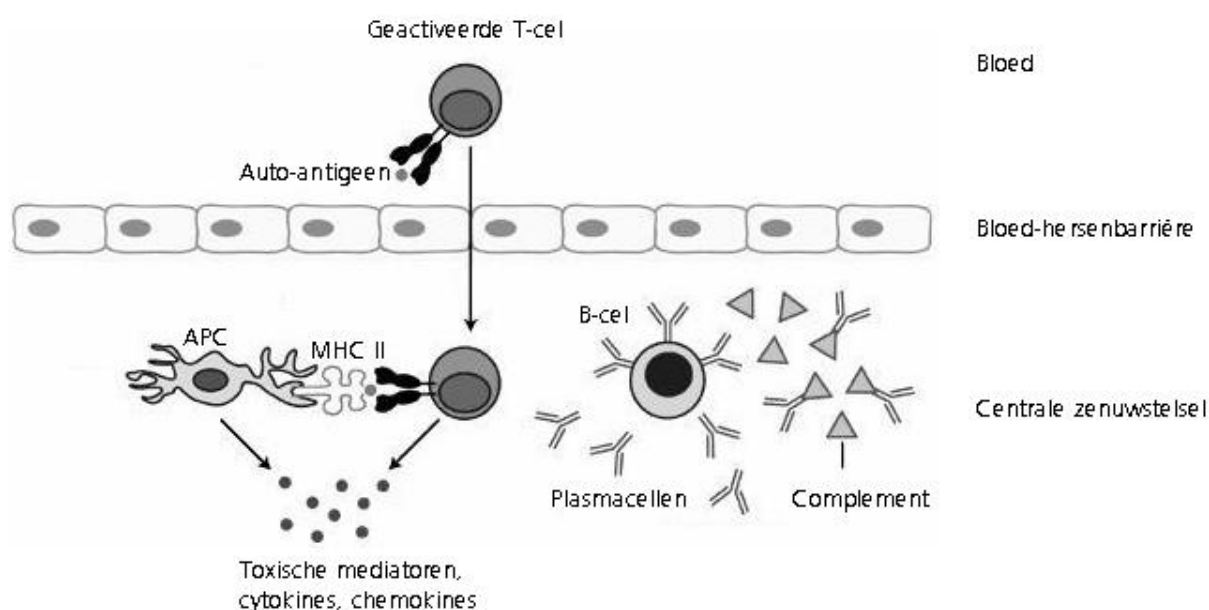
2.2.2 Autoreactieve B-cellen

In de hersenen en het hersenvocht (cerebrospinale vloeistof) van MS-patiënten worden hoge concentraties antilichamen aangetroffen [Hemmer et al., 2002; Archelos, 2000; Hauser and Oksenberg, 2006]. Antilichamen worden geproduceerd door geactiveerde B-cellen en kunnen specifiek antigenen herkennen. B-cellen kunnen in tegenstelling tot geactiveerde T-cellen de bloed-hersenbarrière niet zomaar passeren. De bloed-hersenbarrière moet eerst beschadigd raken, zoals bij MS het geval is, voordat B-cellen, antilichamen en factoren van het complement

systeem in het CZS kunnen komen [Keegan and Noseworthy, 2002]. Het complement systeem speelt een belangrijke rol in de afweer tegen lichaamsvreemd materiaal.

Als de B-cellen in het CZS terecht zijn gekomen worden deze geactiveerd door tegelijkertijd te binden aan een T-cel en een antigeen. Deze activatie wordt de T-cel afhankelijke B-cel activatie genoemd [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Na activatie prolifereren de B-cellen tot plasmacellen die antilichamen kunnen produceren [Keegan and Noseworthy, 2002]. Antilichamen kunnen mechanismen in werking zetten die antigenen - in MS zijn dit auto-antigenen van het CZS - zichtbaar kunnen maken (opsonatie) voor macrofagen. Macrofagen zijn de opruimers van het immuunsysteem en deze zullen het antigeen afbreken zodra ze het kunnen herkennen. Daarnaast kunnen antilichamen myeline afbreken door een mechanisme in werking te zetten dat poriën maakt in myeline, het zogenoemde complement-membraancomplex. Door de poriën gaat het myeline verloren [Keegan and Noseworthy, 2002; Archelos, 2000; Hauser and Oksenberg, 2006; Noseworthy et al., 2000].

Antilichamen specifiek gericht tegen verschillende componenten van myeline kunnen worden aangetoond in gezonde mensen en in patiënten met neurologische ontstekingsziekten zoals MS [Keegan and Noseworthy, 2002; Hauser and Oksenberg, 2006]. Auto-antilichamen tegen MOG, MBP en *phosphodiesterase* (CNP) kunnen worden aangetoond in laesies, bloed en de cerebrospinale vloeistof (CSV) van MS-patiënten. In gezonde mensen veroorzaken deze auto-antilichamen geen ontstekingen, simpelweg omdat de antilichamen niet in de hersenen terecht kunnen komen zolang de bloed-hersenbarrière intact is. Naast bij de demyelinisatie spelen de B-cellen waarschijnlijk ook een rol in de remyelinisatie. Dit betekent dat B-cellen een beschermende werking hebben. Hoe ze beschermend werken is niet helemaal duidelijk [Archelos et al., 2000]. Een schematische weergave van T-cellen en B-cellen tijdens een immuunreactie bij MS is weergegeven in figuur 2.1



Figuur 2.1 Auto-immuunreactie in MS. T-cellen, die auto-antigenen van de myelineschedes binden en die geactiveerd zijn in het lichaam (door een nog onbekende oorzaak), passeren de bloed-hersenbarrière. In het centrale zenuwstelsel worden de T-cellen gereactiveerd door te binden met een antigeen presenterende cel (APC) met een bindingsplek op zijn MHCII voor het auto-antigeen. De T-cel en de APC gaan vervolgens toxische mediators, cytokines en chemokines aanmaken. De B-cellen en ontstekingscellen (o.a. complement) kunnen vervolgens in het centrale zenuwstelsel terecht komen. De B-cellen ontwikkelen zich tot plasmacellen. Alles bij elkaar resulteert de immuunreactie in schade aan de myelineschedes [naar Expert reviews in moleculair medicatie, 2007]

2.2.3 Oxidatieve stress en stikstofmonoxide

Oxidatieve stress is gedefinieerd als een verstoord evenwicht tussen biochemische processen die leiden tot de productie van reactieve zuurstofspecies (ROS) en de cellulaire antioxidant cascade (opeenvolgende processen in de cel) die zorgt voor het verwijderen van ROS. Mensen produceren lage concentraties ROS tijdens normale celprocessen en hier heeft een gezond persoon helemaal geen last van. Overmatige oxidatieve stress kan echter leiden tot schade aan cellen met mogelijk celdood als resultaat. De hersenen zijn erg gevoelig voor oxidatieve stress door het grote verbruik van zuurstof, de lage antioxidantconcentraties en de hoge concentratie meervoudig onverzadigde lipiden. Meervoudig onverzadigde lipiden zijn zeer gevoelig voor oxidatie.

Het is bekend dat bij een ontsteking - of chronische ontsteking zoals het geval is in de ziekte MS - ROS en stikstofmonoxide vrijkomen die beiden oxidatieve stress tot gevolg kunnen hebben . Oxidatieve stress speelt daarom waarschijnlijk een belangrijke rol in het ziektemechanisme van MS [Sayre et al., 2005]. ROS en stikstofmonoxide die geproduceerd worden tijdens ontstekingen zijn geassocieerd met demyelinisatie en schade aan de axonen in EAE. In MS-patiënten gebeurt waarschijnlijk hetzelfde [Zipp and Aktas, 2006; Gilgun-Sherki et al., 2004; Sayre et al., 2005; Hauser and Oksenberg, 2006; Van Meeteren et al., 2005]. Onderzoek heeft aangetoond dat in het bloed van MS-patiënten aanwijzingen zijn te vinden, zoals een verlaagde vitamine-E-concentratie, die wijzen op oxidatieve stress [Sayre et al., 2005; Visconti et al., 2005].

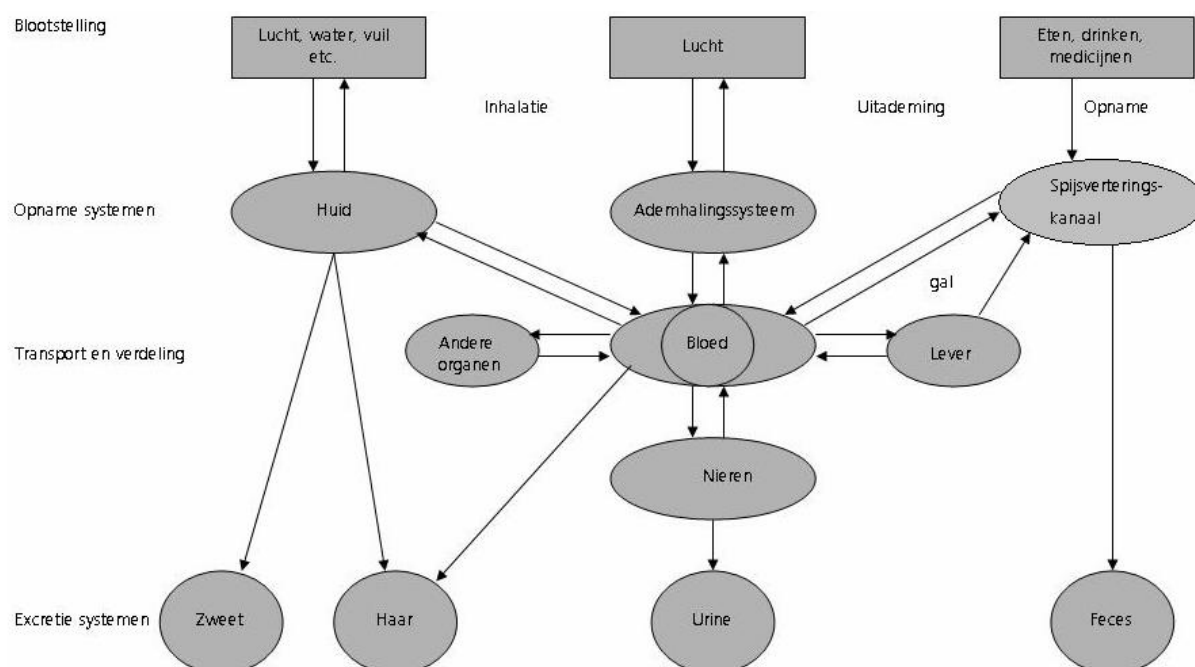
De schade door stikstofmonoxide wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het afschermen van natriumkanalen met stikstof. Door het afschermen van de natriumkanalen wordt de energieproductie geremd. Verlaging van de energieproductie zorgt voor verhoogde concentraties van natrium en calcium in cellen. Hoge concentraties natrium en calcium zijn schadelijk voor cellen [Zipp and Aktas, 2006; Hauser and Oksenberg, 2006]. Verschillende studies hebben aangetoond dat het wegvangen van stikstofmonoxide leidt tot onderdrukking van EAE in muizen [Sayre et al., 2005]. Het verlagen van de stikstofmonoxideconcentratie in MS-patiënten heeft wellicht hetzelfde effect.

Hoofdstuk 3

Rol van zware metalen in multiple sclerose

3.1 Metalen en het menselijk lichaam

Gedurende het leven wordt de mens blootgesteld aan zware metalen. Deze metalen kunnen door inademing (inhalatie), contact met de huid en door inname via de mond (van voedsel, drinken etc) in het lichaam terechtkomen. In het lichaam worden de metalen verwerkt (het metabolisme), in sommige gevallen gebruikt en dan weer uitgescheiden. Metalen kunnen uitgescheiden worden via zweet, haar, urine en feces. In figuur 3.1 staat een schematische weergave van het metabolisme van metalen in het menselijk lichaam. Zoals in het figuur is te zien vindt er een uitwisseling plaats van metalen tussen het bloed en de organen. Er is een evenwicht van concentraties tussen de verschillende organen en het bloed. De concentratie van metalen in het bloed en de urine wordt daarom veelal gebruikt voor de bepaling van de concentratie van metalen in het lichaam. Daarnaast kan de concentratie van metalen gemeten worden in zweet, haar, urine en de feces.



Figuur 3.1 Metabolisme van metalen na blootstelling via de huid, inhalatie en door opname. De pijlen geven aan hoe metalen worden getransporteerd en verdeeld in het lichaam [naar Gooyer and Clarkson, 2003].

Een aantal metalen zijn essentieel voor het lichaam, deze metalen zijn nodig in biologische processen. Veel enzymen zijn bijvoorbeeld voor hun werking afhankelijk van essentiële metalen. De essentiële metalen zijn: kobalt, koper, ijzer, magnesium, mangaan, molybdeem, selenium en zink. Een te lage of juist een te hoge concentratie van één of meerdere essentiële metalen kan zorgen voor een verstoring van het normaal functioneren van organen. Naast de essentiële metalen zijn er veel zware metalen, zoals kwik en lood, die het lichaam helemaal niet nodig heeft en deze metalen zijn al in lage concentraties schadelijk voor het lichaam [Gooyer and Clarkson, 2003]. Metalen kunnen schade aanrichten in het lichaam door radicalen te vormen, verstoring van de celmembranen en door de werking van eiwitten te veranderen [Visconti et al., 2005]. Metalen die het lichaam niet nodig heeft worden daarom zoveel mogelijk uitgescheiden en anders opgeslagen in het lichaam [Gooyer and Clarkson, 2003].

Metalen zoals kwik, zilver en goud, kunnen een immuunreactie in gang zetten in verschillende experimentele diermodellen. Deze immuunreacties kunnen in diermodellen leiden tot auto-immuniteit. Blootstelling aan metalen zou daarom een veroorzaker kunnen zijn van auto-immuniteit in mensen of zou kunnen zorgen voor relapsen in patiënten met een auto-immuunziekte [Rowley et al., 2005]. Het is onduidelijk of dit het geval is bij MS-patiënten.

Van een aantal metalen, bijvoorbeeld lood, is bekend dat deze het immuunsysteem kunnen onderdrukken. Hierdoor komt de afweer van het lichaam in het gevaar. Naast het onderdrukken van het immuunsysteem zijn er metalen die overgevoeligheidsreacties veroorzaken in het lichaam. Een bekend voorbeeld hiervan is de huiduitslag waar veel mensen last van krijgen door het dragen van sieraden waarin nikkel is verwerkt. Andere metalen die overgevoeligheid kunnen veroorzaken zijn onder andere: kwik, goud, beryllium, chroom en platinum [Gooyer and Clarkson, 2003]. Stejskal et al. [1999] hebben een test, MELISA (*Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay*), ontwikkelt waarmee metaalallergieën aangetoond kunnen worden in het bloed. Er is veel discussie geweest rondom de werking van de test in de reguliere en niet-reguliere geneeskunde. In de reguliere geneeskunde wordt de test niet gebruikt omdat deze niet zou deugen. In de niet-reguliere geneeskunde wordt de test veelvuldig gebruikt.

3.2 De rol van metalen in het ziektemechanisme van multiple sclerose

In hoofdstuk 2 is gebleken dat wordt aangenomen dat omgevingsfactoren een rol spelen in het ontstaan van MS. Het is echter onbekend welke omgevingsfactoren een rol spelen. Zware metalen spelen in ieder geval een rol in verschillende processen in het menselijk lichaam, ook bij de ziekte MS.

3.2.1 Metalloproteinases

Metalloproteinases zijn enzymen die een essentiële rol vervullen bij verschillende biologische processen. Metalloproteinases spelen bijvoorbeeld een rol bij de embryonale ontwikkeling en de ontwikkeling van weefsels en organen. Daarnaast spelen metalloproteinases ook een rol in de pathologie van verschillende ziekten zoals ontstekingen, artritis, hart en vaatziekten en kanker [Ram et al., 2006].

Er zijn verschillende 'families' van metalloproteinases. Een van deze families is de matrix-metalloproteinases. De matrix-metalloproteinases zijn enzymen die het omhulsel van cellen, de matrix, kunnen veranderen. In de CSV van MS-patiënten kunnen verschillende matrix-metalloproteinases aangetoond worden. Deze enzymen zijn niet te vinden in de CSV van gezonde personen [Hauser and Oksenberg, 2006; Ram et al., 2006].

In MS veroorzaken de matrix-metalloproteinases de afbraak van de bloed-hersenbarrière en versterken daarnaast de ontstekingsreacties die plaatsvinden in de het CZS. De matrix-metalloproteinases versterken de ontstekingsreactie door het in stukken knippen (klieven) van myeline. Door het klieven komen er antigenen vrij die herkend kunnen worden door T-cellen en B-cellen, wat zorgt voor een immuunreactie [Hauser and Oksenberg, 2006;]

Ram et al., 2006; Horssen et al., 2006]. Matrix-metalloproteinasen worden gezien als een mogelijk doelwit voor een therapie tegen MS [Ram et al., 2006].

T-cellen en macrofagen reguleren de hoeveelheid en de activiteit van de matrix-metalloproteinasen in het weefsel. Na aanmaak van de matrix-metalloproteinasen zijn deze niet direct actief. De matrix-metalloproteinasen worden pas actief nadat ze van vorm zijn veranderd door andere enzymen. Door het veranderen van de vorm komt het domein dat verantwoordelijk is voor de werking van de matrix-metalloprotease, het actieve domein, vrij. In het actieve domein is een zinkmolecuul aanwezig. Zink is verantwoordelijk voor de werking van het enzym en zonder zink heeft het enzym geen activiteit. Tegelijkertijd met de productie van het enzym wordt de remmer (inhibitor) van het enzym geproduceerd. De inhibitoren zijn eiwitten die binden aan het enzym zodat het actieve domein bedekt wordt. Hierna wordt het enzym afgebroken. Het produceren van inhibitoren zorgt ervoor dat het enzym niet oneindig zijn werk blijft doen [Ram et al., 2006].

Naast de rol van matrix-metalloproteinasen in het afbreken van de bloed-hersenbarrière en het ontstekingsproces spelen ze ook een rol in het herstellen van schade in het zenuwstelsel na een ontsteking. Matrix-metalloproteinasen kunnen de schade aan het zenuwstelsel herstellen door de matrix van cellen te herstellen. Daarnaast kunnen metalloproteinasen axon regeneratie bevorderen, zodat de schade aan de axonen hersteld wordt [Hsu et al., 2006; Horssen et al., 2006]. Indien matrix-metalloproteinasen ooit als doelwit voor een therapie tegen MS worden onderzocht dan is het van belang dat goed onderzocht wordt op welk tijdstip in het ziekteproces de therapie wordt toegepast. Tijdens een ontsteking werkt de eventuele therapie wellicht gunstig, maar de therapie zal zeker niet gebruikt moeten worden tijdens de herstelfases van de ziekte. Herstelfases en nieuwe aanvallen kunnen gelijktijdig optreden en dit maakt de toepassing van de eventuele therapie moeilijk.

3.2.2 Metaalafhankelijke B-cellen

In drie recente studies is aangetoond dat in het bloed van MS-patiënten antilichamen zijn te vinden die effectief MBP, een eiwit in de myelineschedes, kunnen binden. Na de binding worden processen in gang gezet die de myelineschedes beschadigen [Polosukhina et al., 2004, Polosukhina et al., 2005; Polosukhina et al., 2006]. Eén van bovenstaande studies heeft aangetoond dat een deel van de IgG-antilichamen metaal afhankelijk is [Polosukhina et al., 2006]. IgG-antilichamen is één van de vijf groepen antilichamen die aanwezig zijn in het lichaam.

Metaalafhankelijke IgG-antilichamen zijn niet in staat MBP te binden in afwezigheid van metaalionen. De IgG-antilichamen hebben een metaal nodig om te kunnen werken, om geactiveerd te worden. De metalen die tot activatie van de IgG-antilichamen leiden zijn: magnesium, mangaan, koper, calcium, nikkel, ijzer, kobalt, zink en lood. Experimentele studies met humaan bloed (buiten het menselijk lichaam) laten zien dat EDTA, een chelator, de activiteit van de metaalafhankelijke antilichamen verlaagt. Toevoeging van metaalionen leidt tot een verhoogde activiteit van de antilichamen.

Het effect van EDTA op de activiteit van antilichamen was verschillend voor bloedmonsters van verschillende personen. Dit kan wijzen op een verschil in de hoeveelheid metaalafhankelijke antilichamen in het bloed of de activiteit van de antilichamen tussen personen. Er is ook een verschil in voorkeur voor de verschillende metalen tussen antilichamen van verschillende personen [Polosukhina et al., 2006]. Het onderzoek uitgevoerd door Polosukhina et al. is het eerste onderzoek dat metaalafhankelijke antilichamen aantoonde in het serum van MS-patiënten. Meer onderzoek is nodig om deze resultaten te bevestigen en om te onderzoeken of dit een mogelijkheid biedt voor een therapie voor MS-patiënten.

Antilichamen hebben net als metalloproteinasen een dubbele rol in het ziekteproces van MS. De antilichamen zijn aan de ene kant verantwoordelijk voor schade in het CZS, maar spelen daarnaast ook een rol in het herstellen van

de schade [Polosukhina et al., 2006, Archelos et al., 2000]. Met de dubbele rol moet rekening worden gehouden bij de eventuele ontwikkeling van nieuwe therapieën.

3.2.3 Oxidatieve stress

Oxidatieve stress speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het ziektemechanisme van MS [Sayre et al., 2005, Gilgun-Sherki et al., 2004; Sayre et al., 1999]. Onder normale omstandigheden wordt oxidatieve stress veroorzaakt door ROS en stikstofmonoxide, onder controle gehouden door de antioxidanten. Belangrijke antioxidanten zijn cytosolair koper-zink superoxide dismutase en mitochondriale mangaan superoxide dismutase. Deze antioxidanten zijn voor hun werking afhankelijk van essentiële metalen. De antioxidanten maken ROS onschadelijk door deze te neutraliseren waardoor ze geen schade meer kunnen aanrichten in het lichaam [Sayre et al., 2005, Gilgun-Sherki et al., 2004].

Het is bekend dat hoge concentraties van metalen kunnen zorgen voor oxidatieve stress. Metaalionen zijn metalen die geladen zijn en daardoor in staat om met allerlei moleculen te reageren zoals zuurstof, waterperoxide en eiwitten. Door een binding aan te gaan kunnen de metalen de vorming van vrije radicalen veroorzaken. Dit leidt tot oxidatieve stress als niet genoeg antioxidanten in het lichaam aanwezig zijn.

Omdat metaalionen aan vrijwel alles in het lichaam kunnen binden is de concentratie vrije metaalionen gewoonlijk heel laag in het lichaam [Sayre et al., 2005, Sayre et al., 1999]. In de gebonden vorm kunnen metaalionen echter ook oxidatieve stress veroorzaken in het lichaam zolang ze nog geladen zijn. Zolang een metaal nog geladen is kan deze immers nog binden aan allerlei moleculen en eiwitten [Sayre et al., 2005].

3.2.4 IJzer en myeline

IJzer is nodig voor een goede opbouw van myeline. Een tekort aan ijzer in de ontwikkeling zorgt voor minder myeline en minder compact myeline. Veel enzymen die betrokken zijn bij de synthese van myeline hebben ijzer nodig voor hun werking. Een hoge concentratie van ijzer wordt dan ook gevonden in myeline en de oligodendrocyten [Zhang et al., 2006; Rensberg et al., 2005]

De hoge concentratie van ijzer in de myelineschedes en oligodendrocyten schept de mogelijkheid dat tijdens het verloop van MS een verstoring in de ijzerbalans zorgt voor de productie van vrije radicalen die oxidatieve stress veroorzaken. Tijdens een herstelfase in de ziekte is ijzer echter nodig voor de productie van myeline zodat de myelineschedes hersteld kunnen worden.

De rol van ijzer in het ziektemechanisme van MS is niet helemaal duidelijk. Een studie in muizen heeft aangetoond dat een lage inname van ijzer muizen beschermt tegen de ontwikkeling van EAE. Er is echter ook een studie uitgevoerd waarbij een MS-patiënt stabiliseerde nadat deze dagelijks ijzersupplementen innam naast een aantal andere nutriënten. Dit laatste onderzoek suggereert dat een tekort aan ijzer een rol speelt in MS [Rensberg et al., 2005.]

Als gevolg van het proces van veroudering zijn er ijzerafzettingen te vinden in de hersenen. Sommige studies hebben aangetoond dat in de hersenen van MS-patiënten grotere ijzerafzettingen worden gevonden dan in gezonde mensen. Deze resultaten werden echter niet in alle studies gevonden [LeVine, 1997; Zhang et al., 2005; Gilgun-Sherki et al., 2004; LeVine and Chakrabarty, 2004].

3.3 Relatie tussen amalgaamvullingen en multiple sclerose

Er is veel onrust over het effect van amalgaamvullingen op de gezondheid. Amalgaamvullingen zijn één van de bronnen van kwik. Vele studies zijn uitgevoerd, waarbij tegengestelde resultaten werden gevonden. Sommige studies vonden negatieve gezondheidseffecten terwijl anderen deze niet vonden. Verschillende internationale en

regulerende instanties hebben de potenties van amalgaamvullingen om gezondheidsproblemen te veroorzaken laten onderzoeken en hieruit is geen advies tegen gebruik gegeven. Deze instanties gaan ervanuit dat de concentraties kwik die vrijkomen uit amalgaamvullingen geen schadelijke gevolgen hebben voor de gezondheid [Bates, 2006].

Veel mensen zijn echter van mening dat amalgaamvullingen wel degelijk gezondheidsklachten veroorzaken. Er zijn dan ook verschillende sites te vinden op het Internet die pleiten tegen het gebruik van amalgaamvullingen. Daarnaast zijn er een aantal grote organisaties opgericht, zoals de '*Australasian Society of Oral Medicine & Toxicology*' (ASOMT), de '*International Academy of Oral Medicine and Toxicology*' (IAOMT) en de '*Nederlandse Vereniging tot bevordering van de Biologische Tandheelkunde*' (NVBT) die wijzen op de gevaren van amalgaamvullingen en die advies geven over het veilig verwijderen van de vullingen.

Het verschil van mening over het effect van amalgaamvullingen op de gezondheid is ook terug te vinden tussen de reguliere en niet-reguliere geneeskunde. In de reguliere geneeskunde worden amalgaamvullingen niet gezien als de oorzaak van gezondheidsklachten, behalve in het geval van een metaalallergie. In de niet-reguliere geneeskunde worden amalgaamvullingen echter zeer vaak gezien als de oorzaak van uiteenlopende gezondheidsklachten. Gebitsanering, het verwijderen van amalgaamvullingen, wordt dan ook vaak aangeraden in de niet-reguliere geneeskunde.

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd naar het effect van verlaging van de kwikconcentratie in het lichaam. De kwikconcentratie werd verlaagd met behulp van chelatietherapie. De onderzoeken zijn gedaan bij mensen die tijdens het werk blootgesteld worden aan kwik en bij mensen met amalgaamvullingen. De studies laten een verhoging zien van kwik in de urine na chelatietherapie. Mensen met een kwikvergiftiging door een hoge blootstelling aan kwik, veroorzaakt door blootstelling op het werk of een ongeluk, hadden minder gezondheidsklachten na chelatietherapie [Englund et al., 1994].

In één van de studies is gekeken naar het effect van chelatietherapie bij mensen met amalgaamvullingen. In deze studie is naast het effect van orale chelatie op de concentratie kwik in urine ook gekeken naar de concentratie kwik in het bloed en bloedplasma. De concentratie kwik in urine was verhoogd, de concentratie in bloed was verlaagd na chelatietherapie. Daarnaast werd in deze studie gekeken wat het effect van chelatietherapie was op de gezondheid. Dit werd gedaan door tien personen te behandelen met DMSA, een kwikchelator, en tien andere personen te behandelen met een placebo. Uit het onderzoek kwam naar voren dat de chelatietherapie geen effect had op de klachten. Tijdens het onderzoek werd de behandeling met DMSA bij drie personen gestopt omdat deze personen ernstige bijwerkingen vertoonden [Englund et al., 1994].

Naast onderzoek naar het effect van kwik uit amalgaamvullingen in de algemene populatie, is er ook specifiek onderzoek gedaan naar het effect van amalgaamvullingen op de gezondheid van MS-patiënten. Ondanks dat verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd, is het nog niet duidelijk of er een associatie is tussen amalgaamvullingen en MS. De verschillende studies [McGrother et al., 1999; Bangsi et al., 1998; Siblingrud and Kienholz, 1994; Prochazkova et al., 2004; Bates et al., 2004; Casetta et al., 2001] hebben namelijk vele beperkingen, wat het interpreteren van de resultaten bemoeilijkt. Beperkingen die vrijwel altijd een rol spelen zijn de duur van de studie en de keuze van de onderzoekspopulatie.

Een korte studie kan weinig zeggen over de langetermijneffecten van de blootstelling. Langdurende studies zijn nodig om het langetermijneffect van blootstellingen aan kwik op de gezondheid van MS-patiënten te verduidelijken. De keuze van de onderzoekspopulatie zorgt vaak voor resultaten die niet gelden voor alle mensen. Een voorbeeld hiervan is het feit dat niet alle mensen toegang hebben tot optimale tandartszorg door de economische status van deze mensen. Hierdoor wordt een bepaalde groep mensen onterecht uitgesloten van de studie. Dit heeft effect op de resultaten.

Naast de beperkingen van de studies kan er geen eenduidige conclusie worden gegeven over het effect van amalgaamvullingen op de gezondheid van MS-patiënten omdat resultaten elkaar tegenspreken [Bates, 2006]. Een goed opgezette studie in een grote populatie van MS-patiënten is nodig om het effect van amalgaamvullingen op de gezondheid van MS-patiënten te verduidelijken.

Tot slot is het bekend dat er mensen zijn die overgevoelig reageren op amalgaamvullingen. Het is niet bekend of juist MS-patiënten overgevoelig zijn voor amalgaamvullingen. Een overvoeligheidsreactie heeft effect op het immuunsysteem en dat zou bij MS-patiënten wellicht ernstige gevolgen kunnen hebben. Hierover is in de wetenschappelijke literatuur niets gepubliceerd.

3.4 Concentraties van metalen in MS-patiënten

Om te kunnen beoordelen of chelatietherapie effectief kan zijn voor MS-patiënten is het van belang te weten of MS-patiënten worden blootgesteld aan concentraties van metalen die schadelijk zijn voor het lichaam. Als er verschillen bestaan in concentraties van metalen tussen MS-patiënten en gezonde mensen dan is dit een aanwijzing dat chelatietherapie mogelijk effectief zou kunnen zijn.

Verschillende studies hebben onderzoek gedaan naar de concentratie van metalen in het lichaam van MS-patiënten. De concentratie van metalen in het bloed is een indicatie van de concentratie van metalen in de weefsels, omdat er altijd een evenwicht is tussen bloed en weefsels. Een verandering van de concentratie in een weefsel zal daarom leiden tot een verandering van de concentratie in het bloed, omdat er opnieuw een evenwicht moet worden gezocht [Gooyer and Clarkson, 2003]. Een overzicht van verschillende studies die de metaal concentraties in het bloed van MS-patiënten hebben vergeleken met gezonde personen is weergegeven Tabel 3.1.

Uit de studie van Forte et al. [2005] onder zestig MS-patiënten en zestig gezonde controle personen kwam naar voren dat de concentraties kobalt, koper en nikkel verhoogd zijn in bloed van MS-patiënten. De concentraties beryllium, ijzer, kwik, magnesium, molybdeen, lood en zink waren lager in MS-patiënten in vergelijking met gezonde mensen. De concentraties aluminium, barium, bismut, calcium, cadmium, chroom, lithium, mangaan, antimoon, silicium, tin, strontium, thallium, vanadium, wolfram en zirkonium waren gelijk in MS-patiënten en gezonde personen. De concentraties van vijf elementen; koper, beryllium, kwik, kobalt en molybdeen, bleken mogelijk gebruikt te kunnen worden voor de diagnose van MS. Meer onderzoek is echter nodig om dit te bevestigen en om deze gegevens te combineren met andere gegevens die de metaal concentraties kunnen beïnvloeden zoals: de socio-economische status, beroep, dieet en familiegeschiedenis van een patiënt.

In een studie gedaan door Visconti et al. [2005] is gekeken naar de concentraties van metalen in het bloed van twaalf MS-patiënten tijdens een eerste demyeliniserende aanval. In deze studie werden de patiënten zes maanden gevolgd. De concentraties lithium en lood varieerden sterk gedurende de zes maanden. De concentraties calcium, koper, magnesium en zink varieerden weinig en dit is toe te schrijven aan de actieve regulatie van deze metalen door het lichaam. De concentraties van de metalen werden vergeleken met de concentraties in twaalf gezonde controle personen. De concentraties lithium en ijzer waren lager in de MS-patiënten dan in de gezonde personen. De concentraties barium, calcium, cadmium, chroom, magnesium, mangaan, molybdeen, nikkel, antimonium, silicium, tin en zirkonium waren hoger in MS-patiënten dan gezonde personen. Er waren geen verschillen in de concentraties aluminium, beryllium, bismut, kobalt, koper, kwik, lood, vanadium, titanium, wolfram en zink. McGrother et al [1999] vonden geen verschillen in de concentratie lood en kwik in het bloed en de urine tussen mensen met MS en gezonde mensen.

Tabel 3.1 Overzicht van de concentratie van verschillende metalen in het bloed van MS-patiënten ten opzichte van de concentratie van de metalen in gezonde mensen.

Metaal	Concentratie		
	verhoogd	gelijk	verlaagd
Aluminium		[Visconti et al., 2005; Forte et al., 2005]	
antimonium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Barium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Beryllium		[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]
Bismut		[Visconti et al., 2005; Forte et al., 2005]	
Calcium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Cadmium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
IJzer			[Forte et al., 2005; Visconti et al., 2005]
Chroom	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Kobalt	[Forte et al., 2005]	[Visconti et al., 2005]	
Koper	[Forte et al., 2005]	[Visconti et al., 2005]	
Kwik		[McGrother et al., 1999; Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]
Lithium		[Forte et al., 2005]	[Visconti et al., 2005]
Lood		[McGrother et al., 1999; Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]
Magnesium	[Visconti et al., 2005]		[Forte et al., 2005]
Mangaan	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Molybdeen	[Visconti et al., 2005]		[Forte et al., 2005]
Nikkel	[Forte et al., 2005; Visconti et al., 2005]		
Silicium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Strontium		[Forte et al., 2005]	
Thallium		[Forte et al., 2005]	
Tin	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	
Titanium		[Visconti et al., 2005]	
Vanadium		[Visconti et al., 2005; Forte et al., 2005]	
Wolfraam		[Visconti et al., 2005; Forte et al., 2005]	
Zink		[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]
Zirkonium	[Visconti et al., 2005]	[Forte et al., 2005]	

Uit Tabel 3.1 blijkt dat er geen vast patroon is te vinden in de concentratie van metalen in MS-patiënten. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er verschillen zijn in de metaalconcentraties tussen MS-patiënten. Deze verschillen kunnen ontstaan door verschillende factoren, zoals leefgewoonten (dieet etc) en de fase van de ziekte. Door de verschillen is het moeilijk zonder individueel onderzoek te bepalen of een MS-patiënt schade ondervindt van een blootstelling aan zware metalen. Daarnaast is het onduidelijk of bepaalde metalen een belangrijke rol spelen in de ziekte.

Melo et al. [2003] hebben een verlaagde concentratie mangaan en een verhoogde concentratie koper gevonden in het CSV van MS-patiënten. Er werd geen verschil gevonden in de zinkconcentratie. Fung et al. [1997] vonden geen significant hogere concentratie kwik in hersenen van overleden MS-patiënten in vergelijking met overleden mensen zonder MS [Fung et al., 1997].

Geconcludeerd kan worden dat er niet veel studies zijn gepubliceerd over de concentraties van metalen in de lichamen van MS-patiënten. Hierdoor ontbreekt een duidelijk beeld van de blootstelling aan metalen van MS-patiënten. Dit maakt het ook lastig om te bepalen of chelatietherapie een goede therapie is voor MS-patiënten.

Hoofdstuk 4

Chelatietherapie

4.1 Chelatie in de natuur

Chelatietherapie is afgeleid van het proces chelatie dat in de natuur een centrale plaats inneemt. Chelatie is een proces waarbij metaalionen worden gebonden. In mensen, dieren en in planten is chelatie nodig om goed te kunnen functioneren. In planten wordt chelatie bijvoorbeeld gebruikt om magnesium in chlorofyl te binden. In het menselijk lichaam wordt ijzer in hemoglobine gebonden via chelatie. Chelatie is, behalve in de natuur, op vele manieren toegepast in de industrie. EDTA, een bepaalde chelator, wordt bijvoorbeeld gebruikt als waterontharder door calciumionen in hard water te binden. Tot slot vindt de chelatie nog vele toepassingen in de reguliere en de niet-reguliere geneeskunde, de zogenoemde chelatietherapie. Verschillende toepassingen van chelatietherapie in de geneeskunde en de effectiviteit van deze toepassingen zullen in dit hoofdstuk worden behandeld.

4.2 Mechanisme achter chelatietherapie

Chelatietherapie is een therapie waarbij een middel in het lichaam wordt gebracht, meestal via een infuus maar ook oraal, met als doel zware metalen uit het lichaam te verdrijven. Dit gebeurt aan de hand van een chemische binding. Een aantal organische moleculen hebben twee of meer flexibele 'armen' met een sterk elektronegatieve groep. Deze moleculen worden chelerende verbindingen of chelatoren genoemd. De chelatoren kunnen metaalionen, die elektropositief zijn, binden met hun sterk elektronegatieve groep. De binding vindt dus plaats door de gecombineerde aantrekkingskracht van de elektronegatieve en elektropositieve groepen. Door de binding kunnen de vaak slecht oplosbare metaalionen in oplossing gaan en afgevoerd worden uit het lichaam via de urine of de feces. Metalen die niet geladen zijn kunnen niet verwijderd worden uit het lichaam met behulp van chelatietherapie [Andersen, 1999].

4.3 Chelatietherapie en het menselijk lichaam

De resultaten van chelatietherapie zijn vaak anders dan wordt verwacht op basis van het mechanisme achter chelatietherapie. In het lichaam zijn er een aantal processen en factoren die het effect van chelatietherapie kunnen beïnvloeden. Deze processen en factoren worden hieronder besproken.

Het belangrijkste doel van chelatietherapie is het verwijderen van metalen die schadelijk zijn voor het lichaam. Een stabiel complex moet worden gevormd tussen de chelator en het metaalion, wat vervolgens veilig afgevoerd kan worden door het lichaam. Dit is echter niet altijd het geval. Vaak worden complexen gevormd waarbij

het metaalion gebonden aan de chelator nog steeds schade kan aanrichten. Bij deze complexen is het metaalion niet helemaal afgeschermd waardoor het nog steeds aan allerlei moleculen en eiwitten kan binden. Een bijkomend probleem hierbij is dat door de binding aan de chelator het metaalion niet meer afgeschermd kan worden door eiwitten van het lichaam die normaal deze metaalionen onschadelijk maken.

Daarnaast zal, afhankelijk van het complex dat wordt gevormd, de verdeling van de metaalionen over de weefsels in het lichaam veranderen. Door de mobilisatie van de metaalionen, als het gevolg van de chelatietherapie, kunnen metaalionen schade aanrichten in andere delen van het lichaam en zich in andere weefsels gaan ophopen. Complexen die goed in vet opgenomen kunnen worden zullen bijvoorbeeld vooral in de hersenen terechtkomen met alle gevolgen van dien. Het is daarom van belang dat een chelator wordt gekozen die goed wateroplosbaar is zodat het complex via de urine snel afgevoerd kan worden.

Het chelator-metaalion complex is eigenlijk geen binding maar een evenwichtsituatie. Dit evenwicht is afhankelijk van de sterkte van de aantrekkingskracht tussen de chelator en een metaalion. Zodra bijvoorbeeld een metaalion in de buurt komt van het complex met een sterkere aantrekkingskracht tot de chelator dan zal dit metaalion het gebonden metaal verdringen van zijn plek. Op deze manier kunnen dus ook essentiële metalen weggevangen worden uit het lichaam. Er moet dus goed worden nagedacht over de specificiteit van de chelator. Als er bijvoorbeeld een overschot van koper in het lichaam is, dan moet een chelator worden gebruikt die koper sterk bindt en bij voorkeur geen andere metalen.

De concentraties van metaalionen, eiwitten en chelatoren kunnen het effect van chelatietherapie beïnvloeden. Een metaalion dat in een hoge concentratie voorkomt in het bloed zal bijvoorbeeld eerder binden aan een chelator dan wanneer deze concentratie lager is. De kans dat een metaalion een chelator tegen zal komen is dan immers veel groter. Als het metaalion in lage concentraties aanwezig is dan zullen andere metaalionen eerder binden en uit het lichaam worden verdreven. Dit kan leiden tot tekorten van essentiële metalen [Andersen, 1999].

4.4 Gezondheidsrisico's van chelatietherapie

4.4.1 Gezondheidsrisico's

Op basis van voorgaande paragraaf zijn een aantal risico's bij het gebruik van chelatietherapie te beschrijven. Voordat met chelatietherapie wordt gestart is het wenselijk dat de patiënt op de hoogte is van deze mogelijke risico's.

Chelatietherapie is niet specifiek voor één metaal. Het ene metaal kan het andere metaal verdringen van zijn plek in de chelator door een verschil in affiniteit voor de chelator. Op deze manier kunnen dus ook essentiële metalen uit het lichaam worden gedreven. Als het lichaam een tekort heeft aan essentiële metalen leidt dit tot schade in het lichaam. Essentiële metalen zijn bijvoorbeeld nodig voor de aanmaak van RNA, DNA en eiwitten in cellen. Daarnaast zijn veel enzymen voor hun werking afhankelijk van deze metalen [Sayre et al., 2005; Andersen, 1999].

Enzymen die een rol spelen in het tegengaan van oxidatieve stress zijn bijvoorbeeld afhankelijk van metalen. Metalen spelen een dubbele rol in oxidatieve stress. Metalen kunnen namelijk een pro-oxidante werking hebben, wat betekent dat deze oxidatieve stress bevorderen. Aan de andere kant hebben sommige metalen een antioxidant werking en voorkomen oxidatieve stress. Cytosolaire koper-zink superoxide dismutase en mitochondriale mangaan superoxide dismutase zijn twee antioxidanten die voor hun werking afhankelijk zijn van metalen. Een tekort aan metalen die een nodig zijn voor een goede antioxidant werking is schadelijk voor het lichaam [Sayre et al., 2005].

Een ander risico van chelatietherapie is het mobiliseren van metalen. Dit kan op twee manieren schade veroorzaken in het lichaam. Ten eerste kan tijdens het transport van de metalen schade worden aangericht omdat sommige chelator-metaalcomplexen meer schade aanrichten dan het vrije metaalion in het lichaam. Het ijzer-EDTA complex is bijvoorbeeld meer actief in het vormen van ROS afhankelijk schade aan DNA dan vrije ijzerionen [Sayre et

al., 2005]. Daarnaast kan de mobilisatie van metalen ervoor zorgen dat metalen zich gaan ophopen in een bepaald weefsel, bijvoorbeeld de hersenen of in bot, met alle gevolgen van dien [Andersen, 1999].

Verschillende studies hebben bijwerkingen gerapporteerd bij het gebruik van chelatietherapie. De volgende bijwerkingen worden genoemd: nierfalen, hartritmestoornissen, tetanie (verhoogde spierprikkelijkheid), hypocalcemia (tekort aan calcium), hypoglykemie (te lage bloedsuikerspiegel), hypotensie (abnormaal lage bloeddruk), beenmerg onderdrukking, slechtere bloedstolling, epileptische aanval en ademhalingsproblemen [Arthur et al., 2006; Chagan et al., 2002].

In het niet-reguliere circuit spreekt men over vrijwel geen bijwerkingen bij mensen met een goede nierwerking, behalve pijn in de arm op de plek waar het infuus wordt ingebracht. In sommige gevallen wordt vermoeidheid aan het begin van de behandeling gemeld en in zeldzame gevallen spreken patiënten over misselijkheid en diarree [Defares en Van der Schaar, 2006].

4.4.2 Gezondheidsrisico's beperken

De gezondheidsrisico's kunnen beperkt worden door de patiënt goed te onderzoeken alvorens gestart wordt met chelatietherapie. Het moet duidelijk zijn wat de gezondheidsklachten van de patiënt zijn en waardoor deze worden veroorzaakt. Daarnaast moet aangetoond worden dat er daadwerkelijk een overschot is aan metalen en om welke metalen het precies gaat.

Een overschot van metalen in het lichaam kan bepaald worden met behulp van een provocatietest. Metingen in het bloed alleen zijn vaak niet genoeg omdat alleen acute of zeer hoge metaalblootstellingen te meten zijn in het bloed. Bij een provocatietest wordt een chelator toegediend aan de patiënt en vervolgens wordt na een bepaalde tijd de concentratie van metalen in de urine gemeten. De hoeveelheid metalen in de urine is de maat van de metaalbelasting in het lichaam. Klinieken die chelatietherapie uitvoeren gebruiken verschillende protocollen voor het uitvoeren van een provocatietest. Een uitgebreid protocol voor verschillende provocatietesten is beschreven door Van der Schaar (2006).

Zodra bekend is aan welk metaal of metalen de patiënt een overschot heeft kan de juiste chelator gekozen worden. Om gezondheidsklachten door tekorten van nutriënten te voorkomen wordt tijdens chelatietherapie vitaminen, mineralen en sporenelementen (waaronder essentiële metalen) toegediend aan de patiënt.

4.5 Toepassingen van chelatietherapie in de geneeskunde

4.5.1 Reguliere geneeskunde

In de reguliere geneeskunde wordt chelatietherapie gebruikt om zware metalen uit het lichaam te verdrijven in het geval van een metaalvergiftiging. Een metaalvergiftiging kan op verschillende manieren ontstaan, opzettelijk of niet-opzettelijk door inname van een grote hoeveelheid van een metaal, via werk of via een ongeluk. Daarnaast kan een metaalvergiftiging ontstaan door ziekten.

Er zijn twee ziekten waarbij metalen worden gestapeld, de ziekte van Wilson en hemochromatose. Beide ziekten worden behandeld met chelatietherapie. De ziekte van Wilson is een erfelijke ziekte waarbij koper niet goed uitgescheiden kan worden door het lichaam. Daardoor vindt ophoping plaats van koper in verschillende organen, vooral de hersenen en de lever [Gooyer and Clarkson, 2003].

Er zijn twee vormen van hemochromatose: primair en secundair hemochromatose. Primair hemochromatose is een erfelijke aandoening waarbij het lichaam ijzer niet goed uit kan scheiden. Secundair hemochromatose is vrijwel altijd het gevolg van een andere ziekte. De oorzaak ligt dan vaak bij het beenmerg, dat afwijkende rode bloedcellen produceert. Deze afwijkende cellen worden te snel afgebroken waardoor bloedarmoede ontstaat. Om deze afbraak tegen te gaan maakt het lichaam veel nieuwe rode bloedcellen aan. Voor deze extra productie heeft het lichaam

allerlei grondstoffen nodig, waaronder ijzer. De opname van ijzer uit de dunne darm wordt 'automatisch' opgevoerd, ook wanneer in andere organen al te veel ijzer is opgeslagen. Wanneer de bloedarmoede blijft toenemen is het noodzakelijk dat de patiënt herhaaldelijk bloedtransfusies ondergaat. Dit leidt tot ijzerstapeling, want bij iedere transfusie neemt de ijzervoorraad toe. Deze ijzerstapeling wordt behandeld met chelatietherapie [Rubin and Farber, 1999].

4.5.2 Niet-reguliere geneeskunde

In het niet-reguliere circuit wordt chelatietherapie toegepast bij angina pectoris, pijn in de benen als gevolg van onvoldoende doorbloeding, een te hoog cholesterolgehalte, een te hoge bloeddruk, vaatproblemen door suikerziekte, vermoeidheid, afname van vitaliteit, reumatische aandoeningen, een dreigende beroerte, seniliteit in een vroeg stadium en als preventie voor mensen met een hoog risico voor hart- en vaatziekten (zware rokers, mensen met een hoog cholesterolgehalte, diabetes of een erfelijk verhoogd risico). Veel van de klachten behoren tot de hart- en vaatziekten en zouden ontstaan door chronische metaalvergiftigingen. Deze metaalvergiftigingen zijn niet te meten in het bloed omdat de metalen zich in weefsels hebben genesteld. De chronische blootstelling aan metalen kan worden aangetoond met behulp van een provocatietest. Volgens Defares en van der Schaar [2006] wordt in het reguliere circuit een provocatietest met chelatoren vrijwel nooit uitgevoerd en daarom worden veel chronische metaalvergiftigingen over het hoofd gezien

De strijd over de werking van chelatietherapie bij hart- en vaatziekten tussen de reguliere en de niet-reguliere geneeskunde is eigenlijk al jaren aan de gang. In eerste instantie werd chelatietherapie toegepast bij mensen met een zwaarmetaalvergiftiging. Tijdens deze behandeling kwam naar voren dat bij sommige mensen ook andere klachten, die veroorzaakt worden door van hart- en vaatziekten, verdwenen door de therapie. Tussen 1957 en 1967 werd chelatietherapie dan ook in toenemende mate toegepast in klinieken in Amerika bij verschillende hart- en vaatziekten. Het succes van chelatietherapie werd steeds groter en gezonde mensen wilden de therapie zelfs preventief gaan toepassen om de vaten gezond te houden. Toen in 1962 de dramatische effecten van softenon gebruik duidelijk werden, werden de Amerikaanse eisen voor de registratie van geneesmiddelen verscherpt. Er werd een wet aangenomen waarin was vastgelegd dat van alle geneesmiddelen moest worden bewezen dat ze veilig en onschadelijk waren, maar ook dat ze werkzaam waren tegen desbetreffende ziekten. Om dit alles te bewijzen zijn veel onderzoeken nodig die veel geld kosten. Er waren, en zijn nog steeds, geen investeerders te vinden voor het hiervoor benodigde onderzoek naar chelatietherapie. Sinds 1963 wordt chelatietherapie door reguliere specialisten en huisartsen niet meer toegepast, behalve voor de behandeling van vergiftigingen met zware metalen. De therapie wordt afgewezen omdat het wetenschappelijke bewijs van de werking van chelatietherapie ontbreekt [Defares en Van der Schaar, 2006].

In de loop van de jaren zijn er een aantal onderzoeken gedaan naar de werking van chelatietherapie bij patiënten met hart- en vaatziekten. Drie literatuurstudies [Shrihari et al., 2006; Arthur et al., 2006; Chagan et al., 2002] hebben onderzocht wat bekend is over het effect van chelatietherapie bij patiënten met hart- en vaatziekten. Alledrie de studies kwamen met dezelfde conclusie: verschillende onderzoeken hebben tegengestelde resultaten. Vrijwel al het bewijs dat het gebruik van chelatietherapie ondersteunt zijn case-reports (succes verhalen van een enkele persoon) en korte studies in kleine groepen personen zonder controle personen. Studies zonder controle personen hebben verbeteringen van de klachten gerapporteerd.

In studies met controlepersonen werden de verbeteringen van de klachten echter toegeschreven aan het placebo-effect¹. Op basis van de beschikbare informatie bevelen alledrie de literatuurstudies chelatietherapie niet aan

¹ In studies met controle personen wordt de studiepoulatie verdeeld in twee groepen. Eén groep krijgt het te onderzoeken medicijn en de andere groep, de controle-personen, ontvangt het medicijn niet. Voor de deelnemers van de studie is het vaak onbekend of ze het medicijn ontvangen of niet. Op deze manier kan onderzocht worden wat de werking is van een

voor de behandeling van hart- en vaatziekten. Goed opgezet onderzoek is nodig om het effect van chelatietherapie te verduidelijken.

medicijn. Als de controle groep ook een verbetering van de gezondheidsklachten ondervindt dan is dit te wijten aan het placebo-effect. Placebo-effect is het niet-specifieke effect of het verwachtingseffect dat te zien is bij het toedienen van een niet-actieve stof op het zelfgenezende vermogen.

Hoofdstuk 5

Chelatietherapie en multiple sclerose

5.1 Onderzoek

Er zijn een aantal studies uitgevoerd naar het effect van chelatietherapie in het diermodel van MS, EAE. Er zijn slechts enkele wetenschappelijke studies uitgevoerd naar de gezondheidseffecten van chelatietherapie bij MS-patiënten.

5.1.1 Koperchelatie

Verschillende studies hebben aangetoond dat ROS een belangrijke rol speelt bij MS. Koper kan vrije radicalen vormen die oxidatieve stress veroorzaken. Offen et al [2004] hebben een onderzoek uitgevoerd naar het effect van N-acetylcysteïne amide (AD4), een koper chelator, op de klachten van EAE in muizen. AD4 kan de bloed-hersenbarrière passeren wat ervoor zorgt dat koper in het CZS cheleert kan worden. Orale toediening van AD4 verlaagde de klinische aanwijzingen van demyelinisatie; ontstekingen werden minder en de activiteit van matrix-metalloproteïnase werd verlaagd. Daarnaast beschermde AD4 de axonen tegen schade door demyelinisatie. Deze effecten worden toegeschreven aan het wegvangen van ROS, wat aangetoond is in in vitro studies. De lage toxiciteit van AD4 gekoppeld aan het kunnen passeren van de bloed-hersenbarrière maakt AD4 een mogelijke kandidaat voor behandeling van MS en andere neurologische ziekten.

5.1.2 IJzerchelatie

In een studie uitgevoerd door Weilbacht et al [2004] is het effect van dexrazoxane (DZR), een ijzerchelator, onderzocht in EAE. DZR is een cardioprotector, beschermer van het hart, en door deze eigenschap werd dit onderzoek gestart.

Het medicijn mitoxantrone is recent goedgekeurd voor de behandeling van zware aanvallen van MS. Mitoxantrone geeft goede resultaten in de behandeling van de aanvallen, maar langdurig gebruik moet worden vermeden omdat het medicijn cardiotoxisch is, oftewel schadelijk voor het hart. DZR heeft een beschermende werking tegen cardiotoxiciteit. De studie van Weilbach et al. is opgezet om te onderzoeken wat het effect is van een gelijktijdige behandeling met mitoxantrone en DZR in EAE.

Eerst werd onderzocht wat het effect is van een DZR behandeling, om te onderzoeken of DZR mogelijk nadelige effecten heeft op de gezondheid. Behandeling van EAE met alleen DZR bleek een klein positief effect te hebben op EAE. Dit effect zou veroorzaakt worden door het wegvangen van ijzer. Het wegvangen van ijzer zou effect hebben op de T-cellen die een belangrijke rol spelen in MS. DZR in combinatie met mitoxantrone zorgde voor betere resultaten dan een behandeling met alleen mitoxantrone.

Verschillende studies [Pedchenko and LeVine, 1998; Bowern et al., 1984; Willenborg et al., 1998] hebben onderzoek gedaan naar het effect van de ijzerchelator desferrioxamine op de gezondheid. Bowern et al [1984]

vonden een therapeutisch effect van desferrioxamine in EAE. Willenborg et al [1988] vonden echter geen therapeutisch effect. Het vinden van geen effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat desferrioxamine alleen werd gegeven in preklinische perioden van EAE. Desferrioxamine dankt zijn werking aan het wegvangen van vrije radicalen en het voorkomen van de vorming van vrije radicalen. Het is daarom waarschijnlijk dat desferrioxamine een duidelijk therapeutisch effect laat zien tijdens aanvallen van ziekte, dan is de productie van vrije radicalen immers het hoogste. Deze hypothese is onderzocht door Pedchenko and LeVine [1998]. In dieren met aanvallen van EAE werden de klachten minder als deze werden behandeld met desferrioxamine. De conclusie van de studie was dat ijzer chelatie een positief effect heeft op EAE.

De positieve resultaten die werden gevonden in EAE hebben geresulteerd in drie onderzoeken naar het effect van desferrioxamine in MS-patiënten. In de eerste studie [Norstrand and Craelius, 1989] kregen 12 patiënten 5 dagen per week 2 gram desferrioxamine per dag gedurende 3 maanden. Aan het eind van de 3 maanden hadden 7 patiënten een verbetering van de gezondheid, 4 patiënten een gelijke en 1 patiënt een slechtere gezondheid.

In de tweede studie [Lynch et al., 1996] kregen 18 patiënten 2 gram desferrioxamine per dag gedurende 7 dagen gevolgd door een dosis van 1 gram desferrioxamine per dag gedurende 7 dagen. Na 3 maanden werd gekeken naar de gezondheid van de patiënten. Bij 9 patiënten werd een verbetering geconstateerd, bij 7 was de gezondheid onveranderd en bij 2 patiënten was deze verslechterd.

In de derde studie [Lynch et al., 2000] kregen 9 patiënten 7 dagen 2 gram desferrioxamine per dag gevolgd door een dosis van 1 gram desferrioxamine per dag gedurende 7 dagen. Dit werd iedere 3 maanden herhaald gedurende 2 jaar. Bij 1 patiënt was de gezondheid verbeterd, bij 3 patiënten onveranderd en bij 5 patiënten was de gezondheid verslechterd.

Uit de studies kan geconcludeerd worden dat de resultaten geen overtuigend bewijs zijn van een therapeutisch effect van desferrioxamine voor MS-patiënten. Een grotere studie met controlepersonen is nodig om het therapeutische effect van desferrioxamine te onderzoeken.

5.1.3 Risico's voor MS-patiënten

De risico's die algemeen gelden voor mensen die chelatietherapie toepassen, zoals beschreven in paragraaf 4.4, gelden ook voor MS-patiënten. Er zijn geen wetenschappelijke studies uitgevoerd naar de risico's van chelatietherapie specifiek voor MS-patiënten.

5.1.4 Conclusie

Bovenstaande studies laten effecten zien van verschillende chelatoren in diermodellen van MS. Op basis van deze resultaten kan niet geconcludeerd worden dat chelatietherapie ook een positief effect heeft voor MS-patiënten. De effecten gevonden in diermodellen moeten worden gezien als aanwijzingen dat een effect is te verwachten. Onderzoek in mensen moet aantonen of een chelator daadwerkelijk een positief effect heeft en of er eventueel gezondheidsrisico's zijn.

Het effect van de ijzerchelator desferrioxamine is onderzocht in MS-patiënten. Tegenstrijdige effecten werden gevonden waardoor meer onderzoek nodig is om het daadwerkelijke effect vast te kunnen stellen. Er zijn geen wetenschappelijke publicaties over het effect van andere chelatoren, zoals EDTA en DMSA, op de gezondheid van MS-patiënten.

Hoofdstuk 6

Conclusie

Dit rapport geeft de resultaten weer van een literatuuronderzoek naar wetenschappelijke informatie over de effectiviteit van chelatietherapie voor MS-patiënten. Daarnaast is onderzocht wat bekend is over de mogelijke risico's van chelatietherapie.

Voor het menselijk lichaam zijn metalen grofweg in twee groepen in te delen: de essentiële metalen en de niet-essentiële metalen. Essentiële metalen zijn in het menselijk lichaam nodig bij verschillende biologische processen. Niet-essentiële metalen zijn niet nodig in het menselijk lichaam en kunnen alleen schade veroorzaken.

In de wetenschappelijke literatuur is weinig gepubliceerd over concentraties van metalen in de lichamen van MS-patiënten. Er ontbreekt een duidelijk overzicht van de blootstelling aan zware metalen door MS-patiënten. Hierdoor is het onduidelijk of zware metalen een belangrijke rol spelen in het ziekteproces. In de wetenschappelijke literatuur is geen bewezen oorzakelijk verband beschreven tussen de blootstelling aan zware metalen en het ontstaan van MS.

Chelatietherapie is een therapie waarbij een chelator in het lichaam wordt gebracht met als doel metalen te binden en deze vervolgens uit het lichaam te verdrijven. De binding van metalen is een evenwichtssituatie tussen de negatieve chelator en het positieve metaalion. Het evenwicht tussen de chelator en het metaalion kan in het lichaam op verschillende manieren worden beïnvloed. Hierdoor is de effectiviteit van chelatietherapie vaak anders dan theoretisch wordt verwacht en zijn een aantal risico's te beschrijven, zoals de mobilisatie van metalen. Door de grote risico's van chelatietherapie wordt deze therapie in de reguliere geneeskunde alleen toegepast bij mensen bij wie een vergiftiging met zware metalen is vastgesteld.

In de niet reguliere geneeskunde wordt de therapie bij veel meer aandoeningen toegepast. Hierbij gaat men ervan uit dat de klachten ontstaan door een chronische blootstelling aan zware metalen. Het effect van chelatietherapie in de alternatieve geneeskunde wordt in twijfel getrokken door wetenschappers. Er zijn geen eenduidige resultaten die wijzen op een positief effect van chelatietherapie en wetenschappers bevelen het gebruik van chelatietherapie niet aan als er geen vergiftiging met zware metalen aangetoond is.

Er zijn weinig publicaties in de wetenschappelijke literatuur over het effect van chelatietherapie specifiek voor MS-patiënten. Veel van de wetenschappelijke onderzoeken zijn gedaan in het diermodel van MS. In deze studies wordt een positief effect beschreven van chelatietherapie. Drie studies hebben het effect van desferrioxamine, een ijzerchelator, in MS-patiënten beschreven. Uit de resultaten van de studies kon niet geconcludeerd worden dat desferrioxamine een therapeutisch effect heeft voor MS-patiënten. Er zijn wetenschappelijke publicaties over het effect van andere chelatoren op de gezondheid van MS-patiënten.

Een kwalijke zaak in het niet-reguliere circuit is dat chelatietherapie vaak wordt gestart zonder dat er een duidelijk beeld is van de blootstelling aan zware metalen in het lichaam van de betreffende patiënt. Door het ontbreken van deze informatie kan de chelatietherapie ernstige schade aanrichten in het lichaam. De therapie zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot het uitdrijven van metalen die een MS-patiënt nodig heeft tijdens de herstelfases van de ziekte. Met mogelijk als gevolg een slechter herstel van de patiënt en daardoor een achteruitgang van de gezondheid. Een duidelijk beeld van de zwaarmetaalbelasting van het lichaam is nodig alvorens men start met chelatietherapie. Vooralsnog moet geconcludeerd worden dat op basis van informatie uit de wetenschappelijke literatuur chelatietherapie geen duidelijke gezondheidswinst oplevert voor MS-patiënten. Er is meer onderzoek nodig om de relatie tussen MS en metalen te verduidelijken. Als deze relatie opgehelderd is kan beoordeeld worden of chelatietherapie aan te bevelen is voor MS-patiënten.

Verklarende woordenlijst

Antigeen	Een antigeen is een molecuul dat in staat is een reactie van het immuunsysteem op te wekken door te binden met een antilichaam.
Antilichaam	Een antilichaam kan specifiek binden aan een antigeen en het antigeen op die manier neutraliseren of klaarmaken voor afbraak. Antilichamen worden geproduceerd door plasma cellen bij een infectie of ontsteking.
Auto-antigeen	Antigenen van het eigen organisme.
Auto-immuniteit	Een ongewenste reactie van het immuunsysteem waarbij het immuunsysteem het eigen lichaam aanvalt
Autoreactief	Cellen van het immuunsysteem zijn autoreactief als ze het lichaam van de persoon zelf aanvallen
B-cel	B-cellen of B-lymfocyten zijn cellen van het immuunsysteem die als taak het maken van antilichamen hebben.
Benigne MS	Belooptvorm van MS die wordt gekenmerkt door lange perioden zonder aanvallen en geen ernstige invaliditeit.
Bloed-hersenbarrière	de laag van cellen en eiwitten tussen het bloed en het centrale zenuwstelsel.
Blootstelling	Het in aanraking komen met een bepaalde substantie
Centrale zenuwstelsel (CZS)	hersenen en ruggenmerg, vanwaar - als van een centrum uit - de zenuwen uitgaan.
Cerebrospinale vloeistof (CBV)	Vloeistof in en om de hersenen en het ruggenmerg.
Chelatie	Een proces en een vorm van chemische binding door aantrekkingskracht.
Chelatietherapie	Chelatietherapie is een therapie waarbij een middel in het lichaam wordt gebracht, meestal via een infuus maar ook oraal, met als doel zware metalen uit het lichaam te verdrijven.
Chelator	Moleculen met twee of meer flexibele 'armen' met een sterk elektronegatieve groep waarmee elektropositieve moleculen gebonden kunnen worden.
CNP	<i>Phosphodiesterase</i>
Demyelinisatie	Het verdwijnen van de myelineschede om een zenuwvezel
Essentiële metalen	Behoren tot de sporenelementen
Epidemiologische studie/onderzoek	Studie waarbij wordt onderzocht of er een verband is tussen een

	het vóórkomen van een bepaalde ziekten en factoren die daar de oorzaak van zouden kunnen zijn.
Erfelijke ziekte	Een erfelijke ziekte is een ziekte of aandoening die van generatie op generatie kan worden doorgegeven door een afwijking in de genen.
Experimental allergic encephalomyelitis (EAE)	Experimental autoimmune encephalomyelitis, de experimentele auto-immuunontsteking van de myeline in de hersenen, het diermodel van MS.
Experimentele studie/onderzoek	Een serie experimenten met een gemeenschappelijk doel. Een experiment (ook wel proef genoemd) is een zorgvuldig opgezette en nauwkeurige observatie van een stukje werkelijkheid dat kan worden uitgevoerd om een wetenschappelijke hypothese te testen.
Gen/genen	Een gen draagt de informatie voor een specifieke erfelijke eigenschap in een cel.
Immuunsysteem	het afweersysteem van het lichaam, dat het lichaam beschermt tegen lichaamsvreemd materiaal (antigenen), micro-organismen (o.a. bacteriën), virussen en kankercellen.
Immuunreactie	De reactie van het afweersysteem op lichaamsvreemd materiaal (antigenen), micro-organismen (o.a. bacteriën), virussen en kankercellen.
MBP	<i>Myelin basic protein</i>
Metabolisme	Metabolisme of stofwisseling is het geheel van biochemische processen, waarbij chemische stoffen worden omgezet in levende cellen of organismen.
Microbiële infectie	Het binnendringen van een micro-organisme in een ander organisme.
Moleculaire mimicry	Het lijken van het genetische materiaal het ene organisme op het genetische materiaal van een ander organisme wordt moleculaire mimicry genoemd.
MOG	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
Molecuul	Een molecuul is het kleinste deeltje van een moleculaire stof dat nog de chemische eigenschappen van die stof bezit.
Ontsteking	Ontsteking is een reactie van het lichaam op beschadiging van weefsel of op een infectie.
Oxidant	Een oxidant is een chemische stof die in een chemische reactie elektronen kan opnemen.
Oxidatieve stress	Oxidatieve stress is een verstoord evenwicht tussen biochemische processen die leiden tot de productie van reactieve zuurstofspecies (ROS) en de cellulaire antioxidant cascade die zorgt voor het verwijderen van ROS, waardoor schade ontstaat aan cellen
Peer reviewed	Collegiale toetsing (peer review) om de kwaliteit van geschreven werk te verbeteren door het werk te onderwerpen aan de kritische blik van een aantal gelijken van de auteur.

Placebo-effect	Placebo-effect is het niet specifieke effect of het verwachtingseffect, een (soms onverwacht) positief effect dat te zien is bij het toedienen van een niet actieve stof op het zelfgenezende vermogen.
PLP	<i>Proteo-lipid protein</i>
Radicalen	Een radicaal is een molecuul of atoom dat al dan niet geladen kan zijn, maar dat een ongepaard elektron heeft. Een ongepaard elektron is energetisch ongunstig en zal snel naar een gepaarde elektronenstructuur overgaan als dit mogelijk is, waarbij schade ontstaat in cellen.
Reactieve zuurstof species (ROS)	Zuurstof-gebaseerde radicalen
Relapsing remitting MS	Perioden van aanvallen worden afgewisseld met herstelperioden.
Regeneratie	Regeneratie is het verschijnsel in de biologie waarbij beschadigde delen (organen) van een dierlijk organisme volledig worden hersteld
Secundair progressief	Beloopsvorm van MS die wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang zonder perioden van volledig herstel
T-cel	T-cellen of T-lymfocyten zijn afweercellen van het immuunsysteem die onderdeel zijn van de specifieke afweer.
Toxiciteit	Giftigheid

Literatuurlijst

Andersen, O. (1999)

Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chemical Reviews* (99):2683-2710

Apel, A., B. Greim, and U.K. Zettl (2005)

How frequently do patients with multiple sclerosis use complementary and alternative medicine? *Complementary Therapies in Medicine* 13(4): 258-263.

Apel, A., B. Greim, N. Köning and U.K. Zettl (2006)

Frequency of current utilisation of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 253 (10):1331-6.

Archelos, J.J., M.K. Storch, and H.P. Hartung (2000)

The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 47(6): 694-706.

Arthur, H.M., C. Patterson, and J.A. Stone (2006)

The role of complementary and alternative therapies in cardiac rehabilitation: a systematic evaluation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 13(1): 3-9.

Bangsi, D., P. Ghadirian, S. Ducic, R. Morisset, S. Ciccocioppo, E. McMullen and D. Krewski (1998)

Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *International Journal of Epidemiology* 27(4): 667-671.

Bates, M.N. (2006)

Mercury amalgam dental fillings: An epidemiologic assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 209(4): 309-316.

Bates, M.N., J. Fawcett, N. Garrett, T. Cutress and T. Kjellstrom (2004)

Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 33(4): 894-902.

Bowern, N.A., I.A. Ramshaw, I.A. Clark and P.C. Doherty (1984)

Inhibition of autoimmune neuropathological process by treatment with an iron-chelating agent. *Journal of Experimental Medicine* 160:1532-1543.

Campbell, N.A. and J.B. Reece (2002)

The body's defense. In: Biology, sixth edition. B. Wilbur (ed), Pearson Education, Inc, San Fransisco.

Cantorna, M. (2006)

Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Progress in Biophysics and Molecular Biology 92: 60-64.

Casetta, I., M. Invernizzi, and E. Granieri (2001)

Multiple sclerosis and dental amalgam: Case-control study in Ferrara, Italy. Neuroepidemiology 20(2): 134-137.

Chagan, L., A. Ioselovich, L. Asherova and J.W.M. Cheng (2002)

Use of alternative pharmacotherapy in management of cardiovascular diseases. American Journal of Managed Care, 8(3): 270-285.

Compston, A. and A. Coles (2002)

Multiple sclerosis. Lancet 360(9333): 648-648.

Defares, J. en P. Van der Schaar (2006)

Uw gids voor chelatietherapie. Ter bestrijding van hart- en vaatziekten, aderverkalking en veroudering. Strengholt, Naarden:

Englund, G.S., et al., G.S. Englund, R. Dahlqvist, B. Lindelof, E. Soderman, B. Jonzon, O. Vesterberg and K.S. Larsson (1994)

Dmsa Administration to Patients with Alleged Mercury-Poisoning from Dental Amalgams - a Placebo-Controlled Study. Journal of Dental Research 73(3): 620-628.

Expert reviews in moleculair medicine (2007)

Cambridge University press. <http://www.expertreviews.org/>. Expert review in molecular medicine (ERMM), Centre for applied research in educational technologies (CARET). Walsh, L., C. Elliss, R. Boddington, S. Betts (ed).

Forte, G, A. Visconti, S. Santucci, A. Ghazaryan, L. Figà-Talamanca, S. Cannoni, B. Bocca, A. Pino, N. Violante, A. Alimonti, M. Salvetti and G. Ristori (2005)

Quantification of chemical elements in blood of patients affected by multiple sclerosis. Annuals Ist Super Sanità 41(2): 213-216.

Fung, Y.K., A.G. Meade, E.P. Rack, A.J. Blotcky (1997)

Brain mercury in neurodegenerative disorders. Journal of Toxicology, Clinical Toxicology 35(1): 49-54.

Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed and D. Offen (2004)

The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. Journal of Neurology 251(3): 261-268.

Gooyer R.A. and T.W. Clarkson (2003)

Toxic effects of Metals. In: Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. A. Seils, D. McCullough and L.A. Sheinis (eds), The McGraw-Hill Companies, Inc, USA.

Hauser, S.L. and J.R. Oksenberg (2006)

The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52(1): 61-76.

Hemmer, B., J.J. Archelos, and H.P. Hartung (2002)

New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience* 3(4): 291-301.

Horszen, J., C.M.P. Vos, L. Admiraal, E.S. van Haastert, L. Montagne, P. van der Valk and H.E. de Vries (2006)

Matrix metalloproteinase-19 is highly expressed in active multiple sclerosis lesions. *Neuropathology and applied neurobiology* 32:585-593

Hsu, J. C., R. McKeon, D. Goussev, Z. Werb, J. Lee, A. Trivedi and L.J. Noble-Haeusslein (2006)

Matrix metalloproteinase-2 facilitates wound healing events that promote functional recovery after spinal cord injury. *The journal of neuroscience* 26 (39) 9841-9850

Issa, Y., D.C. Watts, A.J. Duxbury, P.A. Brunton, M.B. Watson and C.M. Waters (2003)

Mercuric chloride: toxicity and apoptosis in a human oligodendroglial cell line MO3.13. *Biomaterials* 24(6): 981-987.

Janeway, C.A., P. Travers, M. Walport and M. Shlomchik (2001)

Basic concepts in immunology. In: *Immunobiology 5, the immune system in health and disease*. P. Austin and E. Lawrence (eds), Garland Publishing. New York.

Keegan, B.M. and J.H. Noseworthy (2002)

Multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine* 53: 285-302.

LeVine, S.M. (1997)

Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains. *Brain Research* 760(1-2): 298-303.

LeVine, M.S. and A. Chakrabarty (2004)

The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Annals of the New York academy of science*. 1012: 252-266.

Lutton, J.D., R. Winston, and T.C. Rodman (2004)

Multiple sclerosis: Etiological mechanisms and future directions. *Experimental Biology and Medicine* 229(1): 12-20.

Lynch, S.G., K. Peters and S.M. LeVine (1996)

Desferrioxamine in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2: 157-160.

Lynch, S.G. T. Fonseca and S.M. LeVine (2000)

A multiple course trial of desferrioxamine in chronic progressive multiple sclerosis. *Cellular and molecular biology* 46: 865-869.

McGrother, C.W., C. Dugmore, M.J. Phillips, N.T. Raymond, P. Garrick and W.O. Baird (1999)

Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *British Dental Journal* 187(5): 261-264.

Meeteren, M.E. van, C.E. Teunissen, C.D. Dijkstra and E.A.F. van Tol

Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 59: 1347-1361.

Melo TM, et al., C. Larsen, L.R. White, J. Aasly, T.E. Sjobakk, T.P. Flaten, U. Sonnewald and T Syversen (2003)

Manganese, copper, and zinc in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *Biological trace element research* 93(1-3): 1-8.

MS-fonds (2007)

Nationaal MS fonds. Multiple Sclerose, ziektebeeld. www2.nationaalmsfonds.nl, december 2006.

MS pathways (2007)

MS pathways, going the extra mile. www.mspathways.ca/en/about.asp.

Multiple sclerose Centrum Nijmegen (2007)

Kennis vergaren-kennis delen. www.mscentrumnijmegen.nl, december 2006.

Nayak, S., R.J. Matheis, N.E. Schoenberger and S.C. Shiflett (2003)

Use of unconventional therapies by individuals with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 17(2): 181-191.

Norstran, I.F. and W. Craelius (1989)

A trial of desferoxamine (desferal) in the treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *Clinical trials journals* 26: 365-369.

Noseworthy, J.H., C. Lucchinetti, M. Rodriguez and B.G. Weinshenker (2000)

Medical progress: Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 343(13): 938-952.

Offen, D., Y. Gilgun-Sherki, Y. Barhum, M. Benhar, L. Grinberg, R. Reich, E. Melamed and D. Atlas (2004)

A low molecular weight copper chelator crosses the blood-brain barrier and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neurochemistry* 89:1241-1251.

Pedchenko, T.V. and S.M. LeVine (1998)

Desferrioxamine suppresses experimental allergic encephalomyelitis induced by MBP in SJL mice. *Journal of Neuroimmunology* 84: 188-197.

Polosukhina, D.I., T.G. Kanyshkova, B.M. Doronin, O.B. Tyshkevich, V.N. Buneva, A.N. Boiko, E.I. Gusev, O.O. Favorova, G.A. Nevinsky (2004)

Hydrolysis of myelin basic protein by polyclonal catalytic IgGs from the sera of patients with multiple sclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 8(3): 359-368.

Polosukhina, D.I., V.N. Buneva, B.M. Doronin, O.B. Tyshkevich, A.N. Boiko, E.I. Gusev, O.O. Favorova and G.A. Nevinsky (2005)

Hydrolysis of myelin basic protein by IgM and IgA antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis. *Medical Science Monitor* 11(8): 266-272.

Polosukhina, D.I., T.G. Kanyshkova, B.M. Doronin, O.B. Tyshkevich, V.N. Buneva, A.N.Boiko, E.I. Gusev, G.A. Nevinsky and O.O. Favorova (2006)

Metal-dependent hydrolysis of myelin basic protein by IgGs from the sera of patients with multiple sclerosis. *Immunology Letters* 103(1): 75-81.

Prochazkova, J., I. Sterzl, H. Kucerova, J. Bartova and V.D.M. Stejskal (2004)

The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. *Neuroendocrinology Letters* 25(3): 211-218.

Ram, M., Y. Sherer and Y. Shoenfeld (2006)

Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *Journal of clinical immunology* 26(4).

Rensberg, V., M.J. Kotze, D. Hon, P. Haug, J. Kuyler, M. Hendricks, J. Botha, F.C.V. Potocnik, T. Matsha and R.T. Erasmus (2005)

Iron and the folate-vitamine B12-methylation pathway in multiple sclerosis. *Metabolic brain diseases* 21(2-3):121-37.

Rubin, E., and J.L. Farber (1999)

Pathology, third edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.

Rowley, B. and M. Monestier (2005)

Mechanisms of heavy metal-induced autoimmunity. *Molecular Immunology* 42:833-838.

Sayre, L.M., P.I. Moreira, M.A. Smith and G. Perry (2005)

Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Annals Ist Super Sanità* 41(2): 143-164.

Sayre, L.M., G. Perry, and M.A. Smith (1999)

Redox metals and neurodegenerative disease. *Current opinion in chemical biology* 3(2): 220-5.

Schaar, P.J Van der (2006)

Clinical metal toxicology. Van der Schaar, Leende.

Schiffer, R.B., M.P. McDermott, and C. Copley (2001)

A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community. *Archives of Environmental Health* 56(5): 389-395.

Shrihari, J.S., A. Roy, D. Prabhakaran and K.S. Reddy (2006)

Role of EDTA chelation therapy in cardiovascular diseases. *National Medical Journal of India* 19(1): 24-26.

Siblerud, R.L. and E. Kienholz (1994)

Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiologic factor in Multiple-Sclerosis. *Science of the Total Environment* 142(3): 191-205.

Stejskal, V.D.M., A. Danersund, A. Lindvall, R. Hudecek, V. Nordman, A. Yaqob, W. Mayer, W. Biegel and U. Lindh (1999)

Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinology letters* 20: 289-29.8

Visconti, A., R. Cotichini, S. Cannoni, B. Bocca, G. Forte, A. ghazaryan, S. Santucci, C. D'Ippolito, M.A. Stazi, M. Salvetti, A. Alimonti and G. Ristori. (2005)

Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Annals Ist Super Sanità* 41(2): 217-222.

Weilbacht, F.X., A. Chan, K.V. Toyka and R. Gold (2004)

The cardioprotector dexrazoxane augments therapeutic efficacy of mitoxantrone in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical and experimental immunology* 135: 49-55.

Willenborg, D., N.A. Bowern, G. Danta and P.C. Doherty (1988)

Inhibition of allergic encephalomyelitis by the iron-chelating agent desferrioxamine: differential effect depending on type of sensitizing encephalitogen. *Journal of Neuroimmunology* 17(2):127-35.

Zhang, X., M. Haaf, B. Todorich, E. Grosstephan, H. Schieremberg, N. Surguladze and J.R. Connor (2005)

Cytokine toxicity to oligodendrocyte precursors is mediated by iron. *GLIA* 52:199-208.

Zhang, X., N. Surgaldze, B. Slagle-Webb, A. Cozzi and J.R. Connor (2006)

Cellular iron status influences the functional relationship between microglia and oligodendrocytes. *GLIA* 54:795-804.

Zipp, F. and O. Aktas (2006)

The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences* 29(9): 518-527.

