

22 aug 2021

Hoe staat het ME/cvs-onderzoek er precies voor in 2021? Dr. Komaroff legt uit

Bronc and Eric Pyrrhus, 22 augustus 2021

Van het centrale zenuwstelsel tot Long COVID tot energiestoornissen, Dr. Anthony Komaroff geeft zijn perspectief op meer dan 30 jaar wetenschappelijk onderzoek naar myalgische encefalomyelitis/ chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs) en post-acute virale ziekten.



Al meer dan 30 jaar volgt Dr. Anthony Komaroff nauwgezet de wetenschap achter myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs) en post-acute virale ziektes. Afbeelding met dank aan Dr. Anthony Komaroff.

Dr. Anthony Komaroff is echt op dreef. Voor een soms gereserveerde academicus, spreekt hij zich de laatste tijd steeds vaker uit. Wat heeft hij gezegd, en waarom nu? Phoenix Rising sprak met hem, en vat hier een aantal van zijn recente publicaties en interviews samen.

Voor wie hem niet kent: Dr. Komaroff is vooraanstaand hoogleraar geneeskunde aan de Harvard Medical School en senior arts in het Brigham and Women's Hospital in Boston. Hij heeft meer dan 230 onderzoeksartikelen en twee boeken gepubliceerd.

Hij publiceert sinds het eind van de jaren '80 wetenschappelijke onderzoekspapers over ME/cvs en is momenteel lid van het adviesorgaan van de Amerikaanse National Institutes of Health voor onderzoek naar ME/cvs.

"Sinds de hernieuwde belangstelling voor ME/cvs 35 jaar geleden, zijn er geheel nieuwe technologieën beschikbaar gekomen die artsen en biomedische wetenschappers in staat stellen de menselijke biologie te bestuderen op manieren die voorheen niet mogelijk waren," verklaarde Dr. Komaroff in een [recent commentaar](#).

"In feite hebben deze en andere technologieën zaken aan het licht gebracht wat de standaard laboratoriumtests niet kunnen - afwijkingen die voorheen onzichtbaar waren voor artsen."

Toen we hem vroegen welke nieuwe ontwikkelingen in ME/cvs-onderzoek er voor hem uitsprongen, antwoordde hij:

“De onderliggende biologische afwijkingen bij ME die volgens mij het best zijn vastgesteld, betreffen de hersenen en het autonome zenuwstelsel, chronische activering en uitputting van delen van het immuunsysteem, defecten in het energiemetabolisme en een algemene hypometabolische toestand, en afwijkingen van het darmmicrobioom. Ik denk dat het waarschijnlijk is dat ze allemaal echt zijn en allemaal met elkaar verbonden zijn. Voor mij is begrijpen hoe deze afwijkingen met elkaar in verband staan de belangrijkste onderzoeksagenda.”

-Dr. Anthony Komaroff

De hersenen en het autonome zenuwstelsel

In [een recent overzicht](#) dat hij samen met Dr. Ian Lipkin heeft geschreven, legt Dr. Komaroff uit dat "een grote verscheidenheid aan objectieve afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (CZS) en het autonome zenuwstelsel zijn gemeld bij ME/cvs. Hoewel de literatuur enkele tegenstrijdige rapporten bevat, heeft het overgrote deel van het gepubliceerde bewijs [bepaalde afwijkingen] geïdentificeerd."

Een van die afwijkingen, die 30 jaar geleden voor het eerst werd opgemerkt, kan worden gezien met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van de hersenen van patiënten. Wat aanvankelijk "ongeïdentificeerde heldere objecten" werden genoemd, staan nu bekend als "witte stofafwijkingen" of "T2-hyperintensiteiten".

Zelfs na 30 jaar blijft de precieze aard van deze afwijkingen onduidelijk. "Tenzij een onderzoeker autopsiemateriaal heeft om te vergelijken met MRI-bevindingen, is de oorzaak van de MRI-bevindingen vaak speculatie," legde Komaroff uit aan Phoenix Rising. "Wat de oorzaak van T2-hyperintensiteiten betreft, zijn verwijde perivasculaire ruimten een duidelijke mogelijkheid, evenals kleine gebieden van demyelinisatie."

Een andere hersenafwijking is echter geheel onzichtbaar op MRI-beelden: [neuro-inflammatie](#). In tegenstelling tot klassieke ontstekingen, waarbij immuuncellen betrokken zijn die normaal in het bloed verblijven, zijn bij neuro-inflammatie immuuncellen betrokken die alleen in de hersenen leven. Aangezien activering van deze "in het weefsel verblijvende" immuuncellen niet leidt tot enige zwelling, lijken MRI-beelden van neuro-inflammatie volkomen normaal.

Toen we Dr. Komaroff vroegen naar de vooruitgang in de studie van neuro-inflammatie, was zijn antwoord kort en omzichtig. "Michael VanElzakker en collega's doen onderzoek naar neuro-inflammatie [bij mensen met ME], maar de resultaten zijn nog voorlopig."

In zijn recente review met Dr. Lipkin, legde hij echter verder uit.

"Verschillende studies hebben melding gemaakt van wijdverspreide activering van zowel astrocyten als microglia bij mensen met ME/cvs. Cognitieve disfunctie ('hersennist') kan een weerspiegeling zijn van cytokines die worden geproduceerd door immunosuppressie (hetzij perifeer of in het CZS) waarvan bekend is dat ze vermoeidheid en cognitieve en stemmingsstoornissen veroorzaken. [...] Omdat dit goed is gedocumenteerd voor cytokinen die in de circulatie worden gedetecteerd, is het minstens zo waarschijnlijk dat cytokinen in de hersenen worden aangemaakt door neuro-inflammatie."

Wat als bevestigd wordt dat neuro-inflammatie inderdaad voorkomt in de hersenen en het ruggenmerg? Betekent dit dat de term "encefalomyelitis" ME/cvs accuraat zou beschrijven? Toen een van ons in 2014 deze vraag stelde aan Dr. Komaroff, deed zijn antwoord meer dan een paar wenkbrauwen fronsen.

"Ja. Als het bevestigd zou worden door meerdere andere onderzoekers zou het, voor mij, zeggen dat er een laaggradige, chronische encefalitis is bij deze patiënten. Dat het beeld dat wij als clinici hebben van encefalitis als een acute en vaak dramatische klinische presentatie die zelfs fataal kan zijn, ons mogelijk blind heeft gemaakt voor de mogelijkheid dat er een entiteit van langdurige (vele jaren lang), cyclische, chronische neuro-inflammatie kan zijn geweest en dat dat ten grondslag ligt aan de symptomen van deze ziekte."

Long COVID

"We hebben theorieën, theorieën die gebaseerd zijn op behoorlijk substantieel bewijs. Ik denk dat de meeste mensen op dit gebied denken dat [in] zowel ME/cvs als Long COVID de symptomen primair worden veroorzaakt door afwijkingen in de hersenen, waaronder een activering van het immuunsysteem in de hersenen - of neuro-inflammatie - auto-antilichamen of een auto-immuunziekte die [aanvallen] richt in de hersenen - verminderde bloedtoevoer naar de hersenen veroorzaakt door afwijkingen van het autonome zenuwstelsel, [...] en dan tenslotte, door een afwijking en een falen van de cellen in de hersenen om voldoende energiemoleculen te produceren, om aan de behoeften van de hersenen te voldoen. Al deze dingen zijn gedocumenteerd bij ME/cvs en zijn waarschijnlijk ook van toepassing op Long COVID."

-Dr. Anthony Komaroff

De coronaviruspandemie heeft een hoop dingen veranderd. En toch, hoe meer dingen veranderen, hoe meer ze hetzelfde lijken te blijven.

"Long COVID lijkt heel erg op de ziekte die ME/cvs wordt genoemd", verklaarde Dr. Komaroff in een [recent interview](#) met [Solve ME](#).

"Dat is een ziekte die voor het eerst werd beschreven in de 19e eeuw, misschien zelfs eerder dan dat. [...] Het volgt vaak op een of andere infectieziekte. [...] Het lijkt erg op wat we zien bij Long COVID. Het is waarschijnlijk dat, na een aantal verschillende infecties, dezelfde aanhoudende post-infectieuze ziekte kan optreden.

Long COVID is zonder twijfel een crisissituatie op het gebied van de volksgezondheid. Miljoenen voorheen gezonde mensen leidden vóór de pandemie een perfect productief leven, maar worden nu getroffen door slopende symptomen en een enorm ongeloof over de reacties van vrienden, familie en artsen.

Sommigen krijgen ook een beslist ongemakkelijk gevoel wanneer iemand Long COVID probeert te vergelijken met ME/cvs, wat volkomen begrijpelijk is.

"In de Verenigde Staten hebben we vorige zomer geschat dat de pandemie 2,5 miljoen gevallen van Long COVID zou kunnen opleveren. Dat was gebaseerd op vrij conservatieve aannames. Ik ben bang dat die nu, begin 2021, te conservatief lijken. [...] Dus ik denk dat die 2,5 miljoen waarschijnlijk een vrij lage is," waarschuwde Dr. Komaroff in het interview.

"In de VS waren er vóór de COVID-pandemie ongeveer 2,5 miljoen mensen met ME/cvs. Dus, als de conservatieve prognoses van nog eens 2,5 miljoen gevallen van Long COVID waar blijken te zijn, betekent dit dat de patiëntenpopulatie met deze aanhoudende post-infectieziekten in de komende twee jaar zal verdubbelen in de Verenigde Staten."

Maar Dr. Komaroff ziet wel degelijk reden tot hoop.

"Gelukkig bevat het in december aangenomen wetsvoorstel ter bestrijding van COVID veel financiering voor onderzoek. [...] De onderzoeksvragen die volgens mij moeten worden beantwoord - [...] Wat gebeurt er in de hersenen - met het immuunsysteem van de hersenen, met het autonome zenuwstelsel, met het energiemetabolisme, dat de symptomen van de ziekte kan veroorzaken. Als we dat begrijpen, zullen we therapeutische middelen hebben waarvan ik denk dat ze mensen beter zullen maken."

Natuurlijk weet niemand precies wat de toekomst brengt. Maar Long COVID kan inderdaad het omslagpunt blijken te zijn voor post-acute virale ziekten - het punt waarop de enorme omvang van het probleem ertoe leidt dat meer mensen zoals Dr. Komaroff zich met urgentie uitspreken, er meer onderzoeksgeld beschikbaar komt en meer slimme mensen naar voren treden om het probleem aan te pakken.

Verstoord energiemetabolisme

In zijn [recente review met Dr. Lipkin](#), benadrukte Dr. Komaroff ook de bevindingen van een verstoord energiemetabolisme. "ME/cvs wordt gekenmerkt door een algemene stoornis in de energieproductie, een algemene hypo-metabolische toestand, en [oxidatieve stress] die kan bijdragen aan de pathogenese van vermoeidheid."

Aangezien recente hypothesen de mogelijkheid hebben overwogen dat mitochondriale disfunctie achter het verstoord energiemetabolisme zou kunnen zitten, vroegen wij hem naar recente ontwikkelingen in ons begrip van mitochondriale disfunctie.

"Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de productie van energiemoleculen (ATP) uit alle noodzakelijke bronnen (zuurstof, glucose, vetzuren en aminozuren) verstoord is. Maar wat de oorzaak is van deze verstoord energieproductie, dat blijft onduidelijk," antwoordde hij.

Als het verstoord energiemetabolisme niet te wijten is aan een disfunctie van de mitochondriën, wat kan er dan nog meer aan de hand zijn? Bevindingen van recente studies van metabolomica (de studie van alle moleculen in het lichaam die betrokken zijn bij de cellulaire voeding) kunnen enkele aanwijzingen geven.

"[Metabolomica] studies hebben bewijs gevonden voor [...] een algemene hypo-metabolische toestand die gekenmerkt wordt door verlaagde niveaus van de meeste [cellulaire voedingsstoffen en bijproducten,]" benadrukte Dr. Komaroff in het recente overzicht.

Als lage niveaus van cellulaire voedingsstoffen inderdaad achter de verminderde energieproductie zitten, wat zit er dan achter de lage niveaus van cellulaire voedingsstoffen?

Een mogelijkheid is oxidatieve stress - een cellulaire toestand waarbij voedingsstoffen uitgeput raken door het chemische oxidatieproces. In het bijzonder wordt in het overzicht opgemerkt dat in studies "verhoogde niveaus van pro-oxidanten [...] die correleren met de ernst van de symptomen" en "verlaagde niveaus van antioxidanten [...] die correleren met de ernst van de symptomen" zijn gevonden.

Bovendien heeft "beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) van de hersenen verhoogde niveaus van ventriculair melkzuur aangetoond die consistent zijn met oxidatieve stress".

Dus als oxidatieve stress cellulaire voedingsstoffen kan afbreken, wat resulteert in een verstoord energiemetabolisme, wat zit er dan achter de oxidatieve stress zelf?

In de geneeskunde is de gebruikelijke oorzaak van oxidatieve stress chronische ontsteking. "De oxidatieve stress, die een centraal kenmerk is van ME/cvs, kan een marker zijn voor [...] ontsteking als reactie op infectie of verwonding," merkte de review op.

Dr. Komaroff en Dr. Lipkin benadrukten in het rapport echter dat de volgorde van gebeurtenissen verre van duidelijk is:

Naast het definiëren van de afzonderlijke componenten in de pathogenese van ME/cvs - chronische ontsteking, [oxidatieve stress], verstoord energiemetabolisme - moeten we ook begrijpen hoe deze componenten op elkaar inwerken. Verschillende zijn onderling verbonden. Bijvoorbeeld, ontsteking kan oxidatieve stress veroorzaken die, op zijn beurt, mitochondriaal DNA en membranen kan beschadigen. Omgekeerd kan mitochondriale disfunctie ontsteking opwekken, net als oxidatieve stress voldoende kan zijn om weefsel te beschadigen.

-Dr. Anthony Komaroff en Dr. Ian Lipkin

PEM, slaap en biomarkers

Hoe zit het met al het andere onderzoek dat wordt uitgevoerd? Onderzoek dat de aard van post-exertionele malaise (PEM) objectief probeert te begrijpen of slaapafwijkingen kenmerkt? En zijn we al dicht bij een biomarker die uiteindelijk tot een diagnostische test zou kunnen leiden?

Post-exertionele Malaise:

Toen we Dr. Komaroff vroegen naar vooruitgang in ons begrip van post-exertionele malaise (PEM), antwoordde hij: "Ik denk dat de meest relevante vooruitgang de groeiende erkenning is dat de 2-daagse cardiopulmonale inspanningstest (CPET) fysiologische afwijkingen veroorzaakt die de symptomen van post-inspannings malaise goed zouden kunnen verklaren."

"Neuromusculaire studies na de inspanning tonen een verlaagde anaerobe drempel en piekbelasting aan, vooral na een tweede inspanning 24 uur later, evenals een verhoogd melkzuur in de spieren en de noodzaak om extra hersengebieden te betrekken om te reageren op cognitieve uitdagingen (zoals aangetoond door functionele MRI)," verduidelijkte hij in zijn [recente bespreking met Dr. Lipkin](#).

Slaap:

Helaas zijn veel mensen met ME/cvs goed bekend met chronische slapeloosheid en/of niet-verfrissende slaap. Dus vroegen we Dr. Komaroff of er enige vooruitgang is geboekt in ons begrip van slaap.

"Er is bewijs van al 25 jaar geleden dat mensen met ME elke nacht minder tijd in een diepe, herstellende slaap doorbrengen, en de neiging hebben om wakker te worden als ze in een diepe slaap glijden. Maar ik denk niet dat iemand weet waarom dit is. Het is gewoon een andere manifestatie van iets dat mis is met de functie van de hersenen," antwoordde hij.

Biomarkers:

Een belangrijk obstakel voor patiënten om een tijdige diagnose van hun ziekte te krijgen is het ontbreken van een effectieve diagnostische test voor de ziekte. Dus vroegen we de dokter naar biomarkers, en of we al dichterbij een echte diagnostische test voor ME/cvs zijn.

"Heel wat testen zijn veelbelovend om mensen met ME te onderscheiden van gezonde controlepersonen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Er is meer onderzoek nodig om te zien hoe deze testen presteren bij mensen met andere ziektes die vermoeidheid veroorzaken zoals multiple sclerose, systemische lupus erythematosus, depressie, narcolepsie, congestief hartfalen, enz."

Toen hem werd gevraagd een veelbelovende biomarker aan te wijzen, antwoordde hij: "Er zijn er zoveel dat ik zo uit mijn hoofd geen antwoord kan geven. [...] Je hebt me in ieder geval gemotiveerd om het goed te doen en het antwoord om te zetten in een wetenschappelijk overzichtartikel."

Een paar weken later kwam er een artikel. In een commentaar getiteld "[Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: When Suffering Is Multiplied](#)," wond Dr. Komaroff er geen doekjes om door te wijzen op de overvloed aan potentiële biomarkers en hun betekenis:

"Routinematige laboratoriumtestresultaten zijn vaak normaal, wat de vraag oproept of er onderliggende objectieve afwijkingen zijn. In de afgelopen 20 jaar hebben nieuwe onderzoekstechnologieën echter een reeks biologische afwijkingen blootgelegd bij mensen met ME/cvs. [...] Helaas leidden de normale resultaten van "standaard" laboratoriumtests ertoe dat sommige artsen [...] concludeerden dat er geen onderliggende biologische afwijkingen waren die de symptomen veroorzaakten. [...] De normale resultaten [...] waren voor hen voldoende om een oordeel te vellen. Het was een hard oordeel: "Er is niets mis met je." Voor deze artsen was het een efficiënte oplossing: het veranderde wat hun probleem was geweest - het ontbreken van een diagnose die zij geacht werden te stellen - in het probleem van hun patiënt. Wanneer de patiënten, impliciet of expliciet, werden verteld dat hun symptomen denkbeeldig waren, verveelvoudigde dit het lijden."

-Dr. Anthony Komaroff

Bronc is een voormalig historicus die actief is in zijn lokale ME steungroep. Hij interviewt graag wetenschappers die betrokken zijn bij ME-onderzoek om zichzelf en anderen te helpen hun ziekte beter te begrijpen.

Eric Pyrrhus is een wetenschapper met interesse in flavivirussen, coronavirussen en beeldvormingstechnologie. Met een bacheloropleiding aan de Columbia University en de Universiteit van Pennsylvania, en een graduate training aan U.C. Berkeley en UCSF Medical School, heeft hij biomedische wetenschappen, bioinformatica, biomedische beeldvorming, biosensoren, informatica, kunstmatige intelligentie en bedrijfskunde gestudeerd.

Bron: Phoenix Rising Articles, 22 augustus 2021

<https://phoenixrising.me/myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome/komaroff-research-me-cfs/>

Vertaling: ME/cvs Vereniging