



ME/CVS: systemische immuunstoornis

ME/CVS is geen op zichzelf bestaande ziekte, maar een metabole aandoening die zowel een verstoord immuunsysteem, hormonale klachten, darmproblemen als mitochondriale dysfunctie kan inhouden. De oorzaak van dit ziektebeeld wordt nog altijd als onbekend voorgesteld. Nog steeds wordt ME/CVS argwanend bekeken en, vooral in de medische wereld, als een psychische aandoening gezien. In dit artikel aandacht voor de systemische immunologische aspecten van deze aandoening, waarvoor verschillende orthomoleculaire behandel mogelijkheden worden aangereikt.

ME/CVS wordt vaak bestempeld als SOLK (*somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten*). Vooral de aanhoudende onverklaarbare vermoeidheid is een vast diagnostisch criterium. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de patiënt vaak niet ernstig wordt genomen. De conventionele behandeling spitst zich meestal toe op enerzijds een louter symptomatische behandeling (*met antidepressiva, pijnstillers, spierontspanners en onstekingsremmers*) en anderzijds psychotherapie.^[1]

Ondanks het feit dat gedragstherapie de standaardtherapie is in praktisch alle universele centra, is intussen bewezen dat zowel cognitieve gedragstherapie ofwel 'Cognitive behavioural therapy' (CBT) alsook de geleidelijk opgevoerde fysieke oefeningen ofwel 'Graded exercising therapy' (GET) in een groot aantal gevallen niet effectief zijn.

We kunnen een probleem slechts echt oplossen als we de oorzaken vinden. Veel van de symptomen bij ME/CVS-patiënten, zoals bijvoorbeeld ook voorkomende depressie en psychische klachten, zijn slechts gevolgen. Intussen is duidelijk aangetoond dat de oorzaken van ME/CVS lichamelijk zijn en dat het wel degelijk om een fysieke ziekte gaat. ME/CVS ontstaat meestal na virusinfectie, chronische stress, fysieke overbelasting, chronisch darmlijden, toxische overbelasting en/of chronische voedingstekorten. En net zoals in oorlogen moet daarbij de vraag gesteld worden: wat is de oorzaak, wat is de aanleiding, en wat is het gevolg?

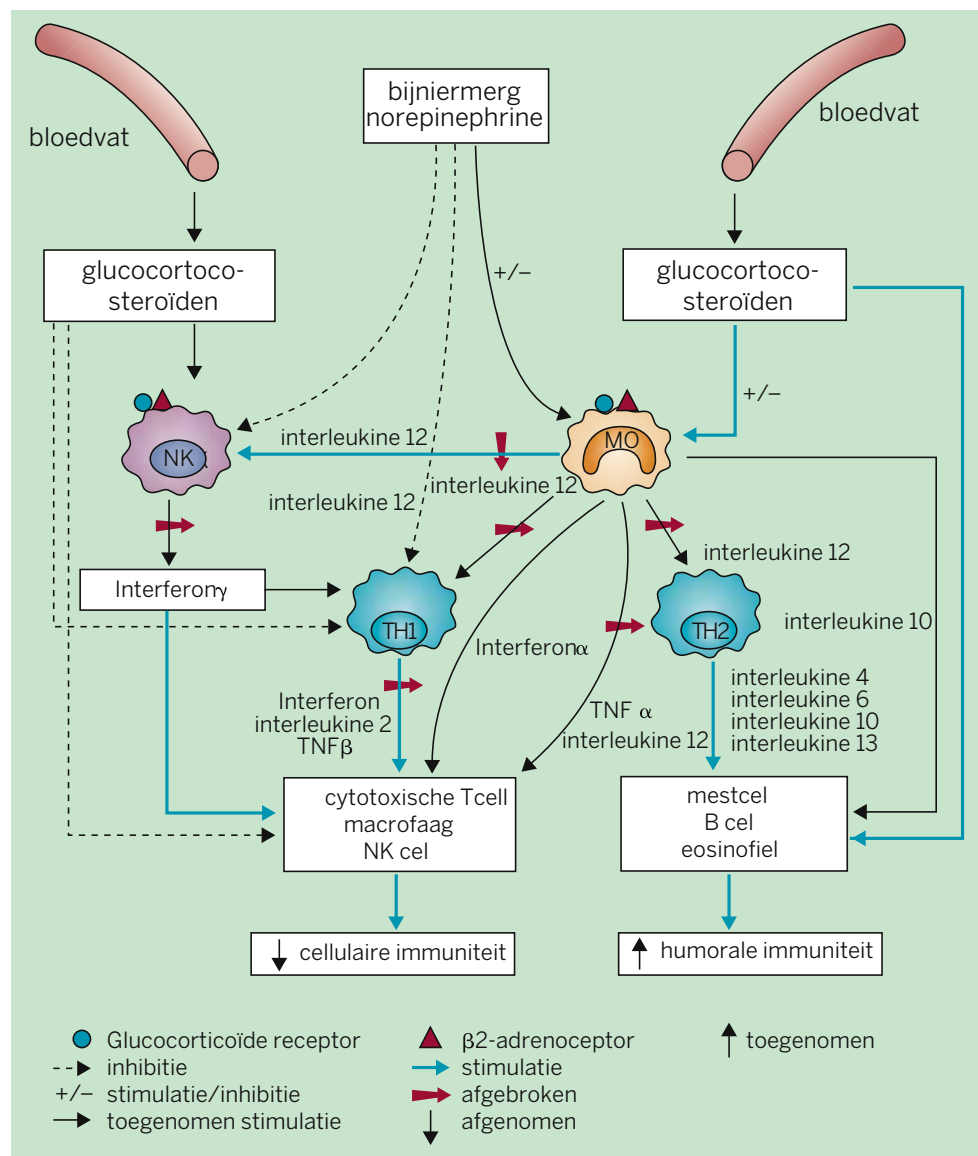
Rond virale infecties bij ME/CVS is reeds heel wat onderzoek gedaan. Er zijn aanwijzingen voor een veelvoorkomende relatie van ME/CVS met bepaalde virussen en bacteriën. Waaronder herpesvirussen zoals het Epstein-Barr-virus, maar ook met entero-virussen zoals Coxsackie

B. en met bijvoorbeeld de *Borrelia* bacterie (*Lyme disease*). Het feit dat deze virussen zeker bij ME/CVS zo'n ravage kunnen aanrichten, ligt vooral in een falend immuunsysteem. ME/CVS-patiënten hebben vaak een gebrek aan antilichamen tegen bacteriën en virussen, alsook een verminderd vermogen van de Natural Killer cellen (NK) om pathogenen uit te schakelen.^[2]

Infecties veroorzaken verhoogde activiteit van lymfocyten en van de granulocyten die IgG-antilichamen produceren en vrije radicalen, voornamelijk ROS (*reactive oxygen species*). Deze volstrekt normale respons blijft bij een ME/CVS patiënt echter na de acute periode abnormaal voortduren.^[3] Ook inflammatoire cytokinen zoals Interleukine-1 en het TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor alfa*) zijn bij ME/CVS vaak chronisch wat verhoogd. Ook zijn ze verbonden met chronische laaggradige inflammatie, wat betekent dat het immuunsysteem duidelijk en langdurig gestoord is.^[4]

Stressexperimenten suggereren dat de plasmaconcentratie van adrenaline invers ofwel tegengesteld gecorreleerd is met specifieke functies van lymfocyten en monocyten. Productie van cytokines zijn verdeeld in twee brede categorieën. Enerzijds kennen we T-helper cellen type 1 (*Th1*) die onder andere de NK-cellen en macrofagen medieren, waaronder het immuun-interferon IFN- γ (*interferon-gamma*) en TNF-alfa. Anderzijds T-helper cellen type 2 (*Th2*) die naast de antilichamen ook Interleukine-4, -5, -6 en -10 mediëren (*figuur 1*). Deze interleukinen oefenen een anti-inflammatoir effect uit, dat de activiteit van Th1 cellen onderdrukt. Een shift in de balans tussen Th1 en Th2 cell responsen in het voordeel van Th2 kan door stress worden veroorzaakt, en heeft een hyper allergische reactie als gevolg.^[5]

‘Intussen is duidelijk aangetoond dat de oorzaken van ME/CVS lichamelijk zijn’



FIGUUR 1 [6]: Systemische effecten van stresshormonen op het immuunsysteem

De figuur beschrijft de systemische effecten van de stresshormonen glucocorticosteroïden, catecholaminen en norepinephrine op het immuunsysteem. Glucocorticosteroïden en catecholaminen worden beiden uitgescheiden door de bijnieren. Norepinephrine wordt afgegeven door zenuwuiteinden van het sympathisch zenuwstelsel. De stresshormonen remmen aspecten en specifieke onderdelen van de cellulaire immunerespons en stimuleren specifieke delen van de humorale respons. Aange sloten lijnen in de figuur representeren stimulatie. Doorbroken lijnen in de figuur representeren remming/inhibitie.

Toelichting:
 NK, natural-killer cellen;
 MO, macrofaag;
 Th1, T-helper lymfocyt type 1 cell;
 Th2, T-helper lymfocyt type 2 cell;
 TNF, tumour necrosis factor.

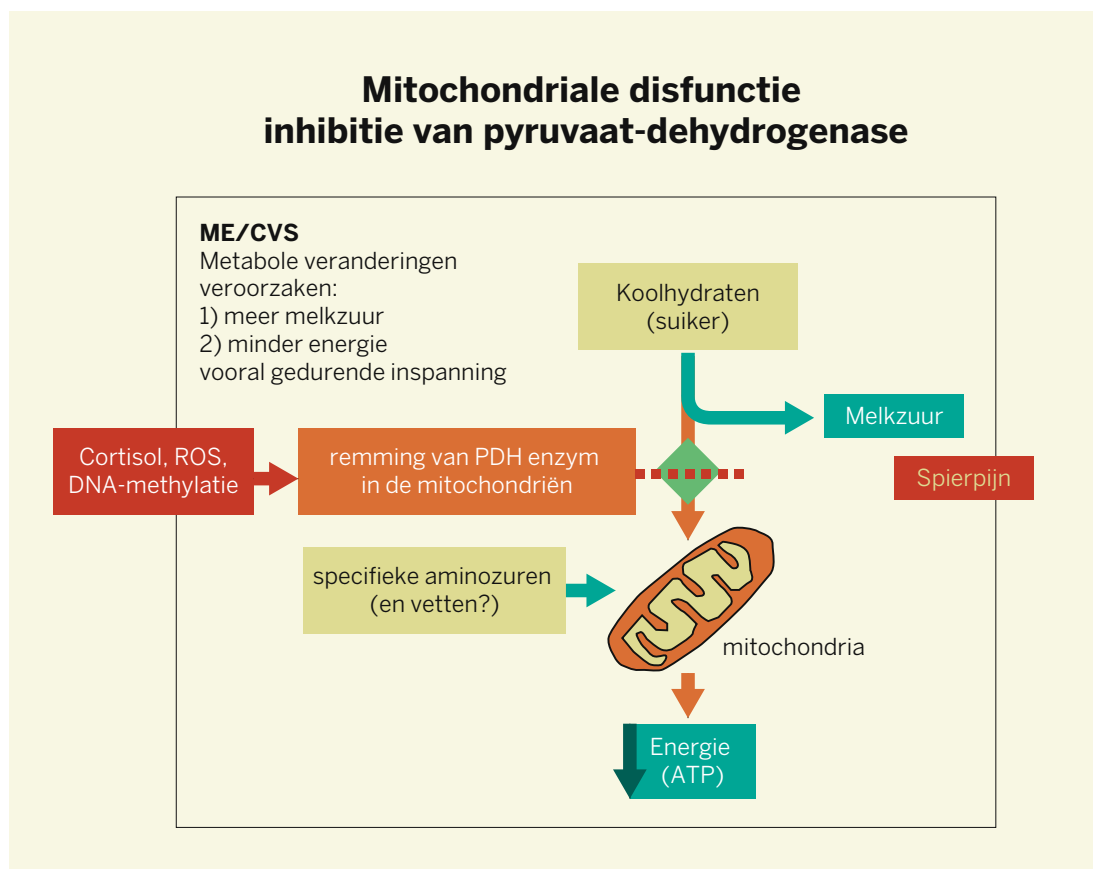
Deze twee systemen Th1 en Th2 hebben elk hun aparte functie. Beide worden niet alleen geactiveerd bij infectie maar ook bij toxische belasting. Bij stress (zowel fysieke als lichamelijke) wordt onder invloed van een verhoogd gehalte aan glucocorticoiden en adrenaline vooral het Th2-systeem (het humorale immuunsysteem) geactiveerd. De gevolgen zijn enerzijds een minder goed functionerend cellulair immuuniteitsysteem (Th1), waardoor er naast een verminderde algemene weerstand ook onder meer minder bescherming is tegen tumoren. Anderzijds zien we een humoraal (Th2) systeem in overdrive, met constante productie van antilichamen, die op hun beurt chronische allergische reacties veroorzaken (figuur 1).

Stress kan van diverse aard zijn: fysiek, emotioneel, professioneel of socio-economisch. Ook kan stress familie gerelateerd zijn, of geïnduceerd door ongeval of trauma. Aanzienlijke stress veroorzaakt hoge cortisolspiegels die tijdelijk het immuunsysteem kunnen onderdrukken.[7] Indien deze factor niet wordt getemperd ontstaat hyper-immuniteit en gaan de T-lymfocyten chronisch in overdrive.[8,9]

Als het immuunsysteem in overdrive terecht komt, is het ook logisch dat veel energie nodig is. Onder normale omstandigheden gebruiken mensen koolhydraten, vetten en proteïnen (aminozuren) als energiebron door middel van een zuurstof-verbruikend systeem. Bij langdurige of zeer intensieve lichamelijke inspanning ontstaat echter een tekort aan zuurstof in de spier-mitochondriën en wordt voor snelle energieproductie glucose omgezet in melkzuur (lactaat). Bij de normale zuurstofafhankelijke energieproductie speelt het enzym PDH (pyrovaat-dehydrogenase) een belangrijke rol in het proces van omzetting van koolhydraten in energie.

Bij ME/CVS-patiënten is de activiteit van PDH echter gestoord door een teveel aan vrije radicalen en cortisol, of door tekort aan methyl groepen. Foliumzuur en vitamine B12 zijn immers vaak opgebruikt door de chronische aanmaak van adrenaline. In dat geval dient de cel andere brandstoffen aan te boren. Dit verklaart meteen ook de verandering in het aminozuurprofiel bij ME/CVS-patiënten, alsook de ophoping van melkzuren in de spieren met de typische spierpijnklachten als gevolg (figuur 2).[10-12]

‘ME/CVS kan zich dus eveneens uiten in neurologische symptomen’



FIGUUR 2: De verstoorde citroenzuurcyclus bij CVS, mitochondriale disfunctie door inhibitie van pyruvaat-dehydrogenase [7]

Stressoren verlagen eveneens het gehalte aan GSH (*glutathion*), waardoor ook de oxidatieve stress verder wordt opgebouwd en de toxines meer gaan stapelen.^[13] Dit is op zich opnieuw een factor waardoor het immuunsysteem blijvend geactiveerd wordt.

Problemen met de darmflora kunnen verder naar mucosa-problemen en chronische immuniteitsproblemen leiden. Recente studies tonen aan hoe een gewijzigde samenstelling van het darmmicrobioom, een intestinale dysbiose^[14], vaak een ‘intestinal mucosal dysfunction’ veroorzaakt of ‘leaky gut’.^[4] Een verstoord darmslijmvlies betekent een verminderde darmbarrière functie. Zowel een verstoord darmmicrobioom als een verstoorde darmmucosa kunnen een chronisch geactiveerd immuunsysteem veroorzaken. Dit is zeer logisch, aangezien het immuunsysteem en de darm zeer intensief met elkaar verbonden zijn via het GALT-systeem (*gut associated lymphoid tissue*).

Ook het meer voorkomen van allerlei allergische reacties bij ME/CVS-patiënten blijkt vaak terug te voeren naar chronische immuniteitsproblemen die het gevolg zijn van een gestoord darmmicrobioom en darmmucosa problematiek.^[15]

‘Een goede darmbarrière functie is de eerste stap’

Een verstoord immuunsysteem door chronische stress, darmproblemen en infecties kan zich onder meer uiten in neuro-inflammatie en dus onder meer ook de hersenfunctie verstoren. Neuro-inflammatie en oxidatieve overload verstoren ernstig de cerebrale functie, met onder meer stoornissen van de bloedhersenbarrière. Ook de mitochondriën van de neuronen kunnen onder chronische inflammatie dysfunctioneel worden, met daarmee gepaard gaande stijging van de lactaatconcentraties in de hersenen. ME/CVS kan zich dus eveneens uiten in neurologische symptomen.^[16]

ME/CVS blijkt een pathologie te zijn met multipale oorzaken. Dit betekent dat een interdisciplinaire kijk noodzakelijk is en deze is vaak niet meer aanwezig in de gespecialiseerde opleidingen.

Bekijken we al deze mogelijke oorzaken in een bredere context, dan kunnen we alleen maar vaststellen dat bij ME/CVS-patiënten een heel aantal mogelijke aanleidingen en/of oorzaken naar voren komen, zoals aanhoudende virale/bacteriële/schimmel infecties, chronische stress, darmproblemen, toxische en/of fysieke overbelasting.

Deze zijn allen te herleiden tot ofwel een chronisch ofwel een hevig acuut probleem in onze twee basis ‘overlevingssystemen’: het gastro-intestinale stelsel en de stressas (*HPA-as: hypothalamus, hypofyse en bijniere*n). Het is inmiddels bekend dat chronische darmproblemen (*dysbiose in de darmflora, darmmucosaproblemen, intoleranties* >

‘Zink is een belangrijk antioxidant en onmisbaar voor een gezond werkend immuunsysteem’

en allergieën) kunnen leiden tot een chronische ‘low-grade’ inflammatie, translocaties (door verzwakte barrièrefunctie van de mucosa) en stress-as problemen. Deze monden uiteindelijk uit in chronisch falen van het immuunsysteem en auto-immuunziekten. Ook is vastgesteld dat door chronische stress de stress-as onder druk komt te staan door de langdurige hoge cortisolwaarden. Dergelijke hoge waarden zijn namelijk enkel bedoeld voor het doorkomen van een acute stressfase, niet om chronisch aan te houden. Zowel de chronische hoge waarden als uiteindelijk ook de cortisol-uitputting geven chronische immuunverstoringen en verhoogde kans op auto-immuunziekten.

Heel wat van deze factoren zijn ook duidelijk aan elkaar gerelateerd. Zo leidt bijvoorbeeld chronische stress naar darmproblemen en zo naar verhoogde kans op chronische voedingstekorten. Deze tekorten verhogen op hun beurt de kans op toxische belasting, immuunproblemen en heropflakking van virale infecties. Al de verschillende pathways die leiden tot het ME/CVS-beeld zijn eigenlijk allen variaties op hetzelfde thema. Al deze diverse aanleidingen leiden naar een chronisch gestoord immuunsysteem. Prof. Comhaire (*U-Gent*) vindt dan ook terecht dat ME/CVS herbenoemd moet worden als een fysieke ziekte, en meer bepaald als ‘SID’ ofwel ‘Systemic Immune Disorder’.^[17]

Alle multi-pele aanleidingen (*darmproblemen, stress, toxische belasting*) hebben als gevolg een chronische geactiveerd stress-as systeem met verhoogde aanmaak van glucocorticoïden en adrenaline, die op hun beurt het immuunsysteem grondig verstoren alsook de mitochondriale functie. Wat de oorzaak ook is: chronische darm- en mucosaproblemen, inadequate stress adaptatie zowel als infectie kunnen dysfunctie van de lymfocyten veroorzaken. Een verstoorde lymfocyten werking kan aanleiding geven tot overproductie van immunoglobulines van de IgG-klasse, wat weer kan leiden naar zowel algemene inflammatoire reacties als de productie van specifieke inflammatoire cytokines.^[17]

Het is duidelijk dat bij de ontwikkeling van ME/CVS, en ook bij het nauw verwante fibromyalgie, een op hol geslagen immuunsysteem aan de basis ligt. Afhankelijk van de diverse mogelijke aanleidingen moet men niet alleen oorzakelijk maar ook bijkomend symptomatisch behandelen. Wat ook de aanleiding is: deze leidt naar één en hetzelfde patroon, dat uiteindelijk de basis zal vormen voor ME/CVS. Namelijk een systemische immuunstoornis (*SID systemic immune disorder*^[17]), waarbij mitochondriale dysfunctie en chronische voedingstekorten optreden.

Concreet betekent dit dat, indien de gestoorde stress-as de aanleiding is van de immuunsysteem chaos, men de stress-as dient te herstellen. Dit kan via ondersteuning van de manier van leven en door het zo goed mogelijk beperken van stressoren in de familiale-, sociale en professionele omgeving. Relaxatietechnieken kunnen eveneens deel van de oplossing zijn.

Bij vaststelling van chronische darmproblemen dienen eerst deze verholpen te worden via herstel van de darmflora en via mucosa-ondersteunende stoffen. Het darmslijmvlies heeft een dubbele rol: enerzijds voedingsstoffen opnemen/afvalstoffen uitscheiden en anderzijds een barrière opwerpen tegen stoffen die ongewenst zijn. Precies daarom is de integriteit van het darmslijmvlies van groot belang. Als het darmslijmvlies één van zijn taken niet meer kan uitoefenen, treden talrijke problemen op. Daarom moeten bij darmverstoringen allereerst preparaten gebruikt worden die de functies van de darm herstellen:

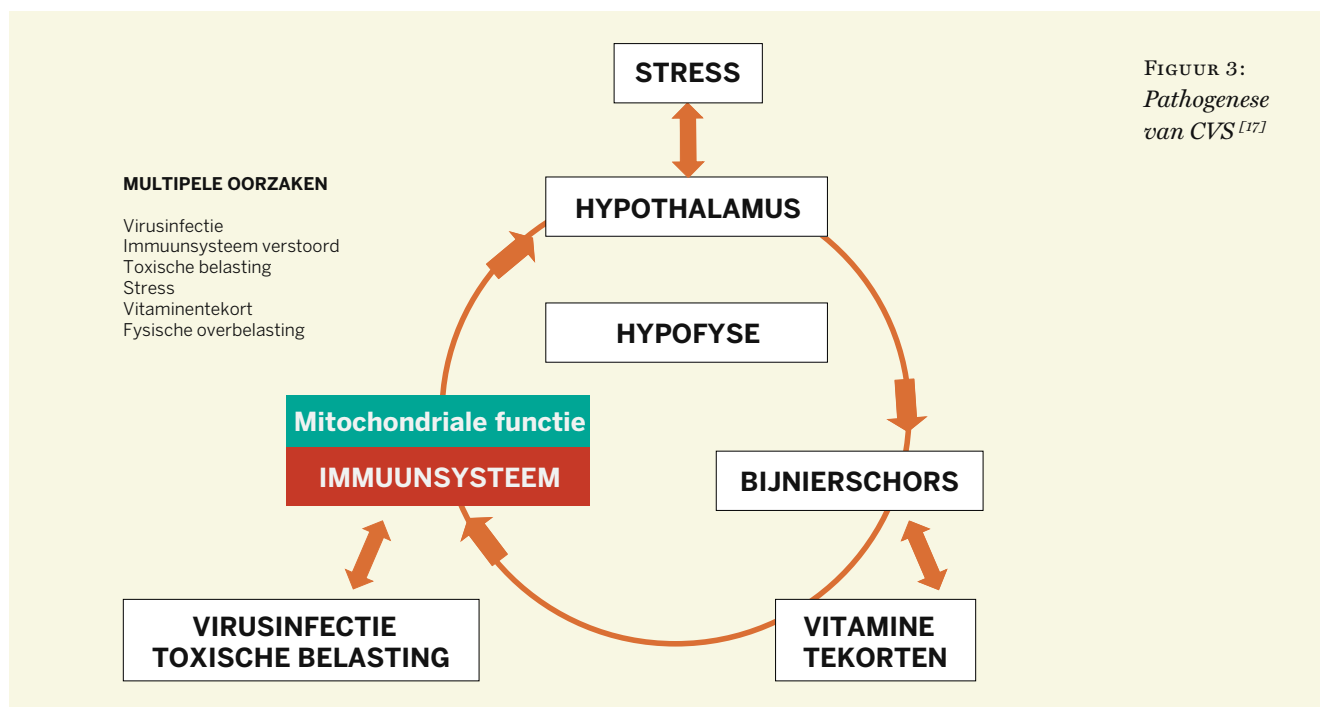
- stoffen die de ongewenste stoffen elimineren (*liponzuur, glutathion, spirulina*);
- stoffen die de vertering verbeteren (*amylase, protease, lipase*);
- stoffen die de darmslijmvliescellen in hun functie ondersteunen of herstellen.

De cellen van een gezonde darm produceren slijm en bicarbonaat, die ervoor moeten zorgen dat de beschadiging door toxines beperkt blijft. Glutamine is een belangrijke energiebron voor de enterocyten. Gamma-oryzanol, een stof afkomstig uit rijstzemelen, heeft een positieve invloed op het darmslijmvlies. *Hydrastis canadensis* (*Canadese geelwortel*) stimuleert de immuniteit en heeft samen met *Curcuma longa* een stimulerend en herstellend effect op het darmslijmvlies.

Bij de behandeling van een verstoord darmslijmvlies moeten eerder lage doseringen gebruikt worden. Doseringen mogen, indien nodig, slechts zeer geleidelijk opgevoerd worden: een hoge dosis kan een gevoelige darm overprikkelen en zeker bij translocatie een bijkomende onbedoelde immuunrespons tot gevolg geven.

Een goede darmbarrière functie is de eerste stap naar het voorkomen van verdere toxische overload. Om de bestaande toxische overload te kunnen verminderen, zijn echter ook voldoende van de specifieke neutraliserende stoffen noodzakelijk. Dit betreft vooral de belangrijke conjugatiestoffen van Fase 2 van het detoxificatieproces. Deze conjugatiestoffen zijn antioxidanten die de reactieve metaboliëten (*vrije radicalen*) neutraliseren door eraan te binden. Elke toxine heeft zijn eigen specifieke pathway om uit het lichaam gedetoxificeerd te geraken en gebruikt daarvoor zijn eigen specifieke conjugatiestoffen. De belangrijkste conjugatiestoffen zijn evenwel glutathion, zwavel (*MSM of Methylsulfonylmethaan*) en methyl-donoren (*Vitamine B-complex en methionine*).

Natuurlijke stoffen worden in het lichaam nooit voor één enkele opdracht ingezet, maar dienen voor de instandhouding van talrijke lichaamsprocessen. Zo zijn de B-vitamines niet alleen cruciaal als onderdeel van talrijke detoxificatieprocessen, maar spelen ze ook een belangrijke rol in de aanmaak van het energiemolecuul ATP. Ze zijn dus van essentieel belang voor de ME/CVS-patiënt, bij wie het gebrek aan energie een belemmerende factor is in zijn dagelijks functioneren. Tevens zijn deze B-vitamines zowel



nodig voor de aanmaak van serotonine en melatonine als voor de aanmaak van adrenaline. Bij minder aanvoer van vitamine B dan dat er wordt verbruikt, gaat de voorrang steeds naar aanmaak van adrenaline. De adrenalineaanmaak is namelijk cruciaal bij het fight-en-run systeem, dat bij stress steeds geactiveerd is. Vandaar dat de bij stress vaak voorkomende slaapproblemen en depressie dikwijls een gevolg zijn van een gestoorde amine-productie door vitamine B-tekort.

Ook immuunmodulerende stoffen zoals zinkpreparaten, L-arginine en bètaglucanen zijn een essentieel onderdeel van de behandeling. Zink is een belangrijk antioxidant en onmisbaar voor een gezond werkend immuunsysteem: het verbetert de weerstand tegen infecties en voorkomt allergieën en auto-immuunziekten. Zink speelt ook een cruciale rol bij de integriteit van het darmslijmvlies, doordat het een onmisbare stof is voor de optimale werking van de tight junctions in het (darm)epitheel.

Tegelijkertijd dringt zich bij heel wat ME/CVS-patiënten ook een symptomatische behandeling op. Deze spits zich vooral toe op het herstel van de mitochondriale functie (*aanpak van het tekort aan energie*), waarvoor carnitine, Q10 en vitamine B-preparaten van vitaal ondersteunend belang zijn.

Ook adaptogenen kunnen een essentieel onderdeel zijn van de behandeling. Het zijn stoffen die de veerkracht en stressbestendigheid versterken of als tonicum werken. Maca en Ashwaganda zijn de beste keuze omdat ze niet activerend werken. Dit in tegenstelling tot activerende stoffen zoals ginseng, die hartkloppingen kunnen veroorzaken. Adaptogenen oefenen eveneens indirect een positief effect uit op het immuunsysteem, onder meer door

vermindering van de hoge cortisolgehalten die veroorzaakt worden door stress. Ze moduleren de stress-as door ondersteunend in te werken op zowel de hypothalamus als op de bijnier. Slechts door deze fundamentele en systemische aanpak kan men een chronisch gestoord immuunsysteem terug op de rails zetten.

Mogelijke belangenverstrengeling: Gabriel Devriendt verzorgt de productontwikkeling voor NutriPhyt en geeft lezingen en verzorgt onafhankelijk onderzoek via zijn R&D firma, Pures.

BRONVERMELDING

- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. *Myalgic encephalitis: International Consensus Criteria*. J Intern Med 2011; 270: 327-338.
- Maes M, Leunis JC. *Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effect of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria*. Neuro Endocrinol Lett 2008; 29: 902-910.
- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. *Stress, depression, the immune system, and cancer*. Lancet Oncol [Internet]. 2004 Oct;5(10):617-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465465>
- Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, et al. *Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome*. JCI insight . 2016 Dec 22 1(21):e89376. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/89376>
- Comhaire F, Devriendt G. *Chronic Fatigue Syndrome (CFS) or 'Systemic Immune Disorder' (SID)?* Intern Med 2016;6:5. Deze wetenschappelijke publicatie over ME/CVS is 'open access' raadpleegbaar via: <https://www.omicsgroup.org/journals/chronic-fatigue-syndrome-cfs-or-systemic-immune-disorder-sid-2165-8048-1000225.php?aid=82717&view=mobile>.

De volledige bronvermelding van dit artikel vindt u op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel.