

# Hebben neurotoxische stoffen een hand in ontstaan ALS?

Op zoek naar risicofactoren voor ziekten die de motorische zenuwcellen aantasten, klinkt vooral het verhaal van omgevingsfactoren, en specifiek de als neurotoxisch gekende stoffen, het luidst door. Slechts weinig hard te maken aanwijzingen, of alarmtekens?

Risicofactoren voor ziekten die de motorische zenuwcellen aantasten, kunnen opgedeeld worden in aandoeningen die het motorisch neuron (MND) treffen waarbij primair het cellichaam wordt aangetast, of multifocale motorische neuropathieën (MMN) die primair de zenuwuitloper treffen. Van deze aandoeningen is amyotrofische lateraal sclerose (ALS) het meest bekend, en zeer berucht vanwege het heftige ziekteverloop waarbij zowel het perifeer als het centraal motorisch neuron worden aangetast.

Neuroloog-in-opleiding Nadia Sutedia (Universitair Medisch Centrum Utrecht) bestudeerde een aantal onderliggende mechanismen van het ziekteproces. Zij sprak zich daarbij niet uit over wat deze ziekte precies uitlokt. Heel wat aanwijzingen duiden niettemin in de richting van neurotoxische stoffen.

## Beroepsblootstelling

ALS is slechts in een minderheid van de gevallen (ongeveer 5 tot 10%) erfelijk overdraagbaar binnen de familie. En dan nog zijn de verantwoordelijke genetische mutaties bij dit ziektebeeld niet altijd aanwezig, en wordt gesproken van een sporadische vorm

## Waarom slanke mensen een verhoogd risico lopen

ALS komt vaker voor bij sporters en slanke mensen. Kenmerkend bij hen zijn een verminderde hoeveelheid vetweefsel en een verhoogd energiegebruik. Het ontwikkelen van ALS zou te wijten zijn aan een versneld metabolisme (hypermetabolisme) en/of een inflammatoire status door de verhoogde ademhalingsinspanning

van ALS. Bij genetisch kwetsbare personen worden omgevingsfactoren geacht de degeneratie van de motorische zenuwen in gang te hebben gezet.

Een genetische voorbeschiktheid is echter niet vereist om ALS te ontwikkelen. ALS komt dikwijls voor in endemische regio's waarvan wordt verondersteld dat omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Omdat de zoektocht naar specifieke omgevingsfactoren dikwijls moeilijk ver-

loopt, dient het onderzoek van bepaalde beroepsgroepen vaak als surrogaat. Blootstelling aan organofosfaten bij mensen die een genetisch bepaald langzaam afbraakmechanisme hebben, zou bijvoorbeeld verklaren waarom veteranen van de Golfoorlog een verhoogd risico hebben op ALS. De blootstelling aan solventen bij kappers en schoonheidsspecialisten; het contact met herbiciden en meststoffen om voetbalvelden te onderhouden bij voetbal-

lers; vooral het contact met pesticiden en in mindere mate met insecticiden, meststoffen en andere agrochemicaliën bij landbouwers; blootstelling aan verhoogde niveaus van elektromagnetische straling bij operatoren van krachtcentrales en elektriciens; contact met reinigingssolventen en ontvetters bij kuispersoneel, zijn allemaal gerapporteerd als mogelijk verbandhoudend met een verhoogd risico op ALS. Hoewel de bewijskracht van de studies die deze verbanden aantoonde niet allemaal even sterk te noemen is, wordt het waarschijnlijk geacht dat blootstelling aan stoffen met neurotoxisch potentieel, en dan vooral pesticiden, een belangrijk risico zijn voor het ontstaan van motorische zenuwcellen zoals ALS.

## Oorzaak of gevolg?

Schade aan de cellen door vrije zuurstofradicalen zou een rol spelen in het centraal mechanisme bij de aftakeling van motorische zenuwcellen, zo wordt gedacht. Bij personen met familiale ALS wijst een mutatie in het gen dat codeert voor het antioxidant-enzym SOD1 inderdaad op een rechtstreeks verband met de verhoogde markers van oxidatieve schade die doorheen het centraal zenuwstelsel, cerebraal vocht (CSF) en perifere circulatie zijn gevonden, zo kon de auteur vaststellen. Bij sporadische ALS-patiënten kunnen mutaties in genen betrokken bij metaal-ionmetabolisme hiervoor instaan, waardoor plaatselijk de ijzerconcentratie bij het motorneuron verandert.

En ook genen die coderen voor eiwitten betrokken bij axonaal trans-

port, DNA/RNA-verwerking en signalering bij apoptose, kunnen betrokken zijn bij de pathogenese van ALS. Maar wat bij afwezigheid van genmutaties ALS precies aanstuurt, blijft onduidelijk. Mogelijk is oxidatieve stress bij deze patiënten een symptoom van een onderliggend mechanisme.

En dat kan ook gezegd worden van de persisterende immuungeïndeerde respons na een virale infectie die in de literatuur vaak ter sprake komt. In het ruggemerg en CSF van ALS-patiënten werden tot nu toe enkel enterovirus RNA-sequenties gevonden. Andere virussen waaronder polio, echo, Coxsackie en humane retrovirussen blijken afwezig, wat de piste van een virusinfectie als veroorzaker van ALS fel afzwakt. Misschien worden virale infecties mogelijk gemaakt en persisteren ze door de kwetsbaarheid van reeds door het ziekteproces aangetaste zenuwcellen, in plaats van andersom?

## Vaatafactoren

Ook VEGF (vascular endothelial growth factor) zou een rol spelen bij het ontwikkelen van ALS, zo bleek uit onderzoek met transgene muizen en na het ontdekken van haplotypen in de VEGF-promoter die in sommige, maar niet alle, Europese populaties zorgden voor een verhoogd risico op ALS. Sutedia bestudeerde het fenomeen in Nederland en vond enkel een significante associatie met het AAG-haplotype. Ze vermeldt er echter bij dat het effect van de VEGF-polymorfismen op het risico op ALS kleiner is dan eerder werd gerapporteerd.

Patrick De Neve



Blootstelling aan pesticiden verhoogt het risico.

© Reuters

Een lage BMI, een laag cholesterol, en het minder vaak voorkomen van hypercholesterolemie in de voorgeschiedenis, lijkt in dit proefschrift gepaard te gaan met een hoger risico op ALS. Mogelijk houdt dit verband met een lagere buffercapaciteit voor toxische stoffen, daar personen met een hogere BMI dikwijls lipofiele

toxines opslaan in vetweefsel. Wat, in deze, mogelijk een beschermend mechanisme kan zijn tegen de directe gevolgen van een blootstelling aan toxines. Wat die stoffen vervolgens doen in vetweefsel, is een ander paar mouwen.

P. D. N.