

## Wetenschap voor Patiënten

### College 43: Inleiding/ervaring met ME

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

#### **Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 3 juni 2014**

Mijn naam is Julia Newton. Ik ben decaan klinische geneeskunde bij de Universiteit van Newcastle. Daarnaast ben ik professor in veroudering en geneeskunde. Ik doe mijn onderzoek aan de Universiteit van Newcastle en ik werk als arts in het algemeen ziekenhuis van Newcastle in het Verenigd Koninkrijk.

#### **Hoe raakte u betrokken bij ME?**

Ik deed oorspronkelijk een doctoraat medisch laboratoriumonderzoek hier aan de Universiteit van Newcastle, waarbij ik onderzoek deed naar fysiologische veranderingen in het maag-darmkanaal. Toen ik specialiste werd en als onafhankelijk onderzoekster werkte, realiseerde ik me dat ik, om mijn onderzoekcarrière voort te zetten, iets nodig had dat mijn klinische praktijk en mijn onderzoekswerk bij elkaar bracht. Daardoor begon ik met onderzoek naar de bloeddrukregulatie in mijn klinische praktijk met betrekking tot flauwvallen en tijdelijke bewusteloosheid en ik begon deze kennis toe te passen om vermoeidheid te bestuderen, aanvankelijk bij patiënten met chronische ziektes.

#### **Welk onderzoek deed u in verband met ME?**

In de laatste 10 jaar hebben we een reeks verschillende technieken ontwikkeld om naar vermoeidheid te kijken bij patiënten met ME en bij patiënten met chronische ziektes die geassocieerd zijn met vermoeidheid. We hebben hulpmiddelen ontwikkeld waarmee we de werking van het autonome zenuwstelsel kunnen meten in het laboratorium en dit werd daarna in de klinische praktijk gebruikt. We hebben ook een reeks MRI-onderzoeken gedaan waarbij we gekeken hebben naar de werking van de hersenen, het hart en de spierfuncties bij patiënten met ME en met ziektes die met vermoeidheid worden geassocieerd.

#### **Wat zijn de belangrijkste ontdekkingen bij uw onderzoek?**

Op dit moment zijn de belangrijkste dingen die we in onze onderzoeken hebben gevonden misschien de dingen die gerelateerd zijn aan veranderingen in hoe we omgaan met ME in de praktijk. We hebben aangetoond dat patiënten vaker problemen hebben met hun autonome zenuwstelsel en we hebben methodes ontwikkeld die we kunnen gebruiken om in de praktijk naar deze afwijkingen te zoeken. We hebben dus dingen gevonden zoals het positionele tachycardie syndroom en neuraal gemedieerde hypotensie en we zoeken hier nu naar in de klinische praktijk.

Andere dingen die we meer recentelijk gevonden hebben zijn afwijkingen op MRI-scans. We hebben aangetoond dat er problemen zijn met de doorbloeding van de hersenen op MRI-scans van de hersenen. Er zijn veranderingen in de bio-energetische hartfunctie op MRI-scans van het hart en we hebben ook zeer recentelijk aangetoond dat er veranderingen zijn

in de bio-energetische spierfunctie wanneer we patiënten laten bewegen in de MRI-scanner. Nog recenter hebben we ook biopsieën genomen van spiercellen van patiënten met ME en deze gekweekt in het laboratorium en we beginnen technieken te ontwikkelen die ons in staat stellen om veranderingen in melkzuur in de spiercellen te detecteren en beginnen deze veranderingen te beïnvloeden met medicatie.

### **In welke richting loopt uw onderzoek nu?**

Op dit moment zijn we zeer opgetogen over de onderzoeken die we op het ogenblik doen. Er is op dit moment een groot onderzoek van de Engelse Raad voor Medisch Onderzoek (MRC) gaande, dat dus is gesubsidieerd door de Engelse regering, dat ons in staat stelt om monsters van ME-patiënten in een biobank op te slaan en ook om naar het autonome zenuwstelsel te kijken en naar waar de problemen die verband houden met de werking ervan vandaan komen.

Dus we vragen ons af of er problemen zijn in de hersencentra die het autonome zenuwstelsel aansturen of dat er een probleem is in het vaatstelsel dat aangestuurd wordt door het autonome zenuwstelsel.

En onze huidige onderzoeken zijn bedoeld om uit te zoeken waar deze afwijkingen vandaan komen zodat we gerichte behandelingen kunnen gaan ontwikkelen.

# Wetenschap voor Patiënten

## College 44: Neurocognitieve problemen bij ME

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

**Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 3 juni 2014**

### **Wat zijn de meest voorkomende neurocognitieve problemen bij ME?**

De meest voorkomende neurocognitieve problemen die we in de praktijk zien bij patiënten met ME, zijn problemen met het geheugen en de concentratie. Ongeveer 90% van deze patiënten zal hersenmist en problemen met geheugen en concentratie beschrijven. Uit onze studies is gebleken dat patiënten met geheugenproblemen afwijkingen vertonen wanneer we neuro-psychometrische testen bij hen doen. Ze hebben een verlaagd IQ en specifiek problemen bij het opvolgen van instructies, dus op het gebied van het uitvoeren van taken.

### **Wat veroorzaakt deze problemen? Welke rol speelt het autonome zenuwstelsel daarbij?**

Op het gebied van ons begrip over deze neurocognitieve functies, is er op dit moment nog ontzettend veel te leren. Wij denken dat de problemen met de bloeddrukregulatie die voorkomen als gevolg van autonome disfunctie, een rol kunnen spelen bij deze neurocognitieve problemen. We weten van patiënten met autonome disfunctie die geen ME hebben dat hoe lager de bloeddruk is, hoe vaker zij problemen met hun geheugen en concentratie hebben en hoe meer hun bloeddruk zakt bij het opstaan, hoe groter de kans is dat hun geheugen na verloop van tijd verslechtert.

Onze studies waarin we hebben aangetoond dat autonome disfunctie vaak voorkomt bij ME patiënten, suggereren dat autonome disfunctie ook een rol zou kunnen spelen bij de neurocognitieve problemen, die zo veel voorkomen bij deze patiëntengroep. Dus het autonome zenuwstelsel speelt waarschijnlijk een rol bij het cognitieve functioneren, doordat het verantwoordelijk is voor de regulatie van de bloeddruk.

De hersendoorbloeding wordt geregeld door het autonome zenuwstelsel en als dat niet goed werkt, dan werkt de bloeddruk of de bloedvoorziening naar de hersenen waarschijnlijk niet goed. Daardoor stroomt er niet genoeg bloed naar je hersenen waarvan wij veronderstellen dat je in het ernstigste geval een black-out kunt krijgen, in een milder geval het je een beetje duizelig kan maken bij het opstaan, maar in een licht geval kan het betekenen dat je een licht gevoel in het hoofd en duizeligheid kunt voelen of problemen krijgt met het geheugen en de concentratie, doordat de hersenen regelmatig niet goed doorbloed worden.

### **Welk effect heeft ME op het geheugen? Hoe komt dat?**

Patiënten met ME vertellen ons dat ze regelmatig problemen met hun geheugen hebben. Maar waarom dit zo is, wordt op dit moment nog niet goed begrepen. We denken dat problemen die te maken hebben met de bloedstroom naar die gebieden in de hersenen die verantwoordelijk zijn voor het geheugen, kunnen leiden tot de problemen die ME patiënten

beschrijven. Het zou dus kunnen dat de problemen die te maken hebben met het autonome zenuwstelsel en die leiden tot de bloeddrukdaling wanneer patiënten te snel opstaan, mensen met ME ontvankelijk maken voor de geheugenproblemen die zij zo vaak beschrijven.

### **Welk effect heeft ME op het cognitieve vermogen? Hoe komt dat?**

Het effect van ME op het cognitieve vermogen verloopt waarschijnlijk via hetzelfde mechanisme als dat van het geheugen. We weten dat als we de bloeddruk verlagen bij patiënten die problemen met het autonome zenuwstelsel hebben, dit leidt tot slechter presteren bij geheugentesten en dat hoe meer de bloeddruk daalt wanneer we opstaan, dit een risico is voor cognitieve achteruitgang na verloop van tijd. We weten dat autonome disfunctie een significant probleem is bij patiënten met ME en dat dit ME patiënten waarschijnlijk vatbaar maakt voor de cognitieve problemen die we zo vaak zien.

### **Welk effect heeft ME op de zintuigen? Hoe komt dat?**

Overgevoeligheid van de zintuigen, zoals overgevoeligheid voor lawaai, geur en geluid, wordt erg vaak genoemd door patiënten met ME. Het is niet echt duidelijk waarom dit zo is, maar ook hier is het mogelijk dat de gebieden van de hersenen die deze zintuigen aansturen, overactief of overgevoelig zijn. We moeten meer onderzoek doen om te proberen te begrijpen waarom dit speelt bij ME patiënten, zodat we uiteindelijk kunnen begrijpen waarom dit gebeurt en we specifieke behandelingen kunnen ontwikkelen.

### **Wat is de oorzaak van een nieuwe vorm van migraine bij ME?**

Migraine wordt erg vaak aangegeven door ME patiënten en het is erg interessant om te weten of deze migraine een nieuw type hoofdpijn is. Op dit moment hebben we een promovendus hier in Newcastle, die ons helpt om migraine bij ME patiënten wat beter te gaan begrijpen. We kijken naar de overeenkomsten tussen migraine en het symptoom vermoeidheid, in de kliniek voor migraine en neurologie, en we kijken ook hoe vaak migraine-achtige hoofdpijn voorkomt bij patiënten die we onderzoeken in de ME kliniek.

Dit alles om deze overeenkomst daadwerkelijk te begrijpen en om te kijken of we betere behandelingen kunnen ontwikkelen. Wat nieuwe typen hoofdpijn betreft, werken we ook nauw samen met een tandarts die ons helpt bij het begrijpen van een aandoening waarbij het kaakgewricht niet goed functioneert, wat vaak verkeerd gediagnosticeerd wordt als migraine of hoofdpijn en verholpen kan worden met zeer specifieke behandelingen gericht op de kaakgewrichten. Hopelijk kunnen we, als er nieuwe informatie bekend wordt, de relatie tussen ME en hoofdpijnen begrijpen en kan dit leiden tot betere behandelingen.

### **Welke rol spelen hormonen bij ME?**

Op dit moment doen we wat onderzoek-naar hormonen bij patiënten met ME. Ons huidige door de MRC gefinancierde onderzoek kijkt naar een gebied in de hersenen, dat de hypothalamus-hypofyse-as heet en dit gebied in de hersenen is verantwoordelijk voor de productie van de hormonen die door ons lichaam circuleren. We doen experimenten die ons helpen om te begrijpen hoe de hypothalamus-hypofyse-as functioneert en of er veranderingen zijn bij patiënten met ME. Hormonen zijn een erg interessant onderwerp bij patiënten met ME, omdat patiënten vaak veranderingen van hun symptomen beschrijven

gedurende de puberteit en rond de overgang bij vrouwen. Daarom lijkt het erop dat hormonen misschien een rol spelen bij de symptomen die ME patiënten ervaren en beter begrip van dit complexe systeem zal ons zeker de juiste richting wijzen voor toekomstig onderzoek.

### **Welke rol spelen neurotoxinen bij ME?**

Veel patiënten die bij mij in de kliniek komen, beschrijven dat ze blootgesteld zijn aan potentieel schadelijke gassen of vaccins en vragen zich af of neurotoxines misschien een rol spelen bij de symptomen die ze ervaren. Het is erg moeilijk om die vraag te beantwoorden, omdat we op dit moment geen grote epidemiologische studies hebben die kunnen helpen om deze vragen te beantwoorden. Een recente studie die we gedaan hebben die interessant is in deze context, is er één waarbij we gekeken hebben naar de bloedstroom naar de hersenen en hoe deze samenhangt met het melkzuur dat we gevonden hebben in de spieren van ME patiënten wanneer we ze zich laten inspannen. En er schijnt een erg sterke relatie te bestaan tussen de afwijkingen in de perifere spierfunctie en de afwijkingen die we gevonden hebben in de bloedstroom naar de hersenen. Dit suggereert dat er een verband is tussen het melkzuur dat zich opgehoopt heeft in de perifere spieren en een impact heeft op onze cognitieve functies en onze hersenfuncties. Het lijkt erop dat dingen in de periferie misschien effect op onze hersenen kunnen hebben.

### **Zijn er virussen en bacteriën betrokken bij de neurocognitieve problemen?**

Het is interessant om te speculeren of virussen of andere infecties misschien een rol spelen bij de cognitieve problemen bij patiënten met ME. Zeker bij patiënten die lijden aan met vermoeidheid geassocieerde chronische ziekten, zoals een hepatitis C virus infectie, zijn cognitieve problemen een belangrijk symptoom. En we weten dat virussen van HCV infecties zich vermenigvuldigen in de hersenen. Het is niet ondenkbaar dat misschien sommige van de symptomen die ervaren worden door patiënten met ME, misschien bij een deel van de getroffen personen gerelateerd zijn aan een in het verleden doorgemaakte virale infectie of aan een actuele virale infectie.

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 6 juni 2014 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. dr. Julia Newton worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** In uw eerste college, nummer 43, noemt u problemen met verzuring van de spieren. Betekent dit dat zich te veel zuur in de spieren bevindt of veranderen de kenmerken van het zuur? Ik vraag naar de kenmerken omdat de beleving van spierpijn bij ME heel anders is dan die van normale spierpijn.

**A:** We hebben aangetoond dat er een toename is van zuur in de spieren, zowel door middel van magnetische resonantie spectroscopie, terwijl mensen met ME oefeningen deden in de scanner, als door het afnemen van spiercellen van ME-patiënten.

**V:** Over de naam ME: zijn ontstekingen in de hersenen aangetoond of niet?

**A:** Een ontsteking in de hersenen is interessant en er is enige controverse over de vraag of dit het geval is bij ME of niet. Sommige scans doen vermoeden dat er een ontsteking is – maar er zijn meer studies nodig om hier zeker van te zijn.

**V:** Waarom doen die problemen met verzuring zich voor?

**A:** Goede vraag – we denken dat problemen met melkzuur zich voordoen vanwege een verstoord spiermetabolisme in de cellen. Wellicht gaat het om mitochondriale stoornissen. De ernst van de accumulatie van zuur houdt verband met een autonome verstoring. Dit kan duiden op problemen met de afvoer van zuur (wat door het autonome zenuwstelsel wordt gereguleerd) of op problemen met de vasculaire afvloeiing bij de inspanning van spieren.

**V:** ME-Patiënten klagen ook vaak over rusteloze benen. Wat houdt ‘rusteloze benen’ in? Wat is het verschil en wat zijn de overeenkomsten met spierpijn bij ME? Waarom komen ME en rusteloze benen vaak gelijktijdig voor?

**A:** ‘Rusteloze benen’ is een erkende neurologische aandoening waarvoor goedgekeurde medicatie verkrijgbaar is. Het is een belangrijk probleem dat moet worden vastgesteld en behandeld bij mensen met ME, omdat het slaapproblemen veroorzaakt (die weer in verband kunnen worden gebracht met vermoeidheid). De post-exertionele malaise en spierpijn die zo typisch zijn voor ME zijn volgens mij anders.

**V:** Denkt u dat neurotransmitters het (hoofd)probleem kunnen zijn? Of bent u het liever gezegd met mij eens dat dat zo is?

**A:** Ik ben het ermee eens dat afwijkingen van neurotransmitters een probleem kunnen zijn – maar ik ben er niet van overtuigd dat er genoeg bewijs is dat ze HET antwoord zijn. Dus ik zou zeggen dat ik het er half mee eens ben. Veel van mijn werk richt zich op spierfuncties en we hebben inmiddels significante afwijkingen bij ME gevonden (en andere ziektes die gerelateerd zijn aan vermoeidheid). Dus er zijn duidelijk verschillende dingen gaande. Of misschien waarschijnlijker een aantal verschillende ziektes.

**V:** In college 44 zegt u dat ME-patiënten vaak moeite hebben met het uitvoeren van activiteiten. Is dit toevallig of gerelateerd aan autisme, waarbij er ook vaak problemen zijn bij de uitvoering van activiteiten?

**A:** Over autisme weet ik het niet zeker. Ik moet toegeven dat ik weinig weet van autisme, dus ga ik daarin op jou af.

**V:** Waarom doet PEM zich later of uitgesteld voor?

**A:** Ik denk dat dat afhangt van de activiteit die het systeem ondermijnt. Er is vaak sprake van uitstel bij spierpijn, ook bij mensen zonder ME.

**V:** U begint met de aanname dat problemen met cognitieve functies en geheugen verband houden met de bloeddruk. Als het mogelijk is om de bloedsomloop te herstellen, zullen dan de cognitieve problemen worden opgelost? Of is er onherstelbare schade aangericht?

**A:** Hier zou ik graag onderzoek naar doen. Het is zeker een belangrijke vraag en tot we het onderzoek doen is hij moeilijk te beantwoorden. We weten met zekerheid dat de accumulatie van zuur in de spieren in het laboratorium omkeerbaar is. Dus het kan zijn dat cognitieve afwijkingen (als deze generiek zijn) ook omkeerbaar zijn. Maar je hebt in zekere zin gelijk, dat één manier om een antwoord te krijgen is door te kijken of de cognitie verbetert als de bloeddruk toeneemt.

**V:** Kan zwangerschap ME verergeren? De spierpijn? Het zenuwstelsel?

**A:** Daarvan ben ik niet overtuigd, er is niet veel bewijs in de medische literatuur dat ons kan helpen te begrijpen wat er gebeurt met mensen met ME die zwanger zijn. In mijn kliniek zeggen sommige mensen me dat ze zich beter voelen tijdens de zwangerschap en sommige niet.

**V:** U had het over hoofdpijn die wordt veroorzaakt door een gewrichtsdisfunctie en dat er een speciale behandeling is voor dit type hoofdpijn. Kunt u ons meer vertellen over deze speciale behandeling en is medicatie hiervan een onderdeel? Even terzijde: ik heb soms last van dit type hoofdpijn die verband houdt met mijn gewrichtsspieren, en ik gebruik oxazepam om ze te ontspannen. Het helpt als ik niet te veel gebruik, maar ik wil weten of er alternatieve behandelingen zijn.

**A:** Dat gewrichtsprobleem wordt temporomandibulaire gewrichtsdisfunctie genoemd. Het is bekend dat het meer voorkomt samen met een autonome disfunctie, waarvan we weten dat die meer voorkomt bij ME. In een niet-ME onderzoek is aangetoond dat gabapentine, pregabaline en acupunctuur een gunstige werking hebben. Er is nog geen onderzoek gedaan dat specifiek op ME is gericht.

**V:** Als problemen met cognitieve functies gerelateerd zijn aan problemen met de bloedsomloop, waarom zijn ze dan niet constanter? Is de bloedsomloop geen constante factor?

**A:** De bloedsomloop is geen constante factor. Hij verandert voortdurend, wat door het autonome zenuwstelsel wordt gereguleerd. Als we bijvoorbeeld een uitgebreide maaltijd achter de kiezen hebben, zorgt een verhoogde doorbloeding in de darm er voor dat die wordt verteerd. Als we opstaan, wordt de doorbloeding in de benen sterker. Dat bloed komt uit de centrale bloedsomloop. Het menselijk lichaam is ontworpen om de bloedsomloop (en het volume) in de hersenen tegen elke prijs in stand te houden. Dus de bloedsomloop in de hersenen heeft een speciaal complementair besturingssysteem dat 'cerebrale autoregulatie' wordt genoemd. We denken dat dit extra besturingssysteem bij ME de boosdoener zou kunnen zijn.

Er zijn anekdotische verslagen dat mensen die infuusvloeistof toegediend krijgen zich beter voelen. In ons huidige onderzoek hebben we de bloedvolume gemeten. We verwachten hiervan ieder moment de resultaten.

## Wetenschap voor Patiënten

### College 45: ME en de bloedsomloop

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

#### **Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 17 juni 2014**

#### **Wat veroorzaakt orthostatische intolerantie?**

Orthostatische intolerantie is een veel voorkomende klacht bij patiënten met ME. Het uit zich als een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid wanneer men overeind komt. Ongeveer 90% van de patiënten met ME zullen dit symptoom beschrijven. Het is makkelijk vast te stellen met goedgekeurde hulpmiddelen in de klinische praktijk. Dingen zoals de orthostatische klasseringsschaal maken het mogelijk om dit vast te stellen en om vast te stellen of men orthostatische intolerantie heeft. Een score op de orthostatische klasseringsschaal van 4 of hoger betekent dat er sprake is van orthostatische intolerantie.

#### **Hoe kun je omgaan met orthostatische intolerantie?**

Orthostatische intolerantie aanpakken is tamelijk routinematig in onze kliniek hier in Newcastle. Het eerste wat we doen is mensen adviseren om meer te drinken om ervoor te zorgen dat hun vasculaire volume zo hoog mogelijk is. We moedigen mensen dus aan om op zijn minst twee en een halve liter water per dag te drinken en om de hoeveelheid cafeïne te beperken tot niet meer dan 5 kopjes koffie per dag. En mensen die een normale bloeddruk hebben als zij zitten, adviseren we om meer zout te nemen. Alles bij elkaar noemen we dit conservatief advies. We raden ook aan dat mensen steunkousen dragen of panty's van het type Duomed grade 2 wat voorkomt dat bloed zich ophoopt in de benen wanneer je opstaat. Daarbovenop is er enig bewijs bij patiënten met orthostatische intolerantie en ME dat een proces genaamd 'tilt training' kan helpen. Tilt training werkt doordat het het autonome zenuwstelsel helpt om zichzelf te resetten zodat het lichaam beter in staat is om dalingen van de bloeddruk te detecteren wanneer je opstaat. Tilt training is zeer veilig en het houdt in dat men rechtop tegen de muur moet staan, tweemaal daags tot een half uur per keer. Naast deze conservatieve maatregelen en tilt training zullen we bij sommige mensen bij wie we een daling van de bloeddruk waarnemen medicatie gaan proberen. Deze medicatie is in het algemeen bedoeld om de bloeddruk te verhogen. We gebruiken medicijnen zoals fludrocortisone dat een mineralocorticoïde is, dat het lichaam helpt om zout vast te houden en de bloeddruk via dat mechanisme verhoogt. En een andere medicijn dat we gebruiken is Midodrine en dat is een zogenaamde alfa-agonist en vernauwt de perifere bloedvaten en verhoogt de bloeddruk op deze manier.

#### **Wat veroorzaakt POTS?**

POTS is een zeer interessante toestand. POTS staat voor Posturaal Orthostatisch Tachycardie Syndroom. En onze studies hebben aangetoond dat tot een derde van de patiënten met de diagnose ME, indien er autonome functietesten worden uitgevoerd, inderdaad de diagnose Posturaal Tachycardie Syndroom krijgt. Wij diagnosticeren dit op basis van je hartslag



wanneer je opstaat. Als die bij het opstaan toeneemt tot meer dan 120 slagen per minuut of met 30 slagen per minuut dan komt dit overeen met de diagnose POTS. Het is bekend dat POTS een vorm van dysautonomie is. Het is dus een ongewenste verhoogde hartslag als reactie op de inspanning wanneer men rechtop staat. Meestal ontstaat dit na een virale ziekte of na een zwangerschap. Dit fenomeen komt dus overeen met ME.

### **Hoe kun je omgaan met POTS?**

Het omgaan met POTS is vergelijkbaar met het omgaan met ME. Momenteel geven we in Newcastle, wanneer we POTS diagnosticeren, mensen een conservatief advies. We moedigen hen aan om twee en een halve liter water per dag te drinken, de hoeveelheid cafeïnehoudende dranken te verminderen en we helpen ze om ophoping van bloed in de benen te voorkomen door steunkousen te gebruiken of door ze hun spieren regelmatig te laten samenknijpen om het bloed uit de benen of uit de grote spieren te krijgen. We proberen ook tilt training met ze, dus we moedigen hen aan om tegen de muur te gaan staan, tweemaal daags gedurende 6 weken. En wanneer dit niet helpt dan overwegen we meestal medicatie bij deze mensen. We proberen wellicht dezelfde soort medicijnen als welke we proberen bij orthostatische intolerantie zoals fludrocortison en Midodrine. We proberen ook hartslag verlagende medicijnen zoals bètablokkers en calciumantagonisten. Allemaal met als doel de hartslag te verlagen zodat mensen zich beter voelen en daardoor meer doen.

### **Wat is oxidatieve stress? Waardoor wordt het veroorzaakt?**

Oxidatieve stress is iets dat plaatsvindt in cellen, doorgaans als reactie op acties zoals bijvoorbeeld lichaamsbeweging. In je cellen is een hele reeks biochemische processen gaande om energie te creëren zodat de cellen kunnen functioneren. En als hier een probleem optreedt dan kunnen de cellen soms moleculen creëren die schadelijk zijn voor de cel. En dit noemen we oxidatieve stress. Er is enig bewijs dat patiënten met ME meer kans hebben op oxidatieve stress en meer lijden onder de gevolgen van oxidatieve stress. Wat de oorzaak is van oxidatieve stress is nog niet helemaal duidelijk. Wat zou kunnen is dat er tekorten zijn in die enzymen of moleculen die onderdeel zijn van het chemische proces dat energie produceert in de cellen. Als we kijken naar studies die we hier in Newcastle doen met onze spiercelexperimenten beginnen we te kijken hoe vrije zuurstofradicalen worden gevormd en hoe melkzuur wordt gevormd in de cellen om uit te zoeken hoeveel oxidatieve stress er is en wat het mechanisme kan zijn dat leidt tot de hogere niveaus die we zien bij patiënten met ME.

### **Heeft de verstoring van de bloedstroom nog andere gevolgen (zoals pijn)?**

Het autonome zenuwstelsel regelt dus je bloeddruk. En je bloeddruk is de drijvende kracht die het bloed door het lichaam krijgt. Wanneer we opstaan zal 700 ml bloed in de benen zakken en hierdoor reageert het autonome zenuwstelsel in een microseconde. Het probeert heel hard om met de bloeddruk je hersenen te laten doorbloeden en doet dit door je hart een beetje sneller te laten kloppen wanneer je perifere bloedvaten samentrekken. Allemaal met als doel om deze drijvende kracht, je bloeddruk, te laten circuleren door je lichaam. Wanneer er niet genoeg bloed door je lichaam gepompt wordt dan komt er misschien niet genoeg bloed in die delen van je hersenen die je wakker houden en kan je flauwvallen of je kan een beetje duizelig worden of een licht hoofd krijgen als je niet genoeg bloed in je hersenen krijgt. Wanneer je niet genoeg bloed in je spieren krijgt of in je hart dan denk ik dat

dit zich manifesteert als het symptoom vermoeidheid. We weten van patiënten met problemen met het autonome zenuwstelsel dat een van de symptomen die zij vaak beschrijven pijn in hun spieren is. Voornamelijk de grote spieren in hun schouders of rondom hun bekken, de gordelspielen. En wat we hier herkennen is iets dat we 'klerenhangerpijn' noemen. Het gevoel van een klerenhanger die aan de schouders en de achterkant van de nek hangt. En deze pijn kan zeer verzwakkend zijn voor patiënten met problemen met het autonome zenuwstelsel. En wanneer je het patiënten met ME vraagt, beschrijven ze inderdaad vaak een soortgelijke pijn. Hierdoor geloven we dat een deel van de pijn die patiënten met ME ervaren komt door problemen met de bloedstroom naar de grote spieren. Soms beschrijven mensen ook pijn in de extremiteiten, in hun vingers en hun handen. En een deel daarvan kan gerelateerd worden aan lage bloeddruk. Als het bloed niet zo goed in de periferie terecht komt zoals zou moeten dan krijgen de spieren niet voldoende bloed en dit resulteert in een opstapeling van melkzuur en afvalproducten in de spieren wat slaphed en pijn veroorzaakt.

### **Hoe kun je omgaan met deze gevolgen?**

Het omgaan met een deel van de problemen van pijn kan heel moeilijk zijn voor patiënten. En bij veel mensen die ik in de kliniek zie, is het grootste probleem pijn, naast de vermoeidheid. We gebruiken bij pijn vaak tabletten zoals Gabapentine en adviseren soms mensen om reguliere pijnstillers te slikken om te proberen de pijn te verlichten. Op dit moment doen we experimenten in het laboratorium om te kijken hoe melkzuur zich ophoopt in de spieren, om te kijken of we dit kunnen beïnvloeden en om mensen te helpen met de pijn om te gaan die kan optreden door de opstapeling van melkzuur in de spieren. Op dit moment zijn we enthousiast over de resultaten omdat het erop lijkt dat de opstapeling van melkzuur omkeerbaar is. En we zijn nu verdere experimenten aan het doen, gesubsidieerd door 'Action for ME' om te bekijken wat de exacte processen zijn zodat we medicatie kunnen vaststellen die we kunnen gebruiken in klinische onderzoeken.

### **Hoe kunnen autonome stoornissen leiden tot problemen in het maag-darmkanaal?**

Als we kijken naar hoe autonome dysfunctie kan leiden tot gastro-intestinale problemen is er een reeks verschillende manieren waarop dit zou kunnen plaatsvinden. We weten dat mensen die problemen hebben met hun autonome zenuwstelsel, zoals vasovagale syncopie, dat een van de dingen die zij vaak beschrijven bij daling van de bloeddruk misselijkheid is en een pijnlijk gevoel in de buik. Dus als patiënten met ME bloeddrukdalingen krijgen, is het niet onwaarschijnlijk dat daarbij symptomen als misselijkheid en buikpijn tegelijkertijd optreden. Wat we ook weten is dat bij patiënten vaak bloed wordt afgevoerd naar hun darmen als reactie op het eten van een maaltijd. Voornamelijk een maaltijd die rijk is aan koolhydraten. En daardoor kunnen mensen zich erg duizelig en licht in het hoofd voelen omdat het bloed zich ophoopt in hun darmkanaal net zoals het zich kan ophopen in hun benen wanneer ze opstaan. En daarom bevelen we vaak aan dat mensen geen koolhydraatrijke maaltijden nemen en kleinere maaltijden nemen met minder koolhydraten. Iets anders dat mensen met ME ons vaak vertellen is, dat zij symptomen hebben die overeenkomen met het prikkelbare darmsyndroom. Dat is zeer interessant voor mij, als iemand die geïnteresseerd is in het autonome zenuwstelsel, omdat er tamelijk uitgebreide wetenschappelijke literatuur bestaat waarin wordt bevestigd dat er een verband bestaat tussen PDS en afwijkingen van het autonome zenuwstelsel. Dus ook hier vermoed ik dat afwijkingen van het autonome zenuwstelsel het onderliggende fenomeen zijn dat de meeste, zo niet alle, symptomen verklaart die mensen met ME ervaren.

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 20 juni 2014 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. dr. Julia Newton worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Bij ME/cvs patiënten is bewezen dat de bloedstroom naar de hersenen en spieren gering is. Wat zijn daar op de lange termijn de gevolgen van?

**A:** Dat is onbekend. Maar wij gaan uit van de veronderstelling dat dat tot cognitieve problemen leidt.

**V:** Om vergissing uit te sluiten: bedoelt u met een autonome aandoening een aandoening van het autonome zenuwstelsel?

**A:** Dat is een goed punt. Dat hoeft niet per se een autonome aandoening, dus een aandoening van de zenuwen zelf te zijn. Misschien is het een probleem met de bloedstroom en hoe die naar onze organen loopt, en de regeling ervan door het autonome zenuwstelsel.

**V:** Heeft u enig idee wat de effecten op de hersenen zijn als je aan orthostatische intolerantie lijdt?

**A:** Wij weten dat patiënten met orthostatische syndromen meer kans lopen structurele hersenafwijkingen te krijgen en bij geheugentesten slechter presteren.

**V:** Wordt de adrenaline tijdens of na de testoefeningen van een halve dag gemeten? En doet u dat?

**A:** Wij meten de adrenaline niet omdat bekend is dat dat een heel onbetrouwbare maatstaf is die heel erg wordt beïnvloed door de houding en dergelijke. Als er met een betere gestandaardiseerde meting gekomen werd, gekoppeld misschien aan een specifieke prikkel, dan zou dat interessant zijn.

**V:** Ik heb de diagnose POTS en mijn ogen doen pijn. Is dat iets algemeen bij POTS en komt dat door een lage bloedstroom naar de hersenen?

**A:** POTS is echt een belangwekkend fenomeen dat niet goed begrepen wordt, maar in toenemende mate bij ME lijkt voor te komen. Oogproblemen die gepaard gaan met vertroebeld zicht zijn doorsnee. POTS komt meer algemeen voor bij het syndroom van Sjogren, waarbij droge ogen een probleem vormen.

**V:** Ik lijd nu waarschijnlijk een paar jaar aan orthostatische intolerantie, maar hoe kom ik er achter of dat invloed heeft gehad op mijn hersenen?

**A:** Dat is interessant. Eén manier zou zijn om de OI te behandelen en te kijken of dat verschil uit zou maken voor je hersenen – voor je geheugen en je concentratie. Een MRI zou helpen te bepalen of er structurele hersenproblemen zijn zoals beschadigingen van de witte stof.

**V:** Kent u een bekende of theoretische fysiologische gelijke manier waarop de hersenen reageren op hypoglykemie en disautonomie? Als ik lang sta, krijg ik in mijn hersenen symptomen die heel erg lijken op die van hypoglykemie (ik heb diabetes type I), al is mijn bloedsuikerspiegel als ik sta niet laag, 7-8.

**A:** Mensen met OI zeggen vaak naar suiker te snakken. Wij geloven dat dat komt omdat insuline (dat vrijkomt bij het eten van suiker) ook je bloeddruk verhoogt. Dus dat is één manier waarop je lichaam kan proberen de bloeddruk te verhogen als die laag is.

**V:** Uw idee is dat afwijkingen van het autonome zenuwstelsel waarschijnlijk de onderliggende verschijnselen zijn die veel of alle symptomen van ME kunnen verklaren. Wat veroorzaakt die afwijkingen in het autonome zenuwstelsel? Is er een specifieke oorzaak, veel oorzaken, een keten van oorzaken? En waar begint het mee?

**A:** Op dit moment weten we niet wat de afwijkingen in het autonome zenuwstelsel veroorzaakt. Maar onze meest recente studie is erop gericht om te proberen vast te stellen waar het probleem ligt. We hebben net mensen geworven en onder de loep genomen, en gaan nu richting analyse daarvan. Dus we hopen binnenkort meer antwoorden te hebben.

**V:** Mijn hart is helemaal nagekeken, maar daarbij zijn er bijna geen staande testen gedaan. Zou het kunnen dat de uitkomsten van een goede conditie van het hart afwijken als je staat?

**A:** Het is van vitaal belang te kijken hoe het hart en in het bijzonder het hartritme en de bloeddruk reageren op staan.

**V:** Zoals u zegt zijn afwijkingen aan het autonome zenuwstelsel de onderliggende verschijnselen. Hoe valt dat te rijmen met het feit dat de symptomen bij ME verergeren na fysieke en mentale activiteiten?

**A:** Als we ons inspannen of een cognitieve test doen stroomt er meer bloed, om het orgaan dat ingespannen wordt te helpen, en het gevolg kan zijn dat er minder naar de hersenen, het hart of de spieren gaat. Ik geloof dat daarom de problemen van autonome disfunctie verergeren na een inspanning. Al het bloed gaat naar de spieren om die te laten werken, of niet...

**V:** Zes jaar geleden is er bij mij een MRI gemaakt. Het is misschien een goed idee om er weer een te laten maken om te kijken of er veranderingen zijn in mijn hersenen. Tegen de OI draag ik op 't ogenblik 'supersokken'.

**A:** Heel goed. Steunkousen met versterkte elasticiteit zijn het beste.

**V:** Is het wijs om de hele dag steunkousen type Duomed 2 te dragen? Ook als je grotendeels aan bed gebonden bent, of zijn daar risico's aan verbonden?

**A:** Duomed 2 kan je het beste dragen als je op de been bent. omdat ze bedoeld zijn om het verzamelen van het bloed in de benen terwijl je staat te verminderen.

**V:** Kan het kwaad steunkousen te dragen terwijl je in bed ligt? Wat zijn de risico's daarvan?

**A:** Schade is onwaarschijnlijk, maar als je in bed ligt, hoeft het niet per se te helpen bij symptomen van OI.

**V:** Ik las over tilt-trainen. Tegenwoordig fiets ik elke dag een half uur. Is het een goede raad om tilt-training te doen bij POTS?

**A:** Tilt-training is een goed idee. Er is bewijs dat tilt-training enkele elementen van het autonome zenuwstelsel reset en helpt bij de symptomen. We hebben er ook proeven mee gedaan bij ME en merkten dat mensen het aan kunnen, en het werkt en helpt bij autonome problemen.

**V:** Waarom meldt 90% van de ME patiënten symptomen van OI en maar ongeveer 30% van POTS?

**A:** POTS is één vorm van OI. Er zijn er meer, zoals neurologisch veroorzaakte bloeddrukdaling en orthostatische bloeddrukdaling. OI is dus het (algemeen) symptoom, terwijl POTS of neurologische bloeddrukdaling of orthostatische bloeddrukdaling objectieve diagnoses zijn.

**V:** Is er iets bekend over druk in de oren bij ME/cvs patiënten?

**A:** Druk in de oren en oorproblemen is niet iets waar ik bekend mee ben.

**V:** Als OI nog niet officieel door een arts is vastgesteld, kan een ME-patiënt die aan de symptomen van OI lijdt dan toch zonder problemen beginnen met het gangbare advies?

**A:** Absoluut. Beginnen met het gangbare advies is een goede start, en wij raden dat soms patiënten aan die de officiële diagnose niet hebben.

**V:** De huid van mijn bovenbeen brandt eigenlijk continu, net alsof het door de zon verbrand is. Wat kan daar de oorzaak van zijn? Speelt de bloedsomloop daarbij een rol?

**A:** Het klinkt als een vorm van pijnlijke neuropathie.

**V:** Test u ooit op antilichamen in het autonome zenuwstelsel bij uw patiënten met ME?

**A:** Soms, maar niet routinematig doen we dat in onze kliniek. Bij patiënten met autonoom falen.

**V:** Kunt u patiënten testen op autonome disfunctie die niet met de inname van Florinef kunnen stoppen, omdat zij dat innemen tegen bijnierschorsinsufficiëntie? Zou dat de testen onderuit halen?

**A:** Het haalt de testen niet per se onderuit. Je moet er gewoon rekening mee houden als je de resultaten interpreteert. Al is bijnierschorsinsufficiëntie een uitsluitingscriterium bij ME.

**V:** Over de tilt-training waar u het over had: ik denk dat veel van ons (met ME en POTS/OI) geen dertig minuten kunnen staan. Dan zullen de symptomen erger worden en mensen flauw vallen voor die tijd,

**A:** Tilt-training is tot maximaal dertig minuten. Sommige mensen kunnen het maar een paar seconden doen. Het is bedoeld het te doen zolang je kunt zonder de symptomen te krijgen, maximaal dertig minuten. Dus je blijft inderdaad staan totdat je de symptomen krijgt en dan stop je. Als je kijkt op de website van Newcastle Hospitals en daarop zoekt naar tilt-training, vind je de procedure beschreven.

**V:** Van dichlooracetaat (DCA) is aangetoond dat het het proces van het ophopen van zuur in de spieren van mensen met ME/cvs keert. Bestaat er een minder giftig supplement dat net als DCA de pyruvaat dehydrogenase enzymen stimuleert?

**A:** Nog niet. Daar is op dit moment ons onderzoek op gericht.

**V:** In Nederland wordt ook ME/cvs beschouwd als iets dat tot een groep zogeheten medisch onverklaarbare klachten hoort, zoals ook fibromyalgie. Bent u het er mee eens ME/cvs te beschouwen als een onbegrepen klacht en onderzoek naar ME te doen als behorend tot die groep?

**A:** Ja, maar met de nodige voorzichtigheid. Medisch niet begrepen is niet hetzelfde als medisch niet bewezen.

**V:** Als de bloedstroom naar de hersenen niet goed werkt, zou dan de bloeddruk niet hoger moeten worden als ik opsta, om het vloeien van bloed naar mijn benen te compenseren? Maar in plaats daarvan daalt de bloeddruk?

**A:** Misschien onder normale omstandigheden. Maar in de mens zijn er twee gescheiden circulatiesystemen – de perifere of grote circulatie en de cerebrale circulatie, die onafhankelijk van elkaar geregeld worden. Dat wil zeggen dat wanneer je perifere bloedcirculatie daalt, er automatisch voor gezorgd moet worden dat de bloedstroom naar de hersenen gelijk blijft. Daar is mogelijk een probleem mee bij ME.

**V:** Er zijn patiënten met bijvoorbeeld een schildklierandoening of bijnierinsufficiëntie van wie de behandeling afdoende wordt beschouwd, maar die maar verschijnselen blijven houden. Ze worden vaak met ME/cvs als comorbiditeit gediagnosticeerd. Zou u zulke patiënten niet toelaten tot uw kliniek?

**A:** Over het algemeen sluiten we ze niet uit. Mijn kliniek is eerder een vermoeidheidskliniek dan een ME/cvs kliniek. Dus onderzoeken we alle patiënten, ongeacht de oorzaak van hun vermoeidheid.

**V:** In de vorige chatsessie had u het er over dat er misschien een probleem is met de zelfregulatie van de hersenen. Kunt u uitleggen waarom u denkt dat er bij ME/cvs patiënten een probleem met dat circuit kan zijn?

**A:** Studies bij patiënten met orthostatische intolerantie (en vooral met neurologische bloeddrukdaling) toonden aan dat er problemen zijn met de zelfregulatie van de hersenen. En onze MRI-studies doen vermoeden dat die er ook zijn bij ME/cvs patiënten. Dat is onderdeel van de huidige studie waarvan we de analyse nu aan het doen zijn.

**V:** U zei dat mensen met POTS een bètablokker zouden kunnen nemen om de hartslag te laten dalen. Maar ik dacht de een verhoogde hartslag een compensatie mechanisme was voor een verminderde bloedstroom naar de hersenen als je staat. Als je het hartritme verlaagt, zou dat dan de verminderde bloedstroom naar de hersenen juist niet verergeren?

**A:** We gebruiken hele lage doseringen bètablokkers die ten doel hebben het hartritme te verlagen maar de bloeddruk niet. Maar bij POTS is de verhoging van het hartritme abnormaal, dus niet altijd het gevolg van de bloeddruk.

**V:** Als de bloedstroom eigenlijk continu verandert en cognitieve functies te maken hebben met de bloedstroom, waarom veranderen dan de problemen met de cognitieve functies niet continu? Mijn ervaring is dat die zich voordoen na (fysiek of mentaal) actief te zijn geweest. Het lijkt daarom niet logisch dat ze direct samenhangen met de bloedstroom.

**A:** Ja, mee eens. Maar het is ook nog mogelijk dat door de tijd heen de veranderende bloedstroom tot blijvende schade aan de hersenen leidt.

**V:** Ik heb geen vraag, maar een opmerking. Ik mag de manier waarop u uw team lof toezwaait en u uw jonge onderzoekers ophemelt heel graag, als u het heeft over de research waar u mee bezig bent. Ik denk dat dat een hele mooie manier is om jonge onderzoekers betrokken te krijgen. Welke jonge onderzoeker zou er geen deel uit willen maken van een team met zo'n leider?

**A:** Dank je wel. Ik houd van mijn werk, en werk met een aantal fantastische mensen.

## Wetenschap voor Patiënten

### College 46: De stofwisseling en de spieren

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

**Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 1 juli 2014**

#### **Hoe komt het dat zuren zich ophopen in de spieren?**

De experimenten die wij hebben gedaan met MRI scans, waarbij we mensen met ME gevraagd hebben om te bewegen terwijl we de ophoping van melkzuur in hun spieren maten, suggereren dat patiënten met ME ongeveer 20 keer zoveel melkzuur in hun spieren hebben dan we zouden verwachten. De bevindingen van onze experimenten met patiënten met ME zijn zeer vergelijkbaar met die van patiënten met vermoeidheid gerelateerde chronische ziekten. Als we kijken naar waarom dit zou kunnen gebeuren, hebben we in onze experimenten kunnen aantonen dat de mate waarin het melkzuur zich ophoopt, overeenkomt met de aanwezigheid en ernst van autonome dysfunctie. Dus we denken dat het autonome zenuwstelsel in zeker opzicht de ophoping van melkzuur reguleert of moduleert.

We weten dat het autonome zenuwstelsel sommige van de transporteiwitten reguleert die zich bevinden op het celoppervlak van spiercellen. Het zou dus kunnen dat deze transporteiwitten niet zo efficiënt werken om melkzuur te verwijderen uit de cellen als ze zouden moeten. Het zou ook kunnen dat de bloedstroom wegvloeit van de spieren bij inspanning, waarvan bekend is dat het gereguleerd wordt door het autonome zenuwstelsel. En misschien betekent dat weer dat bij inspanning het melkzuur niet afgevoerd wordt uit de spieren. Het is lastig te begrijpen waarom de transmitters niet goed werken. Het zou kunnen dat er een proces is dat deze transmitters beschadigt of er zou een probleem kunnen zijn in de stofwisselingsketen dat leidt tot de aanmaak van melkzuur in de cellen.

Onze experimenten met spiercellen in het laboratorium, suggereren dat er mogelijk tekorten zijn van bepaalde eiwitten of kinasen in de stofwisseling die mogelijk beïnvloed kunnen worden door medicatie.

#### **Hoe ga je om met ophoping van zuren in de spieren?**

Als we kijken naar de behandeling van zuurophoping in de spieren, dan roept dat enkele zeer interessante vragen op. Ik krijg vaak de vraag: 'Zal bewegen de hoeveelheid melkzuur die zich in mijn spieren ophoopt beïnvloeden?' Toen we onze experimenten gedaan hadden, zowel in de MRI scanner als met de spiercellen in het laboratorium, werd duidelijk dat er minstens twee verschillende types spierabnormaliteiten zijn, iets wat we fenotypen noemen.

Toen we naar deze verschillende fenotypen keken, werd duidelijk dat misschien één van deze fenotypen zou verbeteren met beweging en dat de tweede misschien niet zou verbeteren met beweging. Daarom waren we van plan meer experimenten te doen die nodig zijn om te zien hoe de verschillende spierafwijkingen reageren op inspanningstherapieën zoals opbouwende oefentherapie.

Omdat onze ontdekking van de twee verschillende fenotypen van spierafwijkingen zou kunnen verklaren waarom sommige mensen zich beter voelen met beweging, terwijl andere mensen voelen dat dit voor hen niet geldt of dat zij aangeven dat zij zich slechter voelen na inspanning.

### **Hoe beïnvloedt ME de spiercellen en met welke gevolgen?**

We hebben experimenten gedaan waarbij we spierbiopten hebben genomen van patiënten met ME en we hebben deze spiercellen laten groeien in het laboratorium in zogenoemde spiertubuli. Toen we dat gedaan hadden, was onze indruk dat de spiercellen niet zo goed groeien als bij patiënten die geen ME hebben. En toen we experimenten in het laboratorium gedaan hadden met behulp van zogenaamde nanosensoren, wat hele kleine technologische materialen zijn die door de wanden van de spiercellen van patiënten heen gaan. Deze nanosensoren fluoresceren bij verschillende pH waarden waardoor we de spiercellen kunnen laten bewegen in het laboratorium terwijl we live kijken naar hoe ze melkzuur opbouwen.

Wanneer we deze experimenten uitvoeren, kunnen we dingen in het experimentele pakket stoppen zodat we kunnen kijken naar hoe de ophoping van melkzuur wordt beïnvloed. En de experimenten die we al gedaan hebben, suggereren dat deze melkzuurophoping die we gereproduceerd hebben in het laboratorium omkeerbaar is. Dat betekent dat daar de mogelijkheid ligt voor verder onderzoek, dat we kunnen beginnen om specifieke medicijnen te vinden die gebruikt kunnen worden bij klinisch onderzoek om deze spierafwijkingen terug te kunnen draaien.

### **Hoe beïnvloedt ME het autonome zenuwstelsel en met welke gevolgen?**

We weten dat bijna 90% van de patiënten met ME symptomen van autonome dysfunctie zal beschrijven. En wanneer we onderzoeken doen, objectieve onderzoeken die kijken naar hoe het autonome zenuwstelsel werkt, zullen we veel afwijkingen vinden in het autonome zenuwstelsel wanneer we dit objectief onderzoeken. We zijn er nog niet zeker van waarom deze afwijkingen zo algemeen zijn bij mensen met ME. Bij onze huidige experimenten kijken we naar individuen, ongeveer 80 patiënten met ME, om te kijken of we kunnen begrijpen waar deze afwijkingen vandaan komen. We vragen ons af of het problemen kunnen zijn van de hersengebieden die het autonome zenuwstelsel controleren, dat zijn gebieden in de hersenstam, of het een afwijking kan zijn van de hypothalamus-hypofyse-as, dus hoe hormonen geproduceerd worden en de invloed die ze zouden kunnen hebben op het vasculaire systeem. Een ander alternatief zou zijn dat het autonome zenuwstelsel problemen heeft met het reguleren van het cardiovasculaire systeem en dat de symptomen van autonome dysfunctie als gevolg daarvan ontstaan.



## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op vrijdag 3 juli 2014 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. dr. Julia Newton worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Is CVS erfelijk? Mijn moeder heeft namelijk de ziekte en ze zegt dat het erfelijk is. Ze vertelde mij dat het net is als een klein balletje in je lichaam dat plotseling knapt. Nu heb ik een probleem, want ik wil graag kinderen. Maar mijn man en ik zijn tot de slotsom gekomen dat als het erfelijk is, we geen kinderen moeten nemen. Ik heb geen symptomen van de ziekte. Hopelijk kunt u mij helpen.

**A:** Wat bedoelt u met CVS? Bedoelt u ME? Er is geen gen aangetoond dat verband houdt met ME- Dus al is er enig bewijs dat het in de familie voorkomt, het is niet erfelijk.

**V:** Ik bedoel ME. Mijn moeder vertelde mij dat ik het zou kunnen hebben, en het zou kunnen doorgeven aan mijn kinderen.

**A:** Er is momenteel geen bewijs dat het kan worden doorgegeven van ouder naar kind. Als je geen symptomen hebt, is het belangrijk om je leven te leven zonder je zorgen te maken of je de ziekte wel of niet krijgt.

**V:** Betekent dat, dat het absoluut veilig is of kunt u dat niet zeggen.

**A:** Er is geen bewijs voor en afgaand op studies is het onwaarschijnlijk dat de veroorzakende factor vooral een genetische afwijking is.

**V:** Kunt u iets vertellen over verlamingsverschijnselen bij ME? Houden die verband met een autonome verstoring? Heeft u in uw werk ooit iemand getroffen met ME en spierverlammingen?

**A:** Spierverlamming is niet iets wat vaak voorkomt bij de patiënten die ik zie. Als ik een patiënt zou krijgen met verlamingsverschijnselen, zou ik een van mijn neurologie-collega's vragen om zo'n patiënt te onderzoeken.

**V:** Wanneer u zo'n casus doorverwijst naar een neuroloog, wat voor uitleg krijgt u achteraf?

**A:** Soms clonus of myoclonische spasmen. Het rusteloze benen syndroom.

**V:** Kan ik uit uw antwoord opmaken dat spasmen bij ME (en ik hoor hier regelmatig patiënten over klagen) niet veroorzaakt worden door opstapeling van melkzuur?

**A:** Ik vermoed van niet.

**V:** Hoe kun je zien of een patiënt met POTS ook ME/cvs heeft? De symptomen van POTS lijken erg op die van ME/cvs.

**A:** Door hun hartslag te meten als ze liggen en als ze gaan staan . Als die met meer dan 30 slagen per minuut toeneemt of ongeveer 120 is binnen 10 minuten, dan past dat bij de diagnose POTS. Dus als je alleen kijkt naar de symptomen en niet nauwkeurig meet, kun je die diagnose inderdaad missen.

**V:** Maar hoe weet u of het alleen POTS is of POTS én ME/cvs? Niet iedereen met POTS heeft toch ook ME/cvs, of denkt u daar anders over?

**A:** Het is moeilijk. Sommige mensen beweren dat als je ME/cvs hebt, je geen POTS kunt hebben of andersom. Maar ik beschouw het in grote lijnen als ME/cvs met POTS als verschijningsvorm.

**V:** In college 46 zegt u dat een afwijking van enkele eiwitten, die mogelijk problemen geven in het stofwisselingsstelsel binnen in de cellen, misschien gemoduleerd kan worden met medicatie. Is daar al medicatie voor en heeft u er al resultaten van experimenten mee?

**A:** We hebben in het laboratorium enkele (door Action for ME gesponsorde) experimenten gedaan waarbij we verschillende eiwitten toevoegden aan werkende spiercellen om te zien of deze eiwitten de werking van deze cellen verbetert. Op het moment zijn we nog bezig om te kijken wat de beste behandeling is om die vervolgens toe te passen in klinische studies.

**V:** Over de twee verschijningsvormen: zijn alle patiënten in dit experiment gediagnostiseerd met ME/cvs? En lijden ze allemaal aan PENE, of alleen de groep die achteruit ging na inspanning?

**A:** Er was geen verschil tussen de twee verschijningsvormen. Ze hadden allemaal ME/cvs en allemaal evenveel pijn na inspanning. Ze waren even vermoeid.

**V:** Werken adrenaline en melkzuur op elkaar in?

**A:** Het lijkt alsof sommige van de transportstoffen die zuur uit de spiercellen verwijderen, aangestuurd worden door het autonome zenuwstelsel.

**V:** Weet u iets over spasmen bij ernstige ME/cvs-patiënten? Ik heb er elke dag last van als ik uitgeput ben, net als van problemen bij het uitspreken van moeilijke woorden. Ze maken de uitputting erger. Of is dit symptoom (nog) niet bestudeerd omdat lichtere gevallen geen last hebben van verlamming?

**A:** Spasmen komen niet veel voor. Het is niet iets wat eenvoudig te begrijpen is.

**V:** Na meer dan 5 jaar ziekte is mijn gewicht geleidelijk aan toegenomen met meer dan tien kilo en ik haat het! Het is verleidelijk om aan een laag calorisch dieet te beginnen met weinig koolhydraten. Maar ik weet natuurlijk dat zulke diëten mensen die niet ziek zijn al problemen bezorgen met hun spieren. Is het voor ME/cvs-Patiënten zelfs nog erger om zulke diëten te volgen, omdat die voor problemen met de spieren kunnen zorgen? Als dat zo is, heeft u een andere suggestie voor een speciaal voor ME/cvs-patiënten geschikt dieet?

**A:** Ik zou overwegen om het gewoon te proberen als het nodig is voor je algehele gezondheid, en te kijken hoe het gaat. Als het niet gaat, stop je gewoon.

**V:** Wat vindt u van rituximab? Is dat veilig(genoege)?

**A:** Wij zijn op het ogenblik betrokken bij een rituximab proefneming bij een chronische ziekte die PBC (primaire biliaire cirrose) heet. Het toestemmings- en het patiënten-informatieformulier zijn heel lang, juist omdat er bij het gebruik van rituximab zoveel gemelde complicaties bekend zijn. Naar mijn mening moet het bij zeer zorgvuldig geselecteerde patiënten gebruikt worden onder het juiste toezicht. Ik denk dus dat correct uitgevoerde onderzoeken belangrijk zijn voor aler rituximab gebruikt kan worden bij ME.

Ik denk dat ons huidige onderzoek wat duidelijkheid zal verschaffen over de mogelijke voordelen. Dit onderzoek bij 76 patiënten (waarvan 50% rituximab krijgt) heeft meer dan een miljoen pond gekost, waarvan alleen al een kwart miljoen voor het medicijn.

**V:** Hoe verloopt het onderzoek tot nu toe?

**A:** Het blijkt moeilijker te zijn om deelnemers te werven dan we verwachtten. Maar voor de rest gaat het prima.

**V:** Je zou denken dat de mensen er voor in de rij zouden staan. Heeft u enig idee waardoor dat niet zo is?

**A:** Er komen heel veel ziekenhuisbezoeken bij kijken; rituximab heeft heel veel bijwerkingen; het middel moet via een infuus worden toegediend. En maar de helft krijgt het echte geneesmiddel.

**V:** Pas geleden zag ik een advertentie voor training van patiënten met ME/cvs, burn-out, angst en dergelijke. Er worden hun technieken geleerd om de amygdala te beïnvloeden om uit de toestand van chronische stress te komen, die volgens de therapeuten komt doordat mensen aan een chronische ziekte lijden. Ziet u dat als een nuttige therapie voor ME patiënten? Of is dat ijdele hoop?

**A:** Ik ben niet zo zeker van het bewijs van zo'n behandeling. Is dat gepubliceerd? Zijn de juiste klinische onderzoeken gedaan om het bewijs van het gebruik ervan te ondersteunen?

**V:** Op de website van de therapeut gaan ze er prat op dat die therapie steunt op wetenschappelijk bewijs. Maar de artikelen waarop het allemaal gebaseerd is, kan ik niet vinden.

**A:** ??? Zeg maar niets meer.

**V:** Een paar jaar geleden werd er tijdens de Invest in ME-conferentie door de ontwikkelaar van deze amygdala-training een lezing over gehouden.

**A:** Ik ben benieuwd bij wat voor ziektes die kan worden gebruikt. En welk bewijs er is voor het effect ervan.

**V:** Wat vindt u ervan dat zoveel ME-patiënten positief testen op de ziekte van Lyme? Test u uw patiënten op Lyme de eerste keer dat zij komen?

**A:** Niet als routine.

**V:** Spiercellen van ME patiënten hebben een laag AMPK-gehalte. Zou acadesine dat kunnen corrigeren en zouden ME-patiënten daar wat aan hebben?

**A:** We doen daar nog wat meer proeven mee, dus kunnen we deze meenemen om dat na te gaan.

**V:** Over overgevoeligheid van de zintuigen van ME-patiënten. Kan de constatering dat de zintuigen van ME/cvs patiënten overgevoelig raken worden omgedraaid, in dat hoog sensitieve mensen (die overreageren op alle zintuiglijke impulsen) aanleg hebben voor ME, omdat ze een makkelijker prooi zijn van stress en invloeden op de zintuigen en het zenuwstelsel? En als dat het geval is, wordt daar dan al onderzoek naar gedaan?

**A:** Ik ben er niet zeker van of er op dat gebied al enig onderzoek gaande is. Maar het is een goede vraag: of mensen die overgevoelig zijn om een of andere reden aanleg hebben voor ME.

**V:** Het is op dit moment een hot item: Lyme. Veel mensen testen positief op Borrelia en co-infecties. Valt dat bij uw praktijk ook op? Is het voor uw research een uitsluitingscriterium?

**A:** Op het moment niet. Wie doet die testen en met wat? Het is belangrijk dat het een gedegen analyse is.

**V:** De meesten van hen worden getest in Augsburg. Wanneer uit Elisa-bloedtesten geen *Borrelia* in het bloed blijkt te bestaan, wordt men geachte geen Lyme te hebben. Maar dat blijkt een hele schrale test te zijn indien de bacterie zich heeft teruggetrokken in andere delen van het lichaam.

**A:** Is er bewijs dat de bacterie zich terugtrekt in andere delen van het lichaam? Ik heb er in de literatuur niets van gelezen.

**V:** De Meirleir en andere artsen testen mensen in Augsburg met LTT Melisa. Bovendien is Lyme een klinische diagnose. Er zijn veel patiënten bij wie antibiotica of andere behandelingen aanslaan, al wordt niet iedereen er beter door.

**A:** Ze moeten zorgen dat ze het publiceren.

\* \* \*

Verklarende woordenlijst bij deze Vraag- & antwoordsessie

*acadesine* – geneesmiddel dat o.a. wordt gebruikt bij transplantaties om de bloedstroom in niet doorbloed weefsel weer op gang te brengen

*AMPK* (AMP kinase) - een enzym dat de intracellulaire stofwisseling beïnvloedt

*amygdala* – amandelvormige kern, diep in de temporaalkwab in de hersenen, belangrijk bij de verwerking van emoties

*clonus* – plotselinge, voorbijgaande spiersamentrekking

*LTT-test* – gespecialiseerde test waarmee o.a. de reactiviteit van lymfocyten gemeten kan worden op een infectieuze ziekteverwekker (zoals de *Borrelia*-bacterie)

*myoclonische spasmen* – spasmen die samengaan met een ziekte waarbij > cloni optreden, zoals bijvoorbeeld chorea en vergiftigingen.

*PBC* – primaire biliaire (lever)cirrose – langzaam verlopende levercirrose veroorzaakt door chronische ontsteking van de galcapillairen

*PENE* - Post exertional neuroimmune exhaustion, neuro-immune uitputting na een inspanning, in de ICC een verplicht criterium voor de diagnose ME

*POTS* - postural (orthostatic) tachycardia syndrome; een verstoorde regulatie van het autonome zenuwstelsel, waarbij de verandering van liggen naar staan een enorme verhoging van de hartslag (tachycardie) veroorzaakt

## Wetenschap voor Patiënten College 47: ME en slaap

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### **Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 15 juli 2014**

#### **Welke slaapstoornissen ziet u bij ME? Wat valt er aan te doen?**

Recentelijk hebben we in Newcastle interesse gekregen voor slaap door een samenwerkingsverband met de Universiteit van Northumbria. Mijn collega, professor Jason Ellis, is een expert in de slaapgeneeskunde. We zijn gestart met een aantal onderzoeken naar de kwaliteit van de slaap en de beleving van slaap van ME patiënten. Onze promovendus Zoë heeft wat ME patiënten geïnterviewd. Vervolgens heeft ze gekeken naar de gegevens van een Nederlandse kliniek waarbij slaapkwaliteit gemeten werd door middel van polysomnografie. Ze heeft een groot aantal slaapdagboeken geanalyseerd van patiënten van onze kliniek hier in het Verenigd Koninkrijk. Recentelijk is zij begonnen met polysomnografie bij ME patiënten. Onlangs hebben we de resultaten tot dusver gepubliceerd waarbij we gebruik gemaakt hebben van de gegevens van de Nederlandse studiegroep, waarbij we vier verschillende soorten slaapafwijkingen konden aantonen bij ME-patiënten.

Dit heeft ons met name aangetoond dat er patiënten zijn die lijden aan een vorm van slapeloosheid en een aantal patiënten met een overmatige slaapbehoefte. Dus niet genoeg slapen of juist erg veel slapen. Deze vier verschillende soorten slaapstoornissen ofwel fenotypes zijn mogelijk specifiek te behandelen.

Wat betreft de behandeling van de verschillende slaapfenotypes bij patiënten met ME, moet er nog gewerkt worden aan het begrijpen van deze verschillende soorten en wat de beste behandelingen kunnen zijn. Maar slaapexperts zeggen dat er mogelijk behandelingen zijn die we kunnen gebruiken bij patiënten met ME. Momenteel werken we aan een subsidieaanvraag om specifiek te kijken naar behandelingen voor slapeloosheid bij patiënten met ME.

#### **Welke lichaamsfuncties zijn betrokken bij slaapstoornissen bij ME?**

Welke lichaamsfuncties betrokken zijn bij deze slaapstoornissen is een interessante vraag. Wat we vaak zien is dat er een relatie bestaat tussen autonome functies en slaap. We weten dat de bloeddruk een 24-uursritme heeft en het laagst is tijdens de slaap. Het kan zijn dat er een sterke relatie is tussen de slaap en de autonome disfunctie. Misschien beïnvloeden deze twee elkaar.

#### **Wat kun je doen aan de slaapstoornissen ten gevolge van ME?**

Het omgaan met slaperigheid of slapeloosheid bij ME patiënten noemen we in de kliniek slaaphygiëne. We moedigen mensen aan om heel goed over hun slaappatroon na te denken.

We moedigen ze aan om vaste slaaptijden aan te houden en juist overdag geen dutjes te doen. Alles daarnaast blijven we bestuderen als een onderzoeksinstrument en op dit moment zijn we een subsidieaanvraag aan het schrijven waarbij we willen kijken naar meer specifieke slaapinterventies bij ME patiënten.

### **Wat veroorzaakt extreem zweten in de nacht?**

Patiënten met ME en met chronische ziektes die geassocieerd zijn met vermoeidheid vertellen mij in de kliniek vaak dat ze 's nachts extreem zweten. Dit komt heel vaak voor. We denken dat het gerelateerd is aan problemen met het autonome zenuwstelsel. Vooral omdat het autonome zenuwstelsel betrokken is bij zweten en de bloeddruk 's nachts het laagst is. Dat is duidelijk een bioritme van de bloeddruk en het autonome zenuwstelsel.

We denken dat dit gerelateerd is aan slaap en slaapkwaliteit. Soms, wanneer mensen aangeven dat ze problemen hebben met overmatig zweten, gebruiken we, escitalopram, aangetoond in een recentelijk onderzoek, bij vrouwen in de overgang en soms helpt het.

## Wetenschap voor Patiënten

### College 48: Ouder worden en ME

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

#### **Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 29 juli 2014**

#### **Welke ME-symptomen verergeren bij het ouder worden?**

In mijn praktijk zie ik volwassenen en ouderen met ME. Momenteel hebben we nog geen praktijk voor kinderen. Het is dus moeilijk om te weten wat de verschillen zijn tussen kinderen en volwassenen wat symptomen betreft. Mijn indruk is, als ik naar volwassenen en ouderen kijk, dat er heel weinig verschillen zijn in de uiting van ME bij oudere en jonge mensen, en dat de mate en ernst van hun symptomen heel erg op elkaar schijnen te lijken.

#### **Hebben kinderen, volwassenen en ouderen met ME verschillende symptomen?**

ME is een interessante ziekte omdat het elke leeftijdsgroep kan treffen. We dachten altijd dat het een ziekte was die voorkwam bij jongeren, maar het wordt duidelijk dat hij bij elke leeftijdsgroep voorkomt, inclusief ouderen. Nu hebben we gekeken naar de mensen die onze praktijk bezochten en hebben ontdekt dat een aanzienlijk deel van hen voor het eerst verschijnselen vertonen na hun vijftigste. Meer dan 20% van de patiënten die naar de praktijk komen. Dat is dus een aanzienlijk aantal.

We begrijpen nog niet helemaal of het om dezelfde ziekte gaat bij ouderen als bij jongere leeftijdsgroepen. In onze studie vergeleken we ouderen met jongere mensen die even lang ziek waren. Dat was heel belangrijk, hierdoor raakten we de verwarrende kwesties over de lengte van de ziekte kwijt. We zagen dat er bij de patiënten geen overduidelijke verschillen waren in de symptomen die ze hadden. De symptomen waren even erg en hadden even grote invloed op de ouderen als de jongeren. Maar de echte en meer veelzeggende verschillen kwamen uit testen van het autonome zenuwstelsel waarbij we zagen dat er ernstigere afwijkingen voorkwamen bij de ouderen. Wellicht zijn dit de factoren waardoor zij een groter risico lopen om deze met uitputting geassocieerde ziekte te ontwikkelen.

#### **Is er verschil in geheugenverlies door ME en door ouderdom?**

Het is heel belangrijk om te begrijpen waarom het geheugen verandert bij patiënten met ME. Mogelijk is er een verband tussen wat er bij mensen met ME en hun cognitieve functies gebeurt en wat er in onze hersenen gebeurt bij het ouder worden. Hier in Newcastle hebben we studies verricht waarbij we keken naar dementie en leeftijd gerelateerde veranderingen in de hersenen, en we konden aantonen dat autonome functiestoornissen verband houden met cognitieve problemen bij het ouder worden. En dat de ernst van de autonome dysfunctie voorspelt hoe je geheugen door de tijd heen zal veranderen. We beginnen dus heel vergelijkbare afwijkingen te zien bij patiënten met ME, die erop kunnen wijzen dat mensen met ME een soort versneld verouderingsproces ondergaan. En dat dat verband houdt met de aanwezigheid van afwijkingen van het autonome zenuwstelsel.

## **Horen er andere diagnosecriteria te zijn voor ouderen en jongeren?**

Dat is een goede vraag, of er andere diagnosecriteria moeten zijn voor ouderen en jongeren. Dat roept denk ik de vraag op of de diagnosecriteria die we nu hebben wel geschikt zijn. En ik durf te stellen dat ze dat waarschijnlijk niet zijn. Ze zijn gebaseerd op symptomen die patiënten ervaren in plaats van op biologische of fysiologische zaken. Het gevolg is dat dat we vermoedelijk veel verschillende ziektes in één diagnostische groep stoppen. Dat maakt het voor een clinicus heel moeilijk te begrijpen wat de juiste behandelingen voor patiënten zijn. En het is voor een onderzoeker heel moeilijk om er zeker van te zijn dat het onderzoek dat hij doet met gelijke, homogene groepen gebeurt.

Wat neigt te gebeuren is dat iedereen die binnen de op symptomen gebaseerde diagnostische criteria past, zoals de Fukuda, op één hoop wordt gegooid bij een klinisch onderzoek, en vervolgens zijn we verbaasd als het onderzoek geen nut heeft voor patiënten. Als we de verschillende soorten ziektes zouden begrijpen die vallen onder de diagnoseparaplus van ME of CVS, dan zou dat voor ons een begin kunnen zijn om het mechanisme van deze ziektes te begrijpen en ons leiden naar gerichtere behandelingen. Op het ogenblik begrijpen we bijvoorbeeld dat er verschillende autonome fenotypen zijn. Er zijn dus patiënten met POTS, patiënten met bloeddrukdalingen of patiënten die een neurologisch beïnvloede lage bloeddruk hebben.

We weten dat er verschillende typen slaapproblemen zijn, waarschijnlijk vier. En we beginnen ook te begrijpen dat er minstens twee verschillende vormen spierafwijkingen zijn. Al die verschillende dingen worden dus op die ene diagnostische ME of CVS hoop gegooid. Maar willen we een vollediger begrip krijgen van deze ziektes en betere behandelingen, dan moeten we in plaats van ze op één hoop te gooien, ze juist uit elkaar trekken en experimenten gaan doen met afzonderlijke vormen, in plaats van met de hele diagnostische ME of CVS groep.

## **Hebben ME-patiënten een kortere levensverwachting dan gezonde mensen?**

Er is nog steeds heel weinig bekend over het natuurlijke verloop van ME. Af en toe zien we op tv of in tijdschriften reportages over mensen die ME hadden en heel jong stierven. We hebben dus echt betere studies nodig waarin we ME-patiënten lange periodes volgen. Dan kunnen we zien of het sterftecijfer onder hen extra hoog is doordat ze ME hebben.

Interessant is het werk dat wij hebben gedaan met patiënten die de met vermoeidheid gepaard gaande ziekte primaire biliaire cirrose hadden, wat een auto-immune leverziekte is. Bij hen konden we aantonen dat degenen die al tien jaar aan vermoeidheid leden, een aanzienlijk grotere kans hadden om te sterven dan degenen die daar niet aan leden. Dat doet dus vermoeden dat vermoeidheid geassocieerd is met een hoger sterftecijfer. En dat zeker patiënten met pbc én vermoeidheid naar verwachting korter zullen leven dan degenen zonder vermoeidheid.

## **Hoe definieert u vermoeidheid?**

Vermoeidheid is een eigenaardig symptoom en het betekent voor iedereen wat anders. In de praktijk vraag ik altijd: 'Wat houdt vermoeidheid voor ú in?' Sommige mensen zullen het omschrijven als een gevoel van slaperigheid of zich overmatig slaperig voelen, vooral overdag. Voor sommige mensen is het hersenmist, voor andere spiermalaise of pijn.



Interessant zijn de studies die we gedaan hebben waarbij we keken naar de regulering van de bloeddruk bij een kanteltafeltest bij mensen met ME en met vermoeidheid gepaard gaande ziektes. Daarbij daalde de bloeddruk als de tafel waar zij op lagen gekanteld werd.

En als we die test doen, dan vragen we altijd standaard aan patiënten: “Welke symptomen voelt u nu?” op het moment dat de bloeddruk laag is. Wat ik interessant vind, is dat als wij de mensen vragen wat zij op dat moment voelen, zij vaak zeggen: “Dit zijn mijn symptomen, zo voelt het precies”. Dan zien we dat hetgeen zij ervaren samenhangt met een lage bloeddruk.

Volgens hun waarneming is dat dus hun symptoom, hun vermoeidheid, hun ziekte, hun ME. Maar wat we eigenlijk zien, is dat hun symptoom te maken heeft met een lage bloeddruk. En mensen die bij ons op consult komen vanwege een te lage bloeddruk, geven bij die vraag aan: “mijn bloeddruk”. Zij herkennen dit niet als iets dat als ME of CVS gediagnosticeerd kan worden.

Dus de waarneming of uitleg van het symptoom dat zij voelen, is voor ME-patiënten de ME. Terwijl mensen die onze kliniek bezoeken vanwege black outs of duizeligheid beseffen dat wat zij voelen te maken heeft met het dalen van de bloeddruk en hun symptomen bij een black out. Ik denk daarom dat we duidelijker moeten krijgen bij patiënten wat vermoeidheid voor hen is en wat het voor hen betekent. Want dat is momenteel een heel onduidelijke beschrijving van een hele verzameling van verschillende ervaringen van verschillende mensen.

## Wetenschap voor Patiënten

### Chat: Vraag en antwoord

**Op donderdag 31 juli 2014 konden er via ons chatkanaal vragen aan Prof. dr. Julia Newton worden gesteld. De vragen en antwoorden vindt u hieronder.**

**V:** Heeft u veranderingen in de ziekte waargenomen tijdens en na de menopauze? Ik ben een beetje bang dat mijn (zeer ernstige) ME/cvs erger gaat worden omdat ik extreem kwetsbaar ben voor disbalans. Aan de andere kant had mijn moeder ook symptomen die met ME/cvs vergelijkbaar waren, en zij herstelde volledig na de menopauze.

**A:** Goede vraag. Zeker bij autonome verstoring zien we vaak dat symptomen verbeteren bij zwangerschap, menstruatie en de menopauze, wat suggereert dat hormonen een rol kunnen spelen.

**V:** De laatste keer dat u een vraag over het testen van Lyme beantwoordde, zei u: "Is er bewijs dat Borrelia zich in andere delen van het lichaam terugtrekt? Ik ken de literatuur niet." Ik wil u graag laten weten dat de Borrelia bacterie zich vanuit de bloedstroom in gemiddeld 11 minuten in het weefsel terugtrekt. Als voorbeeld kunt u deze video bekijken: <http://spirochetesunwound.blogspot.nl/2009/01/watch-videos-of-lyme-disease-spirochete.html>

**A:** Dankjewel.

**V:** 1) Moeten mensen met ME/cvs worden getest op POTS en pbc?  
2) Zijn er behandelingen voor POTS en pbc?  
3) Wie kent u in Nederland of in andere Europese landen die dit soort diagnoses stelt?

**A:** 1) Ja en ja.  
2) POTS kan worden behandeld. Het kan de moeite waard zijn eens te kijken op <http://www.potsuk.org> Met pbc kan worden omgegaan en er is bewijs dat behandelingen als UDCA het voortschrijden van de ziekte vertragen.  
3) Sorry, ik weet niet zeker of ik op dit moment iemand ken.

**V:** Hebben patiënten wel eens een druk in de hersenen of andere lichaamsdelen gemeld na het innemen van antivirale middelen en antibiotica?

**A:** Ik heb geen patiënten behandeld die antivirale middelen gebruiken.

**V:** Heeft u er een verklaring voor gevonden dat oudere ME-patiënten ernstiger verstoringen van het autonome zenuwstelsel vertonen dan jongere?

**A:** Een verklaring kan zijn dat de autonome verstoring een toenemend probleem is bij veroudering. Daarom zijn oudere mensen gevoeliger voor bepaalde soorten autonome verstoringen waarbij grotere kans is op vermoeidheid.

**V:** U zegt dat de diagnostische criteria die momenteel worden gebruikt, niet aan hun doel beantwoorden. Welke (set ) criteria zou u aanbevelen?

**A:** Ik denk niet dat we momenteel diagnostische criteria hebben die aan het doel beantwoorden, en volgens mij is er meer werk nodig om objectieve diagnostische testen te ontwikkelen.

**V:** Zijn ook de Internationale Consensus Criteria niet geschikt? Wat zou er volgens u veranderd moeten worden in die criteria?

**A:** Persoonlijk denk ik dat op symptomen gebaseerde diagnostische criteria altijd problematisch zullen zijn en dat we richting objectieve diagnostische middelen moeten werken.

**V:** Kan zuurstoftherapie soms nuttig zijn?

**A:** Sommige patiënten melden voordelen van zuurstoftherapie. Ik weet niet zeker wat de lichamelijke mechanismen zijn waardoor verbetering op kan treden.

**V:** Weet u wat prionen zijn? Zo ja, waar en op welke manier veroorzaken zij schade?

**A:** Ik weet wat ze zijn, maar niet hoe ze verband kunnen houden met ME. Zij vallen niet onder mijn specifieke vakgebied.

**V:** Hoe komt het dat misselijkheid een zo vaak voorkomend symptoom is bij de meeste auto-immuun ziekten?

**A:** Misselijkheid kan verband houden met gastroparese en directe autonome verstoring van de darm (het orgaan met de grootste autonome zenuwwerking) of met verlagingen in de bloedtoevoer via de vaten van de ingewanden. Vaak zijn het mensen met lage bloeddruk die misselijkheid melden.

**V:** Over trainingen: wat is het beste om te doen. Kan je het beste bijvoorbeeld drie keer per week trainen tot je kantelpunt, waarbij de hartslag stijgt tot 175? Of zou u adviseren om met een lagere inspanning te starten, niet door te duwen en het langzaam op te bouwen?

**A:** Ik weet niet zeker over welk soort training je het hebt. Ik zou niet iets doen dat gaat tot het kantelpunt. Ik zou langzaam opbouwen.

**V:** Kan ME/cvs wanneer de klachten ernstig zijn, zorgen dat het gezicht scheeftrekt of de ogen snel gaan knippen?

**A:** Over het algemeen niet.

**V:** Tegen welke verkeerde diagnoses bent u aangelopen in uw klinische praktijk? Gebaseerd op welke symptomen? Was dat logisch?

**A:** Veel primaire slaapstoornissen, POTS, neuraal gemedieerde hypotensie, symptomen die verband hielden met medicijngebruik enzovoorts.

**V:** Melden veel van uw ME-patiënten intoleranties? Welke staat op nummer één (voeding, licht, geluid, etc.)?

**A:** Veel van hen melden intoleranties. Volgens mij is de volgorde (hoewel ik geen kwantitatief bewijs heb om dit te ondersteunen, het is anekdotisch) voedingsintoleranties-licht-geluid.

**V:** Kunt u ze herleiden tot verstoringen van het autonome zenuwstelsel?

**A:** Voedingsintoleranties zeker. Koolhydraatrijke maaltijden hebben een grotere kans om je bloeddruk te laten dalen en maken dat je je licht voelt in je hoofd in vergelijking tot eiwitten en vet.

**V:** Is licht en/of geluid een intolerantie of houdt dat verband met migraine of hoofdpijnen?

**A:** Dat zou kunnen.

## **Verklarende woordenlijst:**

**Autonoom zenuwstelsel:** onwillekeurig, niet door de wil te beïnvloeden (o.a. spijsvertering, ademhaling, circulatie)

**Gastroparese:** maagstoornis waarbij voedsel vertraagd wordt verteerd. De maagspieren werken slecht waardoor de maag niet normaal gelegeerd kan worden.

**Neuraal gemedieerde hypotensie:** verlaagde bloeddruk door neurologische oorzaak,

**PBC:** Primaire Biliaire Cirrose; ontsteking van de galwegen in de lever. De beschadiging van de galweg leidt tot galstuwings en wanneer dit ernstig wordt, ontstaat geelzucht.

**POTS:** postural (orthostatic) tachycardia syndrome; een verstoorde regulatie van het autonome zenuwstelsel, waarbij de verandering van liggen naar staan een enorme verhoging van de hartslag (tachycardie) veroorzaakt.

**Prion:** proteïneachtig infectie-eenheidje.

**UDCA:** Ursodeoxycholic acid of ursodiol. Het enig goedgekeurde middel ter behandeling van pbc. Vermindert o.a. de cholesterol-absorptie en wordt gebruikt om uit cholesterol opgebouwde galstenen op te lossen.

**Zuurstoftherapie:** behandeling waarbij de patiënt 100% zuurstof inademt onder hogere druk. Rode bloedcellen kunnen meer zuurstof opnemen en de zuurstof komt ook in het bloedplasma terecht waardoor weefsels met beschadigde bloedvaten toch van voldoende zuurstof kunnen worden voorzien.

## Wetenschap voor Patiënten College 49: ME en de toekomst

Alle teksten in het kader van het project Wetenschap voor Patiënten mogen worden verspreid, doch alleen onder de uitdrukkelijke bronvermelding: ME/cvs Vereniging, [www.me-cvsvereniging.nl](http://www.me-cvsvereniging.nl)

### **Webcollege van Prof. Julia Newton, uitgezonden op 5 augustus 2014**

#### **Uit welke hoek verwacht u biomarkers?**

We denken allemaal dat biomarkers de heilige graal zijn. Iets in handen hebben dat we kunnen meten in het bloed of kunnen gebruiken als een diagnostisch hulpmiddel om ons te helpen om patiënten met ME te identificeren of verschillende fenotypen binnen deze parapludiagnose ME, zijn dingen waar we allemaal naar streven. Op dit moment hebben we een door het MRC gesubsidieerd project waarbij we proberen om een biomarker voor vermoeidheid te vinden. We kijken naar patiënten met het syndroom van Sjögren waarbij vermoeidheid veel voorkomt en we proberen te kijken naar een vermoeidheidsindicator waarbij we immunologische markers gebruiken. Daarna nemen we deze indicator en passen dit toe op patiënten met ME om te kijken of we specifieke afwijkingen kunnen identificeren die misschien een immunologische biomarker kunnen zijn voor patiënten met ME als vermoeidheidsgeassocieerde ziekte.

Maar voor iemand als ik die geïnteresseerd is in het autonome zenuwstelsel, zijn biomarkers niet alleen te vinden in het bloed. We hebben recentelijk een heel kleine studie die er op duidt dat een aantal van de vele parameters die we verzamelen wanneer we het autonome zenuwstelsel onderzoeken bij patiënten met ME misschien ook een diagnostische biomarker kunnen zijn. Dus ik denk dat we ons niet moeten beperken tot het zoeken naar biomarkers in het bloed. Er zijn veel verschillende dingen die ons op zichzelf of in combinatie met elkaar kunnen helpen om ME beter te begrijpen.

#### **Welke hoopgevendende onderzoeken vinden momenteel plaats?**

Op dit moment hebben we een reeks onderzoeken lopen hier in Newcastle. We hebben twee grote door het MRC gesubsidieerde projecten die goed zijn voor meer dan 1,2 miljoen euro subsidie van de medische onderzoeksraad. Een van deze onderzoeken is bedoeld om te zoeken naar een vermoeidheidsbiomarker door gebruik te maken van immunologische monsters. We doen ook een onderzoek waarbij we proberen om autonome disfunctie en de bijbehorende cognitieve consequenties te begrijpen. Voor dat onderzoek hebben we meer dan 80 patiënten met ME/cvs nodig om een hele reeks onderzoeken te ondergaan zoals MRI-scans en HPA-as testen, cognitieve testen naar autonome functies etc. Dit gebeurt in zeven bezoeken aan het ziekenhuis, dus dat is een hele onderneming voor de deelnemers. We hebben ook een doctoraatsstudente, Gina, die gesubsidieerd wordt door Action for ME, en zij werkt aan onze experimenten met spieren in het laboratorium.

Ze kijkt of we een medicijn kunnen vinden waarmee iets kan worden gedaan aan het melkzuur dat zich bij ME-patiënten ophoopt in de spieren. We hebben nog een doctoraatsstudent, Luke, en hij kijkt naar de overeenkomsten tussen migraine, ME en

temporomandibulaire disfunctie , en hij werkt samen met mij en een collega, dr. Justin Durham, om te kijken naar de symptomen en de overlapping tussen deze symptomen. We hebben ook een nauwe samenwerking met collega's van de Northumbria Universiteit waarmee we wat experimenten doen met betrekking tot slaap.

De kwaliteit van de slaap, de lengte van de slaap en een reeks verschillende slaapparameters. Deze studies worden gesubsidieerd door Action for ME en de ME Association. ME research UK, een van de andere liefdadigheidsinstellingen in het Verenigd Koninkrijk, is ook zeer gul geweest, door ons te helpen om extra projecten te ontwikkelen waarbij naar MRI-technologieën wordt gekeken en naar iets was systeemgeneeskunde wordt genoemd om de complexiteit van alle resultaten proberen te begrijpen en hoe al deze verschillende systemen met elkaar in verband staan.

### **Hoe kijkt u aan tegen gezamenlijke initiatieven als OMI, Simmaron, Mt.Sinai, Griffith en CMRC**

Het is heel erg belangrijk dat we sterke samenwerkingsverbanden formeren tussen klinici en onderzoekers die in dit veld werkzaam zijn. Als we ons begrip van deze ziekte willen verbeteren en snel betere behandelingen willen hebben, moeten we het collectief aanpakken. Ik zie het samenwerken dus als een grote aanwinst om vooruit te komen op dit gebied. Wat volgens mij ook erg belangrijk is, is dat we niet alleen naar ME kijken.

Dat we dingen leren van andere ziektes waarbij vermoeidheid een probleem kan zijn. We hebben bijvoorbeeld momenteel in Newcastle een onderzoek lopen met Rituximab bij patiënten met primaire biliaire cirrose, met vermoeidheid als eindpunt. Dit is dus het eerste onderzoek dat specifiek gericht is op vermoeidheid bij primaire biliaire cirrose waarbij Rituximab wordt gegeven als behandeling. Ik geloof er sterk in dat hetgeen we hier van leren relevant zal zijn voor het begrijpen van vermoeidheid bij andere ziektes zoals ME. En dit zal ons in staat stellen om versneld behandelingen zoals Rituximab toe te passen bij met vermoeidheid gerelateerde ziektes.

### **Hoe kan ME onderdeel gaan uitmaken van de medische studie**

Wat zeer belangrijk is als we meer over ME te weten komen, is om ervoor te zorgen dat mensen, voornamelijk professionals in de gezondheidszorg zoals dokters, verpleegkundigen en andere gezondheid professionals, begrijpen wat ME inhoudt. Ze moeten de complexiteit van het diagnosticeren en behandelen van deze ziekte begrijpen en erkennen hoe belangrijk het voor ons is om verder onderzoek te doen. Het is heel belangrijk om in een heel vroeg stadium deze groep professionals te beïnvloeden.

Onlangs hadden we twee dingen hier in Newcastle die zeer spannend waren, waarbij ikzelf en mijn collega professor Jason Ellis iets deden dat mini-geneeskunde heet waarbij 500 laatstejaarsleerlingen van de middelbare school naar de medische universiteit kwamen. Deze leerlingen wilden naar de medische universiteit dus we lieten ze een beetje ervaren wat het is om een geneeskundestudent te zijn. Jason en ik onderwezen ze over vermoeidheid en slaapproblemen, een paar uur lang op een avond. De sfeer en het enthousiasme van deze geneeskundestudenten, sorry, laatstejaarsleerlingen, waren zeer aanstekelijk.

Het andere dat ik pas een week geleden deed was het spreken voor de vierdejaars geneeskundestudenten van de universiteit. Zoals vaker met deze dingen gebeurt, ging ik er heen met wat tegenzin om deze les aan 350 geneeskundestudenten te geven. Maar ik werd overdonderd door hun enthousiasme en de goede en toepasselijke vragen die ze me stelden aan het eind van mijn college. Als gevolg daarvan heb ik nu e-mails gekregen van een deel van hen die deze zomer met mijn groep willen werken, tijdens hun zomervakantie. Zodat zij wat meer kunnen leren over wat het is om ernstige vermoeidheid te hebben en in het bijzonder ME.

Dus ik denk dat het erbij betrekken van jongere mensen, in het bijzonder degenen die interesse tonen om een clinicus te worden, of dat nu een dokter, verpleegkundige of andere professional in de gezondheidszorg is, heel belangrijk is als we hun kunnen helpen om het belang van de ziekte te begrijpen. Wat ik vaak zeg tegen studenten geneeskunde wanneer ik met hen spreek is: 'Toen ik op jouw plek zat als geneeskundestudente meer dan 20 jaar geleden leerde ik dat een maagzweer ontstond als gevolg van stress. Nu, meer dan 20 jaar later weten we dat een maagzweer niet ontstaat door stress. Het ontstaat door een bacterie en er is nu een industrie waarin vele miljoenen euro's omgaan om de *Helicobacter pylori* uit te roeien bij mensen die een maagzweer hebben. En als onze kennis van een ziekte zo enorm kan veranderen in maar 20 jaar, stel je dan voor dat als we allemaal samenwerken om ME te begrijpen hoe ver we dan zouden komen in eenzelfde periode.'