

Author : Marian Dix Lemle
3135 Ellicott Street, NW
Washington, DC 20008,
United States
Tel.: +1 202 537 0344; fax: +1 202 775 0045
E-mail address: mdlemle@yahoo.com
2 Editorial / Medical Hypotheses xxx (2008) xxx-xxx
(Vertaling : Linda Vansteenwinckel, Sampraxis)

HYPOTHESE :

Het chronischevermoeidheidssyndroom wordt veroorzaakt door een verstoring van het waterstofsulfidemetabolisme.

Het chronischevermoeidheidssyndroom (CVS), ook bekend als myalgische encephalomyelitis (ME), is een zware multisysteemaandoening met onduidelijke etiologie en waarvoor voorsnog geen betrouwbare behandelingen voorhanden zijn. Hier wordt de hypothese vooruitgeschoven dat de multisysteemverstoringen in CVS/ME worden veroorzaakt door verstoringen in de homeostase van endogeen waterstofsulfide en dat die resulteren in mitochondriale dysfunctie.

Het onderzoek naar H₂S (waterstofsulfide, een molecule die bestaat uit zwavel en waterstof) – het gas dat de karakteristieke geur veroorzaakt van rotte eieren – gaat terug tot de jaren 1700 en toont een opmerkelijke reeks van effecten aan bij dieren en mensen. In hoge concentraties heeft H₂S een aantal toxische effecten, waaronder onmiddellijke dodelijkheid. Sommig onderzoek naar de effecten bij lage concentraties suggereert goedaardige effecten van H₂S en toont aan dat het werkt als een soort 'biologische boodschapperstof' – H₂S is de derde gasvormige stof waarvan werd ontdekt dat ze fungeert als een biologische boodschapperstof, na stikstofoxide en koolstofmonoxide.

De hersenen, de pancreas, en het maagdarmkanaal produceren H₂S. Dit endogeen H₂S speelt een rol bij de regeling van de bloeddruk, de lichaamstemperatuur, het gladde spierweefsel in de vaatwanden, de hartfunctie, hersenischemie, en bij het moduleren van de HPA-as. Het wordt zelfs een "meester-metabole-regulator" genoemd. Uit recent onderzoek blijkt dat lage doses exogeen H₂S bij muizen een soort winterslaapachtige bewegings'armoede' in gang zet, wat een verlaging van de lichaamstemperatuur, een apnoe-achtige slaaptoestand, een vertraging van het hart- en ademhalingsritme, en een sterke metabole vertraging veroorzaakt. Dit doet sterk denken aan de symptomen en de bewegingsarmoede ("de-animation" in het Engels, wellicht beter te vertalen als "gebrek aan bewegingsmogelijkheid") die CVS/ME-patiënten ervaren. Daarenboven tast H₂S de biologische netwerken aan die verstoord zijn bij CVS, waaronder het neurologische, endocriene en immuunsysteem. Daarom is een plausibele etiologie voor CVS een stijging van de activiteit van endogeen H₂S, dat de normale activiteit van de mitochondriën remt.

H₂S en de mitochondriën

Binnen deze visie kunnen de vermoeidheid en de andere CVS/ME-symptomen te wijten zijn aan verminderde fysiologische en cellulaire energie als gevolg van de verminderde capaciteit van de mitochondriën om zuurstof te gebruiken en ATP aan te maken. Meer specifiek bindt H₂S zich aan het mitochondriale enzym 'cytochroom-C-oxidase', dat deel uitmaakt van complex IV van de

electronentransportketting en dat de oxidatieve fosforylatie en de ATP-productie tempert. Helemaal in lijn met deze bevinding wees recent onderzoek over de toxiciteit van lage doses H₂S in de richting van verhoogde vorming van vrije radicalen en depolarisatie van de mitochondriale membraan, een toestand die de ATP-synthese vermindert. Als vergiftiging de mitochondriën onefficiënt maakt, kan men verwachten dat de cellen overschakelen op anaërobe mechanismes, een shift die inderdaad wordt vastgesteld bij CVSpatiënten.

Eveneens in lijn met deze hypothese is het feit dat mitochondriën organellen zijn die evolutionair gezien afstammen van eukaryotische zwavelverbruikende microben. Het is dus niet verwonderlijk dat ze een hoge affiniteit voor zwavel (S) vertonen. Natuurlijk kan het zijn dat H₂S de mitochondriën niet direct aantast door eraan te binden. Misschien zijn het veranderingen in het genoom die verantwoordelijk zijn voor de effecten van H₂S. Enkele studies vonden bewijs voor de betrokkenheid bij CVS/ME van het gen dat codeert voor cytochroom-c-oxidase. Andere onderzoekers vonden onregelmatigheden in de genen die coderen voor het vetzuurmetabolisme, apoptose, de functie van de mitochondriale membraan, en eiwitproductie in de mitochondriën. Tegen een achtergrond van genetische voorbeschiktheid leidt H₂S misschien tot instabiliteit van het genoom en cumulatieve mutaties in het mitochondriaal DNA. Anderzijds kunnen de effecten van H₂S initiëel gestuurd worden door veranderingen in de redoxpotentiaal van cellen of wijzigingen in hun zwavelmetabolisme, vooral bij de glutathionaanmaak.

Een andere mogelijkheid is een direct effect van H₂S op het immuunsysteem : recent onderzoek toont aan dat exogeen H₂S een functionele remming en celdood in gang zet van specifieke soorten cytotoxische lymfocyten, CD8(+) T-cellen en NK-cellen. Bovendien speelt H₂S een sleutelrol als boodschappermolecule in zowel anaërobe als aërobe organismen. Darmbacteriën produceren niet alleen H₂S maar gebruiken het ook als substraat als een alternatief voor zuurstof. Dit is zeker relevant in het maagdarmkanaal, waar bij CVS/ME-patiënten ongewoon hoge niveau's van gramnegatieve bacteriën werden gevonden die de intestinale permeabiliteit verhogen. Naast bacteriën produceren ook gisten, schimmels en andere fungi H₂S.

CVS/ME is een modelziekte wat multisysteemverstoringen betreft. Het is mijn hypothese dat de mitochondriën, organellen die elke cel nodig heeft om te overleven, niet in staat zijn om zuurstof op de goede manier te gebruiken. Deze mitochondriale storing kan te wijten zijn aan de gecombineerde effecten van de anaërobe omstandigheden die men ziet bij CVS en geassocieerde toxiciteit van lage doses H₂S. Het gestegen H₂S-niveau verandert de fijne signalisatie die noodzakelijk is voor de lichaamshomeostase en veroorzaakt zo CVS. Het beter begrijpen van de rol van H₂S in het lichaam en, in het bijzonder, in de mitochondriën, zal misschien leiden tot een een samenvattende kijk op de verschillende uitingen van deze complexe ziekte.

Referenties

- [1] Blackstone Eric, Morrison Mike, Roth Mark B. H₂S induces a suspended animation-like state in mice. *Science Magazine* 2005;308(5721):518. doi:10.1126/science.110858.
- [2] Eghbal MA, Pennefather PS, O'Brien PJ. H₂S cytotoxicity mechanism involves reactive oxygen species formation and mitochondrial depolarisation. *Toxicology* 2004;203(1–3):69–76. PMID: 15363583.
- [3] Attene-Ramos MS, Wagner ED, Gaskins HR, Plewa MJ. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. *Mol Cancer Res* 2007 [PMID: 17475672].
- [4] Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability. *J Affect Disord* 2007;99(1–3):237–40. PMID: 17007934.