

Fons Elemans

vrijgevestigde verzekeringsarts – medisch adviseur bij Remedis Medisch Advies

Contact: info@remedis.nl

Website: www.remedis.nl

Datum: 11-06-2025

Samenvatting van de preprint *B. T. Charlton, A. Slaghekke, B. Appelman e.a.: “Skeletal muscle properties in long COVID and ME/CFS differ from those induced by bed rest”*.¹

Algemene inleiding voor het goede begrip van de preprint

Een gebrek aan lichamelijke activiteit resulteert in een lagere aerobe (= zuurstof) capaciteit/conditie. Dat kan bijdragen aan afwijkingen aan skeletspieren. Zo resulteert een gebrek aan fysieke activiteit vaak tot spieratrofie (= dunner worden van spieren), tot een afname van capillaire dichtheid (= de hoeveelheid kleine bloedvaatjes die op spieren liggen), verminderd functioneren van mitochondriën (mitochondriën zitten in spiercellen. Het zijn de energiefabriekjes in spiercellen).

Gebrek aan lichamelijke activiteit leidt ook tot een verminderd hartminuutvolume en maximale ademhaling capaciteit. Een lager hartminuutvolume leidt ertoe dat er per minuut minder bloed naar spieren gaat. Daardoor gaat er per minuut minder zuurstof naar spieren. Een afname van de maximale ademhalingscapaciteit leidt er ook toe dat er per tijdseenheid minder zuurstof naar spieren gaat. Een afname van capillaire dichtheid leidt tot minder zuurstof overdracht aan spieren. Een verminderde mitochondriale functie leidt ertoe dat er in een spier minder energie opgewekt kan worden voor activiteiten van langere duur met een relatief lage intensiteit alsmede voor activiteit in rust.

Verschillende energiesystemen in spiercellen

In spiercellen zijn verschillende energiesystemen actief om de spier van energie te voorzien zodat de spier kan aan- en kan ontspannen. Er zijn energiesystemen die geen zuurstof nodig hebben (= anaerobe energiesysteem) om energie in spieren op te wekken. En er zijn systemen die zuurstof nodig hebben (aerobe energiesysteem) om energie op te

¹ Met dank aan Anil van der Zee voor diens commentaar op de vorige versie van deze samenvatting.

wekken. Oxidatieve fosforylering is een chemische reactie in spiercellen dat energie opwekt door gebruik te maken van zuurstof (vandaar de naam “oxidatieve”).

Bij mensen vindt de oxidatieve fosforylering plaats in mitochondriën. Mitochondriën zijn energiefabriekjes die in spiercellen zitten. Oxidatieve fosforylering is uiterst efficiënt: in het menselijk lichaam produceert het ongeveer 90% van alle energie.

Er zijn verschillende typen spiervezels in het lichaam, grofweg te onderscheiden in langzame en snelle spiervezels. Dit zijn de verschillende typen spiervezels:

- Type I (slow-twitch) spieren hebben een hoge mate van mitochondriën en zijn goed doorbloed. Ze zijn geschikt voor langdurige, low-intensity activiteit zoals wandelen of joggen en zorgen voor uithoudingsvermogen
- Type II (fast-twitch) zijn wit van kleur en hebben een hoge anaerobe capaciteit. Ze zijn geschikt voor korte, explosieve bewegingen zoals sprinten of springen.
- Type IIA: Deze vezels zijn een mix tussen type I en type IIb, met een redelijk hoge anaerobe en aerobe capaciteit. Ze zijn geschikt voor activiteiten waarbij zowel kracht als uithoudingsvermogen nodig zijn.
- Type IIb: Deze vezels zijn de snelste en meest explosieve, met de hoogste anaerobe capaciteit. Ze zijn geschikt voor korte, intensieve bewegingen.

LONG COVID en oxidatieve fosforylering

Bekend is dat patiënten met LONG COVID (en ME/CVS) een lagere aërobe inspanningscapaciteit en mitochondriale functie hebben dan gezonde personen. Daardoor is er minder oxidatieve fosforylering mogelijk. Daardoor kan er minder energie worden opgewekt in spieren. En daardoor kunnen mensen met LONG COVID minder actief zijn en raken zij eerder vermoeid (uitgeput) dan gezonde personen.

De relevantie van de preprint voor de WIA-beoordelingspraktijk door verzekeringsartsen

Post-exertional malaise (hierna: PEM) bij mensen met LONG COVID en ME/CVS wordt bij WIA-beoordelingen nogal eens toegeschreven aan verlies van conditie door inactiviteit.

Dit is een belangrijk punt. Want als PEM door verzekeringsarts van UWV wordt gezien als gevolg van verlies van conditie, dan kan de verzekeringsarts in het kader van de WIA-beoordeling concluderen dat PEM geen uiting is van “ziekte of gebrek”. En die conclusie kan ertoe leiden dat de verzekeringsarts (ten onrechte) geen urenbeperking aanneemt.

Volgens de standaard Duurbelastbaarheid in arbeid van het UWV kan er pas sprake zijn van een (tijdelijk) afgenomen duurbelastbaarheid als ziekte of behandeling een

oorzakelijke rol speelt bij het conditieverlies (zie pagina 16 van de standaard Duurbelastbaarheid in arbeid). Als er geen ziekte of behandeling ten grondslag ligt aan het conditieverlies, dan is de persoon met LONG COVID of ME/CVS volgens de standaard immers in staat om zijn/haar conditie te verbeteren door het activiteitsniveau te vergroten (= trainen).

De preprint: Het onderzoek van Charlton e.a.

Het is echter de vraag of PEM bij patiënten met LONG COVID en ME/CVS door deconditionering wordt veroorzaakt. Charlton e.a. onderzochten dit.

Daarvoor lieten zij 3 groepen deelnemers 60 dagen strikte bedrust houden. De deelnemers aan het onderzoek werden dus inactief gemaakt, waardoor hun conditie afnam. De drie groepen bestonden uit:

1. Patiënten met LONG COVID-klachten: Alle langdurige LONG COVID patiënten waren gediagnosticeerd met PEM middels de Canadese Consensuscriteria (Hierna: CCC) en DSQ-PEM68, waren tussen 18 en 65 jaar oud en hadden tenminste 6 maanden LONG COVID-gerelateerde symptomen.
2. De patiënten met ME/CVS voldeden allemaal aan de CCC en vertoonden PEM volgens de DSQ-PEM en waren tussen 18 en 65 jaar oud. De diagnose ME/CVS was vóór 2020 gesteld en alle patiënten hadden een bevestigde eerdere diagnose van SARS-CoV-2.
3. Gezonde deelnemers (de “controles”) zonder restsymptomen na de SARS-CoV-2-infectie die zij doormaakten.

De deelnemers van alle patiëntengroepen werden onderworpen aan een cardiopulmonale inspanningstest (CPET).²

Bij alle deelnemers aan het onderzoek analyseerden Charlton e.a. de effecten van de 60 dagen strikte bedrust aan de hand van spierbiopten van de musculus vastus lateralis (dat is spier aan de voorzijde van het bovenbeen) De spierbiopten werden voor en na de bedrust genomen.

De onderzoeksbevindingen op een rijtje

1. Na 60 dagen bedrust hadden patiënten met LONG COVID en ME/CVS significant (= beduidend) minder type I spiervezels dan de gezonde mensen die ook 60 dagen bedrust hadden gehad. De onderzochte mensen met ME/CVS hadden zelfs een lagere hoeveelheid type I spiervezels dan de onderzochte patiënten met LONG COVID. Daarnaast vonden de onderzoekers dat bij de patiënten met LONG COVID

² CPET: Bij een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) wordt in de regel uitgevoerd op een soort hometrainer. Bij een CPET wordt de zuurstofopname van de longen en spiercellen gemeten en de koolstofdioxideproductie van spiercellen.

een grotere hoeveelheid type IIa/IIx + IIx spiervezels dan bij de gezonde mensen die in de IX controlegroep van het onderzoek zaten.

Type IIx spiervezels worden ook wel “glycolytische spiervezels” genoemd. Dit type spiervezel is namelijk afhankelijk van de zogenaamde “glycolytische stofwisseling”. Dat is een stofwisseling (= een chemische reactie in een spiercel die energie opwekt) waarbij geen zuurstof wordt gebruikt. “Zonder zuurstof” wordt ook wel “anaeroob” genoemd. Bij de anaerobe energiestofwisseling ontstaat lactaat (zie ook hiernavolgend punt 6).

Voordeel van anaerobe energie opwekking is dat de energie snel beschikbaar is. Iemand kan zodoende snel in actie komen, bijvoorbeeld om te vluchten. Nadeel van anaerobe energie opwekking is dat deze vorm van energie snel verbruikt wordt. Daarnaast is het minder efficiënt dan de oxidatieve fosforylering dat in de type I spiervezels plaatsvindt. Volledigheidshalve: type I spiervezels zijn het type spiervezel dat in aantal afneemt bij mensen met LONG COVID (en ME/CVS) die 60 dagen bedrust hebben gehad.

2. Doordat patiënten met LONG COVID (en ME/CVS) na 60 dagen bedrust minder type I spiervezels hadden die zuurstof nodig hebben om energie op te wekken voor spieractiviteit. Deze manier van energie opwekking produceert ongeveer 90% van alle energie in het lichaam. Dit is de energie die gebruikt wordt in rust en bij activiteiten die langdurig worden uitgevoerd met een licht verhoogde hartslagfrequentie.
3. Bij de patiënten met LONG COVID (en ME/CVS) was na 60 dagen strikte bedrust sprake van een afname van capillaire dichtheid in spieren in vergelijking met de gezonde mensen die ook 60 dagen bedrust hadden gehad. Door afname van de capillaire dichtheid wordt per tijdseenheid minder zuurstof vanuit het bloed aan spieren overgedragen.
4. Daarnaast vonden Charlton e.a. dat patiënten met LONG COVID en ME/CVS na 60 dagen bedrust een grotere hoeveelheid type IIa/IIx + IIx spiervezels hadden dan de gezonde mensen die ook 60 dagen bedrust hadden gehad. Bij ME/CVS was dat meer uitgesproken dan bij de onderzochte patiënten met LONG COVID. In type IIa/IIx + IIx spiervezels wordt energie weliswaar snel opgewekt waardoor iemand snel en krachtig in actie kan komen, maar deze energie wordt ook heel snel verbruikt.

5. In tegenstelling tot de gezonde deelnemers waren de $VO_{2\max}^3$ en de piek kracht bij zowel de patiënten met LONG COVID als de patiënten met ME/CVS na 60 dagen bedrust in gelijke mate afgenomen.
6. In tegenstelling tot de gezonde deelnemers trad de GET⁴ na 60 dagen bedrust al bij een geringe inspanning op bij de patiënten met LONG COVID; dat gebeurde reeds bij een laag percentage van de $VO_{2\max}$. Bij patiënten met ME/CVS trad de GET na 60 dagen bedrust zelfs nog eerder op dan bij de patiënten met LONG COVID. Volgens de onderzoekers suggereert het snel optreden van de GET dat lactaat stapeling al bij een geringe inspanning optreedt bij de patiënten met LONG COVID en ME/CVS en in ieder geval eerder dan gemiddeld genomen bij gezonde controles het geval was (zie voorgaande punt 1 voor de relatie met de aldaar besproken spiervezelveranderingen die optreden na 60 dagen bedrust).
7. Bedrust leidt tot een lagere succinaat dehydrogenase (SDH)⁵ activiteit en een afgenomen capaciteit van oxidatieve fosforylering. In vergelijking met de gezonde deelnemers en patiënten met LONG COVID, toonden patiënten met ME/CVS na 60 dagen bedrust een afgenomen SDH-activiteit. Maar in tegenstelling tot de gezonde deelnemers ontbrak bij de patiënten met LONG COVID en ME/CVS de relatie tussen de gevonden mitochondriale afwijkingen enerzijds en de $VO_{2\max}$ anderzijds. Het ontbreken van die relatie suggereert volgens de onderzoekers dat de afgenomen inspanningstolerantie bij de patiënten met LONG COVID en ME/CVS niet enkel verklaard kan worden door mitochondriale ademhaling en enzymactiviteit. Toen de onderzoekers de SDH-activiteit middels suppletie normaliseerden, was de capaciteit van oxidatieve fosforylering nog steeds verlaagd bij patiënten met LONG COVID.

³ Toelichting FE: $VO_{2\max}$, of het maximale zuurstofopnamevermogen van het lichaam, is een maatstaf voor de hoeveelheid zuurstof die je lichaam kan opnemen, transporteren en gebruiken tijdens maximale inspanning. Daarbij spelen (de kwaliteit van) hart, longen, bloedvaten en spiercellen een rol. $VO_{2\max}$ wordt uitgedrukt in milliliters zuurstof per kilogram lichaamsgewicht per minuut (ml/kg/min). Wanneer je lichaam in rust is of lichte activiteiten uitvoert, heeft het een bepaalde hoeveelheid zuurstof nodig om te functioneren. Naarmate de inspanning toeneemt, zoals tijdens het hardlopen of fietsen, heeft je lichaam meer zuurstof nodig om energie te produceren.

Je longen nemen zuurstof op uit de lucht, je hart pompt het zuurstofrijke bloed naar de spieren, en je spieren gebruiken de zuurstof om energie te produceren. $VO_{2\max}$ is het punt waarop je lichaam zijn maximale vermogen bereikt om zuurstof op te nemen en te gebruiken.

⁴ Toelichting FE: GET is de afkorting van de gasuitwisselingsdrempel, ook wel bekend als de "ventilatoire anaerobe drempel". Dit is een maat voor inspanningstolerantie. De GET wordt gedefinieerd als de waarde van zuurstofopname (VO_2), waarbij kooldioxide (VCO_2) onevenredig begint toe te nemen ten opzichte van VO_2 . Dit punt valt meestal samen met de verhoging van de bloedlactaatpiegels. De GET treedt normaliter op bij 50% tot 60% van de $VO_{2\max}$ waarde. Bij getrainde atleten treedt dat op bij een hoger percentage

⁵ Toelichting FE: Succinaat-dehydrogenase is het enige membraangebonden eiwit van mitochondriën dat deel uitmaakt van de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen en een tweede toegangspoort is tot de oxidatieve fosforylering. Bij de citroenzuurcyclus zijn verschillende stofjes betrokken. Het ontbreken van een stofje heeft gevolgen van de werking van de citroenzuurcyclus en aldus voor de energieproductie in spieren.

Maar bij de patiënten met ME/CVS zagen de onderzoekers dat de capaciteit van de oxidatieve fosforylering net niet significant toenam⁶ na SDH-suppletie.

8. Na 60 dagen bedrust was de verhouding tussen capillaire bloedvaten en spiervezels verlaagd. Bij de gezonde deelnemers en patiënten met LONG COVID was de verhouding tussen capillaire bloedvaten en spiervezels niet verlaagd. Beide patiëntengroepen vertoonden echter een significant lagere intercept. Intercept betekent dat er, bij eenzelfde vezelgrootte, minder capillairen aanwezig zijn, wat een indicatie is van verminderde capillaire toevoer naar spiervezels.

Samenvattend

Met het voorbehoud dat de besproken preprint nog aan peer review wordt onderworpen, wijzen de bevindingen van Charlton e.a. er op dat PEM bij de onderzochte LONG COVID en ME/CVS-patiënten niet wordt veroorzaakt door conditieverlies vanwege inactiviteit, maar door:

1. aangetoonde veranderingen in spieren. Door die veranderingen hebben de spieren van de onderzochte LONG COVID en ME/CVS-patiënten een afgenomen vermogen om energie te produceren die nodig is voor activiteiten in rust en voor uithoudingsvermogen.
2. een toename van type spiervezels dat korte en krachtige inspanning mogelijk maakt. De energie in dit type spiervezels wordt weliswaar snel opgewekt, maar deze energie wordt ook heel snel verbruikt. Daarbij komt nog dat bij de onderzochte personen in dat type spiervezels eerder dan normaal verzuring optrad. Daardoor kon dit type spieren niet leveren wat zij normaal gesproken wel kunnen.
3. een verminderde capillaire bloedtoevoer naar spiervezels.

⁶ P = 0.063.