

21 november 2021

## In de spieren van long-COVID-patiënten (en ME/cvs-patiënten) kan iets optreden dat lijkt op hartfalen

door Cort Johnson, 19 november 2021

Het kostte David Systrom niet veel tijd om zich te wijden aan long COVID. Systrom - de longarts uit Harvard wiens invasieve inspanningstesten de manier waarop we over het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs) denken, herdefiniëren - leidde deze studie niet, maar hielp bij het ontwerp, de analyse en het schrijven van het artikel. De studie werd geleid door Yale pulmonoloog Inderjit Singh. Net als Systrom is Singh een van de weinige longartsen die een invasief oefenapparaat ter beschikking heeft.

"Wij zijn een van de weinige centra in de wereld die invasieve cardiopulmonale inspanningstests (iCPET) uitvoeren. Wij voeren iCPET voornamelijk uit bij patiënten met onverklaarbare kortademigheid of vermoeidheid. Dit zijn dus patiënten die alle routine-onderzoeken hebben gehad, die geen van allen hun symptomen verklaren."

Singh lijkt op dezelfde manier als Systrom bij COVID (en ME/cvs) te zijn gekomen: door mensen tegen te komen met mysterieuze vermoeidheid en/of kortademigheid. In plaats van hen door te verwijzen naar de dichtstbijzijnde psycholoog - zoals de meeste longartsen blijkbaar doen - lijkt Singh hen te hebben aangenomen.

Het is moeilijk te benadrukken hoe belangrijk de long-COVID-inspanningsonderzoeken zijn voor zowel mensen met long-COVID en/of ME/cvs. Lichaamsbeweging wordt immers, in een of andere vorm, aanbevolen voor de meeste ziekten en aandoeningen. Tot ME/cvs er was, hadden weinig mensen de mogelijkheid overwogen dat lichaamsbeweging a) fundamenteel schadelijk zou kunnen zijn; b) of in plaats van je sterker te maken, je op een zeer fundamentele manier zwakker zou kunnen maken; d.w.z. het zou je vermogen om energie te maken feitelijk kunnen aantasten.

Deze studies bieden niet alleen de mogelijkheid om deze ziekten beter te begrijpen, maar ook om fundamentele veronderstellingen over de menselijke biologie te heroverwegen - veronderstellingen die de pogingen om ME/cvs en andere ziekten te begrijpen hebben ondermijnd. Een recente studie, bijvoorbeeld, die inspanningsintolerantie bij reumatoïde artritis onderzocht, vond enkele intrigerende gelijkenissen met ME/cvs.

[Is the Exercise Intolerance in Rheumatoid Arthritis and ME/CFS Similar?](#)

### Aanhoudende inspanningsintolerantie

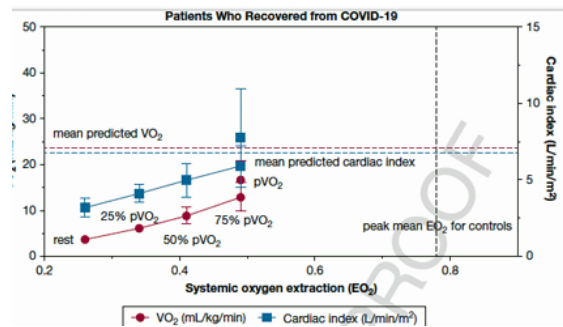
De titel van de nieuwste studie, "[Persistent Exertional Intolerance After COVID-19 Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing](#)", voegt een mooie kwalificatie toe: de inspanningsintolerantie is niet tijdelijk - het is persistent, en lichaamsbeweging is niet het probleem - het is inspanning - een veel bredere, meer inclusieve en beschrijvende term die teruggrijpt op een voorgestelde naam voor ME/cvs ([Systemic Exertion Intolerance Disease \(SEID\)](#)).

Het betrof een klein onderzoek (slechts 10 personen), maar wel patiënten met long COVID - allen waren ongeveer een jaar tevoren door long COVID getroffen. De enige die de binnenkant van een ziekenhuiskamer te zien kreeg, was voor korte tijd opgenomen in het ziekenhuis. Een van de voordelen van de invasieve

cardiopulmonale inspanningstest (iCPET) is dat, in tegenstelling tot niet-invasieve CPET's, er slechts één invasieve test

nodig is om een aantal nogal dramatische problemen met de energieproductie bij ME/cvs aan het licht te brengen.

De resultaten waren bekend. Het beperkte vermogen om zich in te spannen was geen cardiale kwestie, maar werd ergens in de periferie gevonden; d.w.z., er gebeurde iets in de bloedvaten en/of de spieren.



*De rechte lijnen geven de voorspelde niveaus van zuurstofgebruik weer. Merk op hoe veel lager het niveau van de long COVID-patiënten was.*

- **De "duidelijk verminderde aërobe capaciteit" (piek VO<sub>2</sub> <80% van verwacht)** gaf aan dat de long COVID-patiënten niet in staat waren normale hoeveelheden energie te produceren. (Aërobe capaciteit houdt in dat zuurstof via de Krebs-cyclus wordt gebruikt om energie op te wekken. Het is de belangrijkste bron van energie voor het lichaam).
- **Een hoog zuurstofgehalte in het bloed op het moment van de grootste inspanning** wijst erop dat de longen voldoende zuurstof aan het bloed afgeven, maar dat de zuurstof niet in normale hoeveelheden door de spieren wordt opgenomen.
- **Verhoogde zuurstofverzadiging in het veneuze bloed** bevestigt de eerste bevinding. Aangezien de aders het bloed terugleiden naar het hart nadat het door de spieren is gegaan, zou het zuurstofgehalte van het veneuze bloed veel lager moeten zijn. Het hogere zuurstofgehalte in het bloed dat in de aderen van de long COVID-patiënten werd aangetroffen, wees erop dat hun spieren geen normale hoeveelheden zuurstof opnamen. Omdat de mitochondriën zuurstof gebruiken om ATP te produceren, waren ze niet in staat om evenveel energie te produceren.
- **Hyperventilatie** - Kooldioxide (CO<sub>2</sub>) is een bijproduct van de energieproductie dat via de ademhaling wordt verwijderd. CO<sub>2</sub> is giftig in grote hoeveelheden, maar gezond in de juiste hoeveelheden. Een snelle en diepe ademhaling (hyperventilatie) verwijdert te veel CO<sub>2</sub>, wat symptomen veroorzaakt als vermoeidheid, cognitieve problemen, enz.
- **Aanzienlijk verlaagde linker vullingsdruk** - Systrom's ME/cvs studies tonen aan dat niet alleen het zuurstofgehalte in het veneuze bloed verhoogd is, maar dat lekkende bloedvaten een deel van het veneuze bloed doen verdwijnen - wat resulteert, als ik het goed heb, in een verlaagde linker of diastolische vullingsdruk.

Het was allemaal in overeenstemming. De verminderde aërobe capaciteit was logisch gezien de bevinding dat de grondstof voor de energieproductie - zuurstof - niet werd opgebruikt. Ofwel kwam de zuurstof niet in normale hoeveelheden bij de spieren aan, ofwel namen de mitochondriën de zuurstof niet op, als ze er al aankwamen.

## Deconditionering duikt weer op

"Door gebruik te maken van iCPET hebben we een uitgebreid en ongeëvenaard inzicht verschaft in de langetermijnevolgen van SARS-CoV-2-infectie, die anders niet zichtbaar zijn bij conventionele onderzoekstests".

De auteurs

Inspanningsonderzoeken kunnen riskant zijn. Inspanningstesten die dieper ingaan op inspanningsfysiologie zullen op betrouwbare wijze afwijkingen bij ME/cvs-patiënten opsporen. Inspanningsonderzoeken die slechts oppervlakkig worden uitgevoerd misschien niet.



Het is geen verrassing dat het idee dat deconditionering (gebrek aan activiteit) de oorzaak is van inspanningsproblemen is opgedoken in long COVID. Het idee van deconditionering heeft grote delen van het ME/cvs veld decennia lang op een dwaalspoor gebracht.

*Meerdere studies hebben aangetoond dat, hoewel deconditionering aanwezig is bij ME/cvs, het niet de oorzaak is van de energieproductieproblemen bij de ziekte.*

Tot nu toe hebben twee studies naar long COVID geconcludeerd dat deconditionering de oorzaak is van de gevonden verminderde energieproductie. Eén studie die een van de belangrijkste uitkomsten van ME/cvs vond - vroegtijdige overgang naar anaeroob functioneren - concludeerde dat zonder problemen met de longen, deconditionering de oorzaak moet zijn. Een andere studie die een verminderd piekzuurstofverbruik aantroef - een andere veel voorkomende bevinding bij ME/cvs - concludeerde eveneens dat bij afwezigheid van enig bewijs van problemen met de aanvoer van zuurstof in het bloed, deconditionering eveneens de oorzaak moet zijn.

Inderjit et. al. beweerden ook dat de veronderstellingen van de auteurs fout waren omdat twee kenmerken van deconditionering (verminderde piek CO<sub>2</sub>, verhoogde hartvullingsdruk) niet werden gevonden. (De hartvullingsdruk was in feite verlaagd.)

(Eén studie die grote aantallen in het ziekenhuis opgenomen COVID-19 patiënten omvatte vond niet dat longproblemen bijdroegen tot de gevonden inspanningsproblemen - wat suggereert dat sommige in het ziekenhuis opgenomen COVID-19 patiënten met een ME/cvs-achtige aandoening te maken hebben).

Meer volledige inspanningstesten - de 2-daagse inspanningstesten en de invasieve inspanningstesten - evenals andere studies hebben onweerlegbaar aangetoond dat, hoewel deconditionering natuurlijk aanwezig is, het niet verantwoordelijk is voor de energieproductieproblemen bij ME/cvs.

**[Deconditioning Denied: Could a Large ME/CFS Study Put an End to the Deconditioning Myth?](#)**

## Het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs)

De auteurs stelden vervolgens voor dat een soortgelijk proces als bij ME/cvs zou kunnen optreden bij long COVID. Een kleine vezel neuropathie die het bloed wegleidt van de spieren (en vermoedelijk andere weefsels) verhindert zuurstof om bij de mitochondriën te komen.

### [Damaged Small Nerve Fibers May be Causing Energy Problems in Chronic Fatigue Syndrome \(ME/CFS\)](#)

System's team heeft andere mogelijkheden onderzocht, waaronder mitochondriale problemen, "lekkende aderen" die de bloedstroom verminderen, en een laag bloedvolume, maar de kleine vezelneuropathie/microcirculatoire shunt lijkt het beste te passen bij deze kleine groep van long-COVID-patiënten.

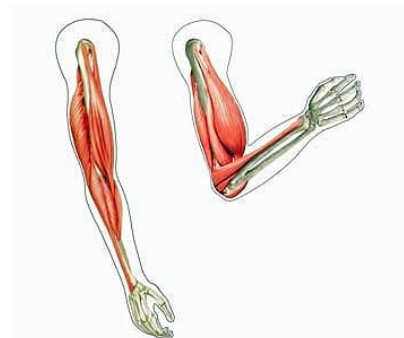
## Een connectie met hartfalen?

De auteurs benadrukten de "overdreven hyperventilatie" die tijdens het sporten wordt waargenomen. (Hyperventilatie treedt op wanneer je sneller en dieper ademt dan normaal.) Zij concludeerden dat de abnormaal hoge "ventilatie-efficiëntie" waarschijnlijk te wijten was aan een verhoogde perifere mechano-ergoreflex en metaboergoreflex gevoeligheid.

Twaalf jaar geleden schijnt Alan Light iets soortgelijks te hebben gevonden toen hij dramatisch verhoogde niveaus van door de spieren geproduceerde metaboliëten vond.

### [Genes, Mitochondria, Autoimmunity and Chronic Fatigue Syndrome: The Alan Light Talk](#)

De auteurs dropten vervolgens een bom toen zij suggereerden dat de skeletspieren van mensen met long COVID een mechanisme zouden kunnen vertonen dat vergelijkbaar is met het mechanisme dat bij hartfalen wordt gezien (!). Zij suggereerden dat naast veranderingen in de samenstelling van de spiervezeltypes van de long COVID patiënten, de enzymen die verantwoordelijk zijn voor het activeren van aërobe activiteit ook uitgeput zouden kunnen zijn.



*Iets dat lijkt op hartfalen kan de skeletspieren aantasten van mensen met long COVID en/of ME/cvs.*

Die uitputting zou het vermogen om aërobe energie te produceren blokkeren, waardoor een vroege afhankelijkheid ontstaat van de minder productieve en uiteindelijk giftige (bij overmatig gebruik) anaërobe energieweg. Dat zou er dan toe leiden dat de kleine (groep III-IV) zenuwen die met de spieren verbonden zijn, signalen uitzenden die oproepen tot een snellere ademhaling; d.w.z. hyperventilatie. Aangezien System ook hyperventilatie tijdens inspanning bij ME/cvs heeft gevonden, zou dat ook voor ME/cvs moeten opgaan.

Deze conclusie suggereert niet dat long COVID-patiënten hartfalen zullen krijgen. Het is duidelijk dat zelfs tientallen jaren met ME/cvs geen hartfalen veroorzaakt. In plaats daarvan stellen de auteurs dat processen die lijken op hartfalen zich kunnen voordoen in de skeletspieren van mensen met long COVID. (Het hart is geen skeletspier).

De bevinding over de skeletspieren kwam, interessant genoeg, tot stand toen onderzoekers probeerden te begrijpen waarom mensen met hartfalen zo'n dramatische **inspanningsintolerantie** ervaarden. Het bleek dat de inspanningsintolerantie gedeeltelijk te wijten was aan een verminderde aerobe energieproductie en een vroege overgang naar een anaerobe energieproductie - precies wat er gebeurt bij ME/cvs. Het leggen van een verband tussen long COVID en ME/cvs, en een ziekte als hartfalen, zou natuurlijk een enorme stap voorwaarts zijn voor beide ziekten.

Opgemerkt moet worden dat Ron Tompkins van het door de Open Medicine Foundation gefinancierde Harvard Collaborative Center for ME/CFS de spieren bij ME/cvs bestudeert. (Zou Systrom op de hoogte kunnen zijn van sommige van zijn resultaten?)

### De hoofdpunten

- Deze kleine studie - geleid door een longarts uit Yale - waarbij David Systrom betrokken was, deed de eerste invasieve inspanningstesten bij mensen met long COVID.
- De resultaten van de studie - verminderde energieproductie, verminderde zuurstofopname en hyperventilatie - kwamen overeen met de bevindingen van Systrom bij ME/cvs.
- Twee inspanningsstudies bij long COVID hebben aangetoond dat deconditionering de oorzaak is van de energieproductieproblemen bij long COVID. Deze meer uitgebreide invasieve inspanningsstudie toonde aan dat dit niet zo was.
- De auteurs stelden dat iets vergelijkbaars met wat er gebeurt bij ME/cvs ook kan gebeuren bij long COVID. Een kleine vezel neuropathie die het bloed wegleidt van de spieren (en vermoedelijk ook van andere weefsels) verhindert dat zuurstof bij de mitochondriën in de spieren kan komen - en vermindert zo het vermogen van long COVID patiënten om energie te produceren.
- In een poging de hyperventilatie te verklaren, stelden de auteurs de hypothese voorop dat er in de skeletspieren van long COVID-patiënten iets zou kunnen optreden dat lijkt op wat zich voordoet bij hartfalen. Studies tonen aan dat de inspanningsintolerantie die bij hartfalen wordt gevonden, gedeeltelijk te wijten is aan veranderingen in spiervezeltypes en verminderingen in de productie van aerobe enzymen. Deze veranderingen lijken de zenuwen in de spieren aan te zetten tot hyperventilatie tijdens de inspanning.
- Dit suggereert NIET dat hartfalen een mogelijkheid is bij long COVID. (Decennia van ME/cvs hebben geen hartfalen veroorzaakt bij ME/cvs.) De hartfalen-hypothese lijkt van toepassing te zijn op de skeletspieren - niet op het hart - dat geen skeletspier is.
- Het is duidelijk dat naarmate de tijd verstrijkt, inspanningsfysiologen zich steeds meer verdiepen in de kernproblemen die worden gezien bij ME/cvs en nu bij long COVID.
- Sinds het baanbrekende werk van Workwell en Dane Cook in de jaren 2000, is het inspanningsfysiologische veld bij ME/cvs gestaag gegroeid in betekenis en breedte. Long COVID brengt meer inspanningsfysiologen naar het ME/cvs veld en nog meer zullen er zeker komen - wat ons hopelijk steeds dichterbij de kern brengt van wat er gebeurt in beide ziekten.

## Conclusies

De studie was klein, maar David Systrom heeft in de loop der tijd honderden mensen met mysterieuze vermoeidheid en inspanningsintolerantie beoordeeld en kent zijn proefpersonen goed. Ik zou geschokt zijn als deze kleine steekproef niet representatief was. Met betrekking tot de kleine steekproef, merkten de auteurs op hoe opvallend hun bevindingen waren.

"Gegevens voor deze studie zijn afkomstig van een klein aantal patiënten die hersteld waren van COVID-19. De perifere beperking van de inspanningsintolerantie die de van COVID-19 herstelde patiënten vertoonden, waren echter treffend vergeleken met die van de controled deelnemers."

Alle studies tot nu toe suggereren dat energieproductieproblemen bij long COVID sterk overeenkomen met die bij ME/cvs.

## Traag bewegende revolutie

Het lijkt erop dat niemand serieus de mogelijkheid overwoog dat inspanningsoefeningen het vermogen om te kunnen inspannen beschadigden, of nog belangrijker, in staat was om dit te documenteren, totdat de inspanningsfysiologen van de [Workwell groep](#) (Staci Stevens, Christopher Snell, en Mark Van Ness) meer dan tien jaar geleden begonnen met het doen van 2-daagse inspanningstesten bij ME/cvs. Toen ik voor het eerst het werk van Workwell tegenkwam in 2009, nam ik aan dat het ons begrip van ME/cvs zou veranderen - en dat heeft het in de loop van de tijd gedaan - maar veel langzamer dan ik had gedacht.

### ["A Crack in the Foundation": Workwell, Exercise Intolerance and Chronic fatigue Syndrome \(ME/CFS\)](#)

Ten eerste brachten die 2-daagse testresultaten de inspanningsfysiologen zo in verwarring dat zij die resultaten niet geloofden, maar aannamen dat er iets mis MOEST zijn met de testapparatuur van Workwell. Met weinig inspanningsfysiologen die geïnteresseerd zijn in ME/cvs is de "revolutie" een langzame geweest. Maar langzaam maar zeker is het inspanningsfysiologische veld in ME/cvs gegroeid.

Inspanningsstudies worden nu routinematig gebruikt om inzicht te verschaffen in de ME/cvs pathofysiologie en meerdere studies hebben Workwell's vroege bevindingen bevestigd. Sinds Workwell en [Dane Cook](#) aan de Universiteit van Wisconsin begonnen te spitten naar inspanning en ME/cvs in het begin van de jaren 2000, hebben andere inspanningsfysiologen zoals [Betsy Keller](#), [Ruud Vermeulen](#), [Frans Visser](#), en [David Systrom](#) zich bij het veld gevoegd. Hun werk inspireerde Avindra Nath om een inspannings-stressor een hoofdonderdeel van zijn studie te maken en om een 2-daags inspanningsprotocol te gebruiken.



*Inderjit Singh werkte samen met David Systrom en bracht zijn invasieve CPET-machine mee om te werken met long COVID. (Afbeelding van Yale University).*



De ME/cvs-inspanningsfysiologen van vóór COVID-19 hebben de weg goed geplaveid voor de long-COVID-inspanningsfysiologen die worden begroet met een aantal opzienbarende bevindingen uit het ME/cvs-veld. Tot nu toe lijken de nieuwe long-COVID inspanningsfysiologen de ME/cvs resultaten te omarmen. [Donna Mancini](#) bestudeert zowel long-COVID als ME/cvs (zij en Dr. Natelson hebben een grote NIH studie binnengehaald), en Inderjit Singh vermeldde de ME/cvs resultaten in zijn long-COVID studie.

Deze twee zullen hopelijk slechts het topje van de ijsberg zijn als meer inspanningsfysiologen en specialisten in energieproductie zich bij het veld voegen en ons dichterbij brengen bij de kern van wat er gebeurt bij ME/cvs.

Bron: <https://www.healthrising.org/blog/2021/11/19/heart-failure-muscles-long-covid-chronic-fatigue/>

©Health Rising

Vertaling: ME/cvs Vereniging