Waarom het chronisch vermoeidheidsyndroom (CVS/ ME) niet “tussen de oren” zit

De biologische oorzaken van CVS /ME volgens de laatste stand van de wetenschap



Prof. Dr. Michael Maes: #1 expert CVS/ME wereldwijd!

newmedix

TRANSFORMING YOUR HEALTH

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

INHOUDSOPGAVE

Over de auteur 3

Introductie 6

Hoofdstuk 1: Wat zijn de oorzaken van ME/CVS 14

Hoofdstuk 2: Verhoogde oxidatieve stress en een tekort aan antioxidanten 15

Hoofdstuk 3: Inflammatie of ontstekingen 21

Hoofdstuk 4: Lekkende darm 29

Hoofdstuk 5: Trycats 36

Hoofdstuk 6: Verlaagd Omega 3 42

Hoofdstuk 7: Intracellulaire signalering (NF-kappa-B) 45

Hoofdstuk 8: Auto-immuun reacties 48

Hoofdstuk 9: Mitochondriaal disfunctioneren 55

Hoofdstuk 10: Hersenstoornissen 56

Hoofdstuk 11: Samenvatting 57

Hoofdstuk 12: Patiënt Casus 59

Wetenschappelijke Referentielijst: 62

Copyright & Disclaimer 66

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

OVER DE AUTEUR



Prof. Dr. Maes doet al meer dan 30 jaar onderzoek naar het chronisch vermoeidheidssyndroom. Op dit moment staat hij wereldwijd op de eerste plaats als wetenschappelijk expert op het gebied van CVS/ME en stress gerelateerde aandoeningen. Bekijk hier zijn ranking op onafhankelijk beoordelaar expertscape

Hij gaf al meer dan 300 lezingen op verschillende internationale symposia en publiceerde meer dan 600 wetenschappelijke artikelen in (peer-reviewed) internationale tijdschriften. Hij werkt samen met verschillende universiteiten over de hele wereld, waaronder universiteiten in Thailand, Brazilië en Australië.



Ook schreef hij al meerdere boeken zoals: “Nooit meer moe” en “van Freud tot omega 3”

Je kan hier de lijst met publicaties en meest recente onderzoeksprojecten van Prof. Dr. Michael Maes terugvinden.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

EXPERTISE

Dokter Maes evalueert deze aandoeningen CVS, ME en depressie vanuit verschillende hoeken. Hij is geïnteresseerd in hoe deze stoornissen ontstaan. Professor Maes heeft als arts en wetenschapper ervaring met allerlei soorten onderzoek en experimenten. Dit gaat van patiëntonderzoek en medicijnproeven tot experimenten met moleculen.

Hij ontdekte bijvoorbeeld dat een klinische depressie en ME/CVS worden beïnvloed door het hele lichaam. Tot de kenmerken van deze ziekte rekenen we:

- Hogere niveaus van ontstekingsbevorderende cytokinen in het lichaam. Cytokinen zijn bepaalde eiwitten en spelen een belangrijke rol in de werking van het immuunsysteem en dus bij het ontstaan of afremmen van ontstekingen. Een hoog niveau van ontstekingsbevorderende cytokinen betekent dat er veel ontstekingen zijn in het lichaam;
- Celgemedieerde immuniteit (CMI) activering heeft een invloed op de bescherming van het lichaam tegen virale infecties. Bij mensen die aan een depressie lijden is CMI de hele tijd actief;
- Een verlaagd omega-3 PUFA-niveau. Vette vis is een belangrijke leverancier van deze stof. Een te laag niveau omega-3 PUFA heeft een invloed op het ontstaan van een depressie;
- Een lager niveau van plasma tryptofaan. Dit aminozuur bepaalt het serotoninegehalte in de hersenen. Wanneer onder andere het serotonineniveau uit balans is, draagt dit bij aan depressieklachten.

Professor Maes heeft ook vastgesteld dat ME/CVS en depressie duidelijk verband houden met:

- Nitrosatieve stress;
- Lekkende darm (verhoogde doorlatendheid van stoffen door de darm);
- Auto-immuniteit als gevolg van verhoogde oxidatieve stress (stofwisselingstoestand waarbij cellen beschadigd raken);
- Auto-immuniteit als gevolg van nitrosatieve stress en lekkende darm.

Dokter Maes ontwikkelt op basis van zijn nieuwe theorieën ook aangepaste methoden voor de behandeling van depressie en ME/CVS.

Bij deze nieuwe behandelingen gaan patiënten bijvoorbeeld specifieke antioxidanten gebruiken om hun chronische ziekte te behandelen. Mensen met een depressie gebruiken de antioxidanten curcumine, N-acetyl-cysteïne en NAC, patiënten met ME/CVS krijgen een mitochondriale cocktail (mitochondriën zijn de ‘energiecentrales’ van cellen). Patiënten met een lekkende darm hebben voordeel bij de inname van glutamine, zink en NAC.

Enkele internationale tijdschriften hebben deze nieuwe behandelingen al opgepikt en gepubliceerd.

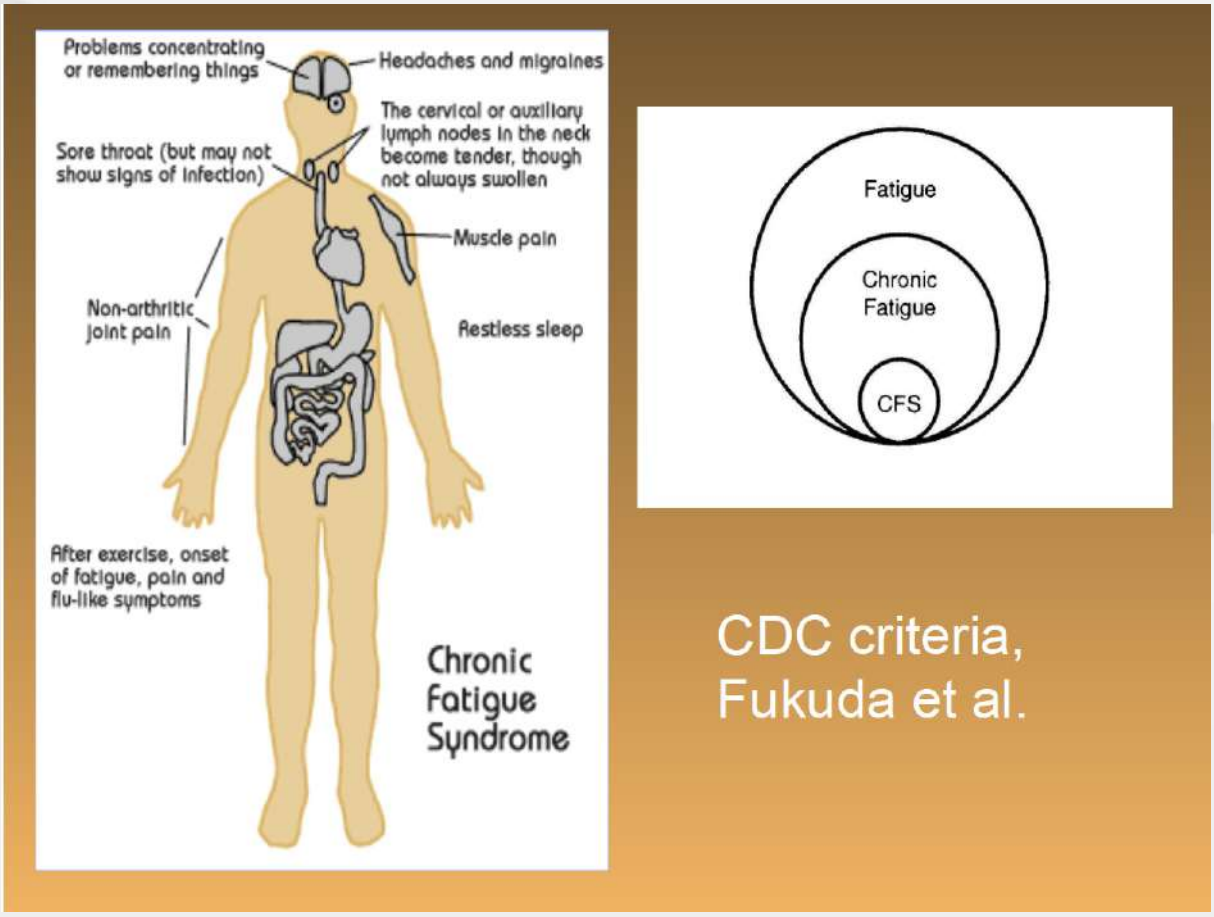
newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

INTRODUCTIE

Dit boek gaat over het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS/CFS: Chronic Fatigue Syndrome) en Myalgic Encephalomyelitis (ME). CVS is een systeemziekte waarbij patiënten perifere en centrale symptomen ervaren. De perifere symptomen zijn spierpijn, pijn, reumatische pijnen, maar ook gastrintestinale symptomen waaronder Irritable Bowel Syndrome (IBS).

Verder behoren ook slaapstoornissen en mentale stoornissen zoals concentratiestoornissen, geheugenstoornissen en brainfog tot de symptomen.

Het syndroom kent een bepaalde gradatie en kan gaan van een lichte vorm van vermoeidheid, chronische vermoeidheid naar een meer ernstig beeld, waarbij we chronisch vermoeidheidssyndroom en ME, aan de andere kant van het spectrum vinden.



Afb. 1: Het Chronisch VermoeidheidsSyndroom

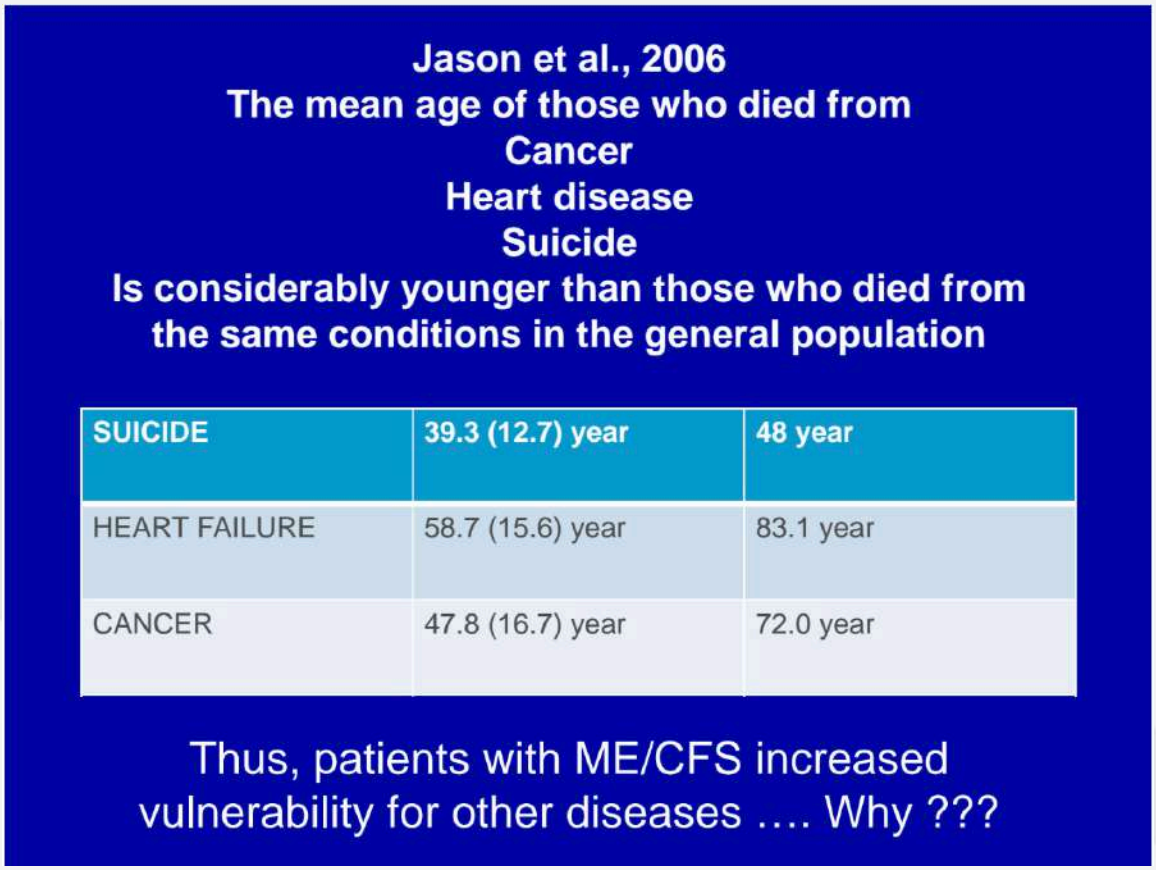
De Amerikaanse FDA kwalificeert CVS als een zeer ernstige ziekte even ernstig als kanker en hartaandoeningen (zie afb. 2).



Afb. 2: De Amerikaanse FDA kwalificeert CVS als een zeer ernstige ziekte even ernstig als kanker en hartaandoeningen

CVS is een chronische aandoening die niet te licht moet worden opgevat aangezien zij ernstige gevolgen kan hebben. In bepaalde studies wordt er zelfs een link gelegd met een verhoogd risico op bepaalde vormen van kanker. Er werd bijvoorbeeld een sterk verhoogde incidentie voor Non-Hodgkin Lymphoma gevonden.

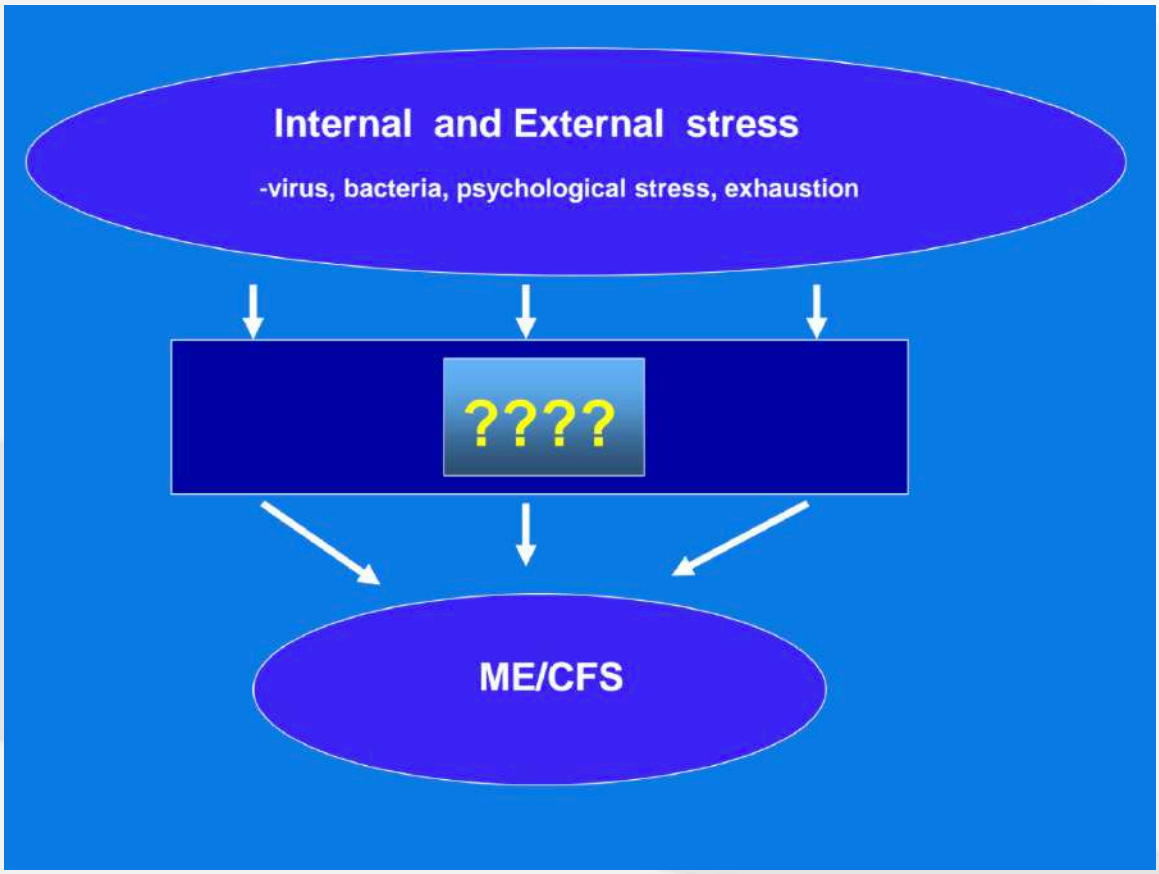
Jason[1] gepubliceerde in 2006 een zeer belangrijke studie waarin hij vaststelde dat patiënten met CVS eerder kwamen te overlijden door zelfmoord, hartaandoeningen en kanker. In een normale populatie zonder CVS overlijden mensen gemiddeld op een leeftijd van 83 jaar aan hart- en vataandoeningen. Bij een normale bevolking met kanker overlijden de mensen op een gemiddelde leeftijd van 72 jaar. In een bevolking met patiënten met CVS ligt deze leeftijd respectievelijk op 58 en 47 jaar, dus 25 jaar jonger. Hij concludeert hieruit dat er duidelijke organische, biologische aandoeningen zijn die van invloed zijn op hartaandoeningen en kanker.



Afb. 3: Jason zegt dat er duidelijke organische, biologische aandoeningen zijn die van invloed zijn op hartaandoeningen en kanker

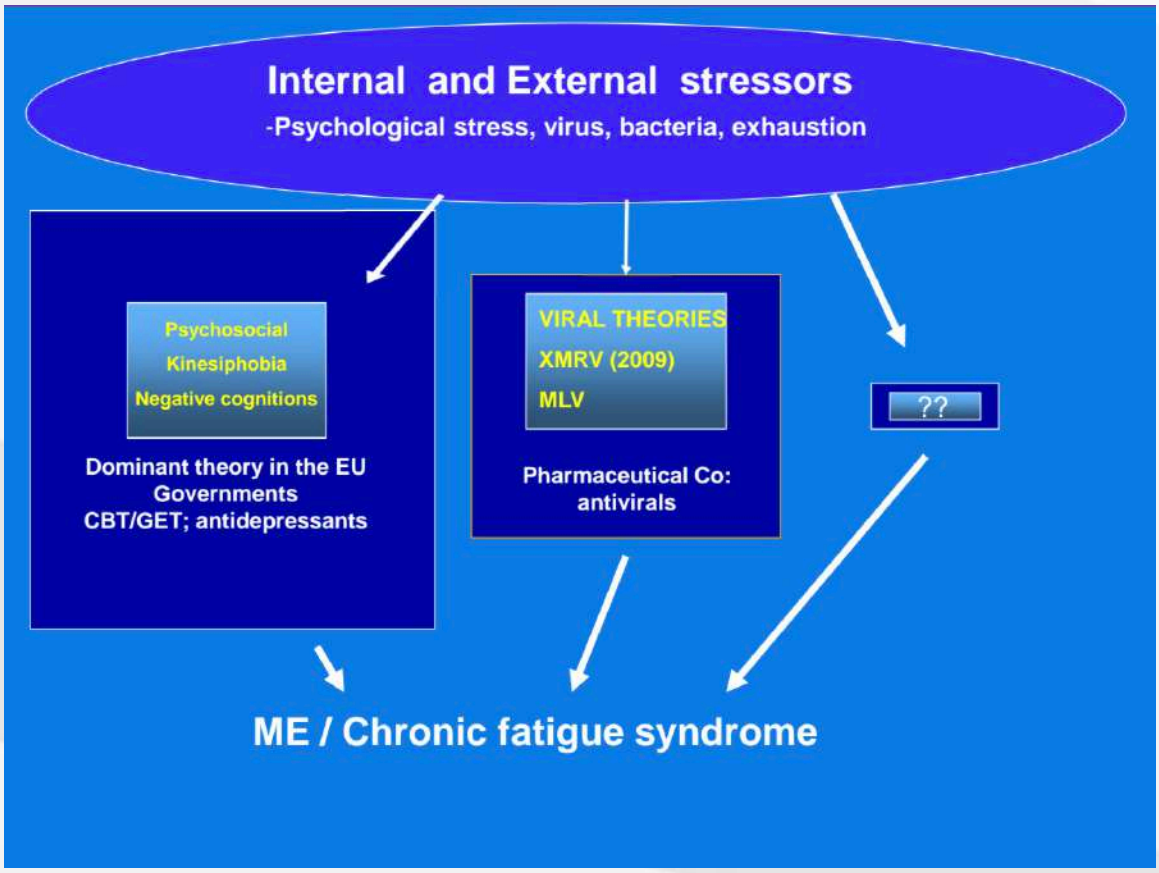
[1] .Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. Jason LA1, Corradi K, Gress S, Williams S, Torres-Harding S. Health Care Women Int. 2006 Aug;27(7):615-26.

We gaan het nu hebben over bepaalde triggerfactoren die chronische vermoeidheid kunnen doen ontstaan. Virussen, bacteriën, psychologische stress en uitputting kunnen leiden tot ME/CVS met daartussen de triggerfactoren. Deze vormen de pathofysiologie waar we reeds verschillende jaren onderzoek naar doen en ik zal u trachten een overzicht te geven van wat die pathofysiologie inhoudt.



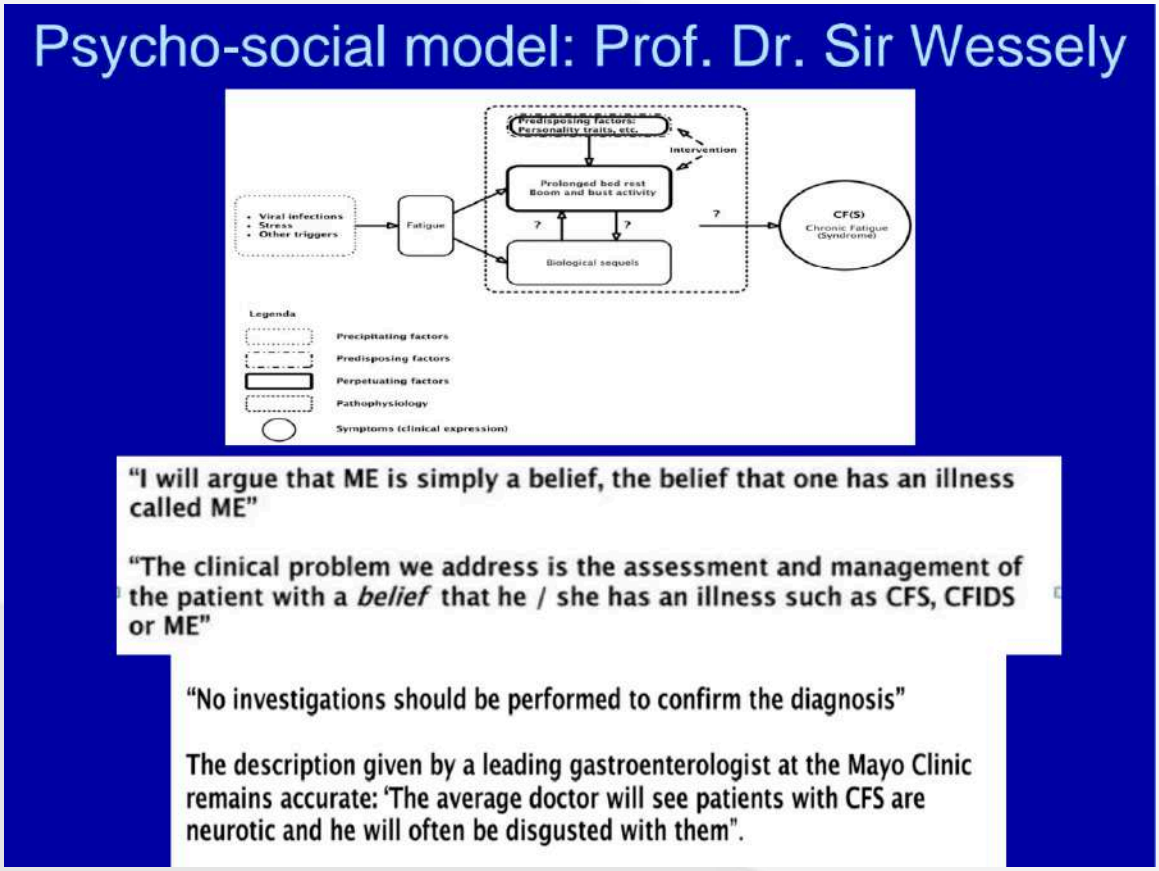
Afb. 4: Pathofysiologie van ME/CVS

In de loop der jaren zijn er verschillende theorieën geweest en tot mijn spijt wordt er in Nederland, in België en in de UK nog steeds beweerd dat CVS een psychosociale aandoening is, het zit tussen de oren, en is niet organisch of biologisch. In Australië en Amerika denkt men hier anders over. Zo bestond er jaren geleden ook de theorie dat CVS te maken had met het speciale XMRV-virus. Deze theorie is niet bevestigd.



Afb. 5: De theorie dat CVS te maken had met kinesiofobie en het speciale XMRV-virus heeft niet lang stand gehouden

Sir Wessely (UK) heeft een psychosociaal model ontwikkeld [2].

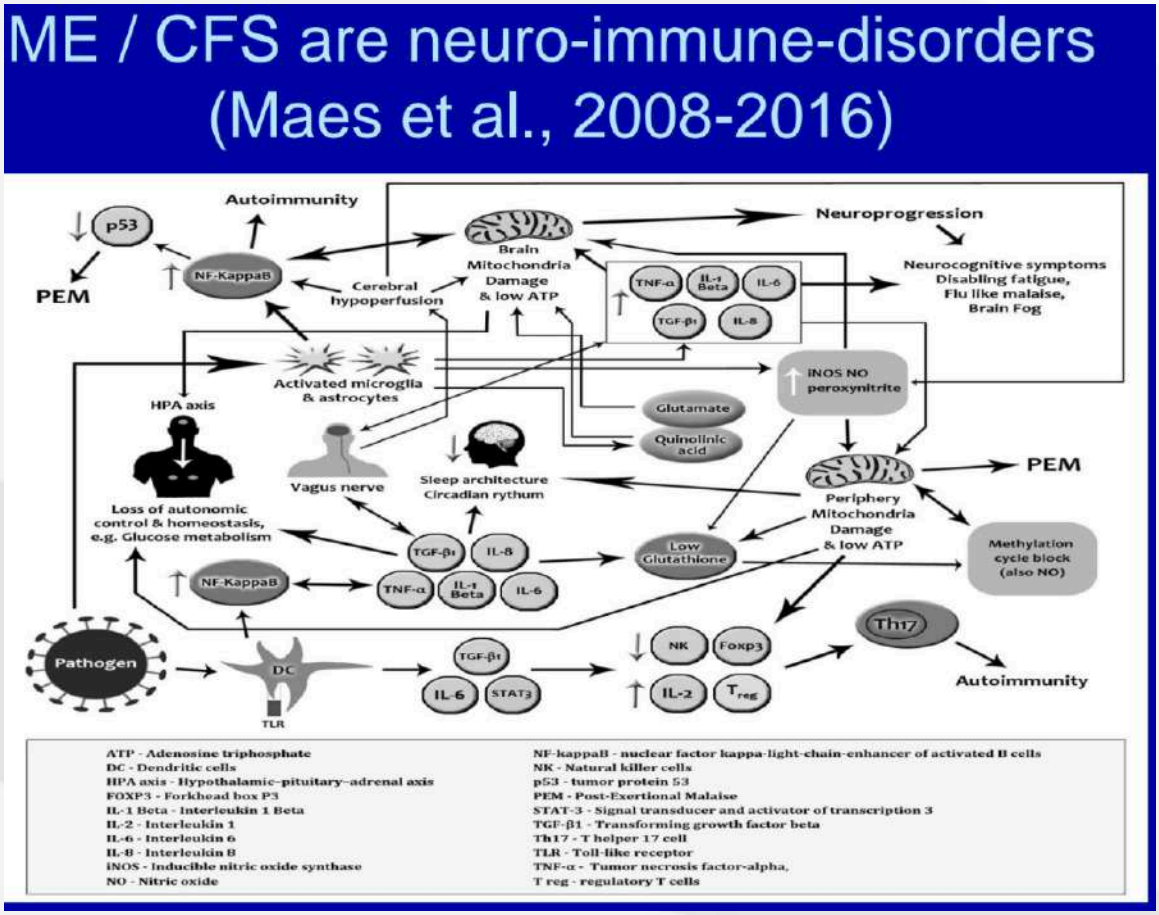


Afb. 6: Het psychosociaal model van Prof. Dr. Sir Wessely

Volgens bovenstaand schema dat hij ontwikkelde, heeft het ontstaan van CVS te maken met bedrust. We begrijpen niet goed wat hij hiermee wil zeggen, maar leiden af dat bedrust leidt tot de ontwikkeling van CVS. Verder stelt Sir Wessely ook “ME is a believe, it is not an illness”, waarmee hij eigenlijk wil zeggen dat mensen zich ziek denken. Hij voegt er ook nog aan toe dat onderzoeken niet nodig zijn want de diagnose kan zo gesteld worden aangezien CVS geen ziekte is. Tenslotte zegt Wessely dat de doorsnee dokter CVS-patiënten als neurotisch en onaangenaam zal beschouwen, een visie die dokters in Engeland, Nederland en België helaas in veel gevallen kan worden toegeschreven.

[2] Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. Maes M1, Twisk FN. BMC Med. 2010 Jun 15;8:35. doi: 10.1186/1741-7015-8-35.

Ondertussen hebben wij een andere theorie gelanceerd, namelijk dat ME/CVS een ziekte is van het neuro-immuunsysteem[3]. Bij deze neuro-immunologische ziekte speelt het immuunsysteem in op de neuronen, de zenuwcellen. Op Afbeelding 7 is te zien dat er heel veel pathways (biochemische paden) bij betrokken zijn:



Afb. 7: Er zijn heel veel pathways betrokken bij neuro-immunologische ziektes

U ziet in de afbeelding dat onder andere het immuunsysteem, de hersenen en de mitochondriën in deze zeer complexe ziekte betrokken zijn. In dit boek zal ik dit plaatje eenvoudig en systematisch uitleggen.

[3] The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. Morris G1, Berk M2,3,4,5, Galecki P6, Walder K7, Maes M8,9,10,11., Mol Neurobiol. 2016 Mar;53(2):1195-219. doi: 10.1007/s12035-015-9090-9. Epub 2015 Jan 20.

Thomson Reuters (Science Watch), mede verantwoordelijk voor de lancering van de Nobelprijs, heeft in 2009 ME/CVS ondergebracht in de categorie wetenschap bij *Molecular Biology & Genetics, Neuroscience & Behaviour*:

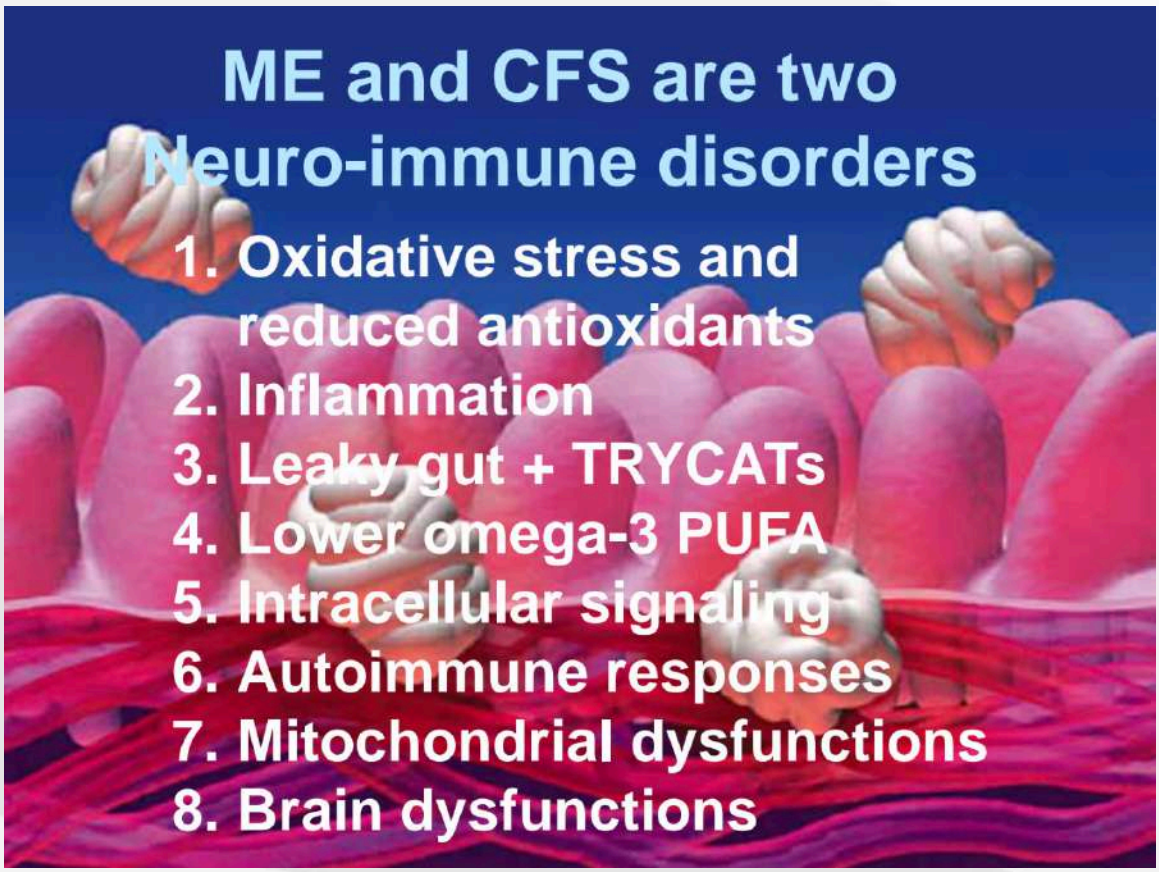


Afb. 8: CVS is door Science Watch ondergebracht in de categorie wetenschap bij *Molecular Biology & Genetics, Neuroscience & Behaviour*

Gebaseerd op onze bevindingen, beschouwen zij CVS dus werkelijk wetenschappelijk en als een ziekte. Zij kunnen akkoord gaan met mijn bevindingen dat chronische vermoeidheid gerelateerd is aan nitrosatieve/oxidatieve stress en verbonden is aan bijvoorbeeld een verlaagd co-enzym Q10. Sciencewatch stelt dus dat CVS beschouwd kan worden als een ziekte en als een zeer belangrijk nieuw wetenschappelijk onderzoeksgebied.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 1: WAT ZIJN DE OORZAKEN VAN ME/CVS

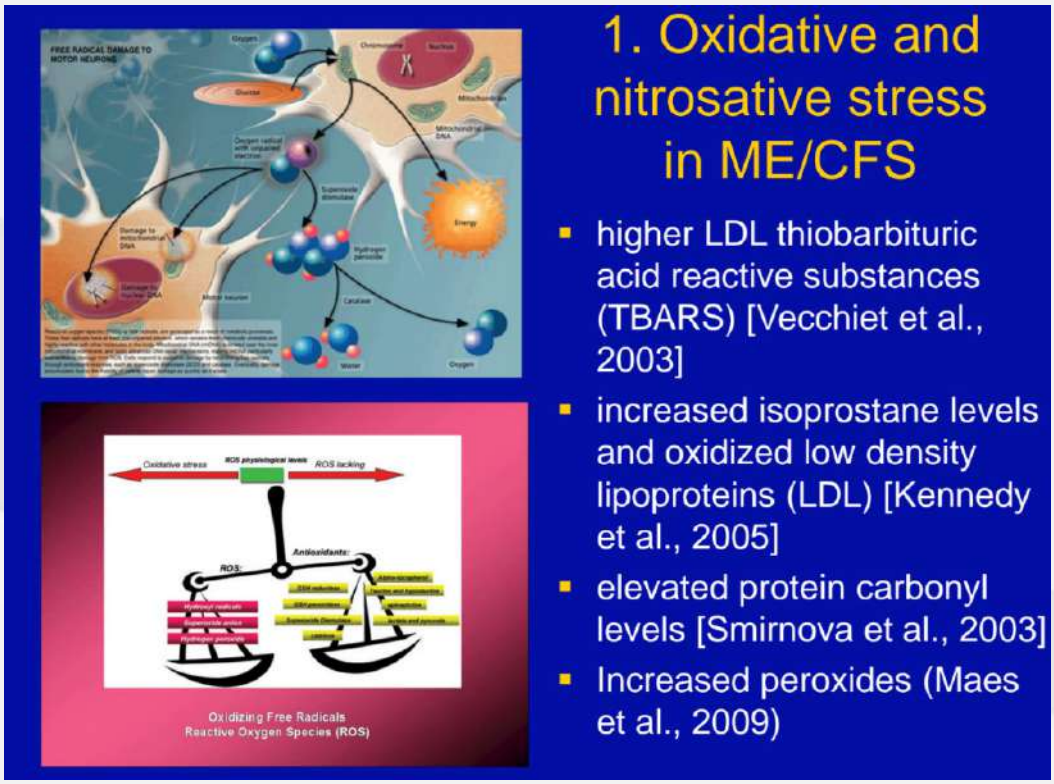


In dit boek ga ik eerst in op oxidatieve stress en de daling van antioxidanten. Ten tweede bespreek ik de ontstekingen of inflammatie die we zien bij het ziektebeeld. Dan ga ik verder met leakygut (of in het Nederlands lekkende darm) en zal ik ook iets nieuws bespreken: de trycats (tryptofaan catabolieten). Daarna behandel ik Omega 3 en intracellulaire problemen, signaling. Vervolgens ga ik verder met auto-immuniteit, hetgeen ook deel uitmaakt van ME/CVS. Tot slot bespreek ik mitochondriale functies en hersenfuncties. Dit geeft mooi weer wat ME/CVS is: verschillende aandoeningen in verschillende organen en waar verschillende pathways bij betrokken zijn.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 2: VERHOOGDE OXIDATIEVE STRESS EN EEN TEKORT AAN ANTIOXIDANTEN

Oxidatieve stress is een verhoging van zuurstofradicalen, waarbij de slechte zuurstof die wordt aangemaakt in de cellen in het lichaam circuleert en cellen, membranen, mitchondriën, zenuwcellen en genetisch materiaal kan beschadigen. We zien bij patiënten met ME/CVS dat de celmembranen, vetten en het genetische materiaal beschadigd is door oxidatieve stress. Oxidatieve stress kenmerkt ME /CVS[4,5,6] .



Afb. 9: Celmembranen, vetten en het genetische materiaal raken beschadigd door oxidatieve stress bij ME/CVS

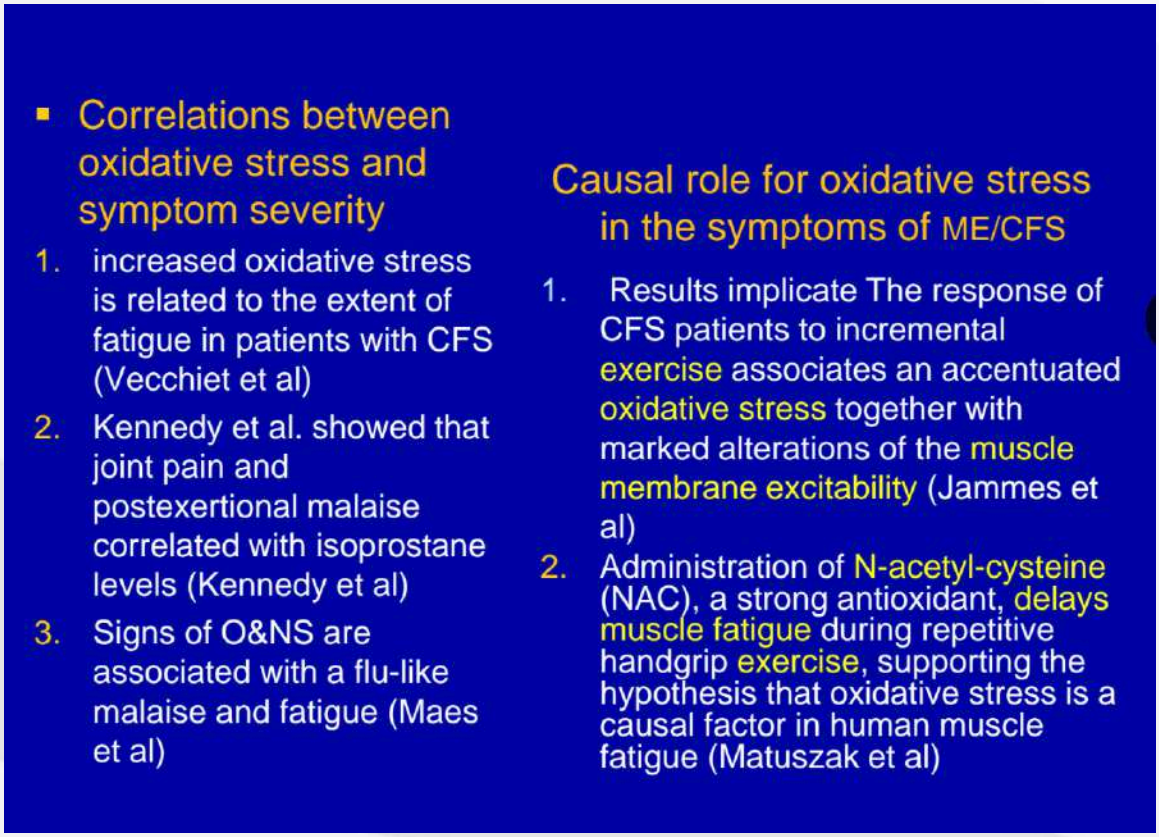
[4] Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. Vecchiet J1, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA., Neurosci Lett. 2003 Jan 2;335(3):151-4

[5] .Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS).Maes M1, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E., Med Sci Monit. 2011 Apr;17(4):SC11-5.

[6] .Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. Maes M1. Curr Opin Psychiatry. 2009 Jan;22(1):75-83.

We zien de gevolgen ervan in de cellen, de celmembranen, de vetten, maar ook in de genen die aangetast zijn door oxidatieve stress.

Naar oxidatieve stress bij ME/CVS zijn verschillende studies gedaan, waarvan naar mijn mening één van de belangrijkste deze van Kennedy is.

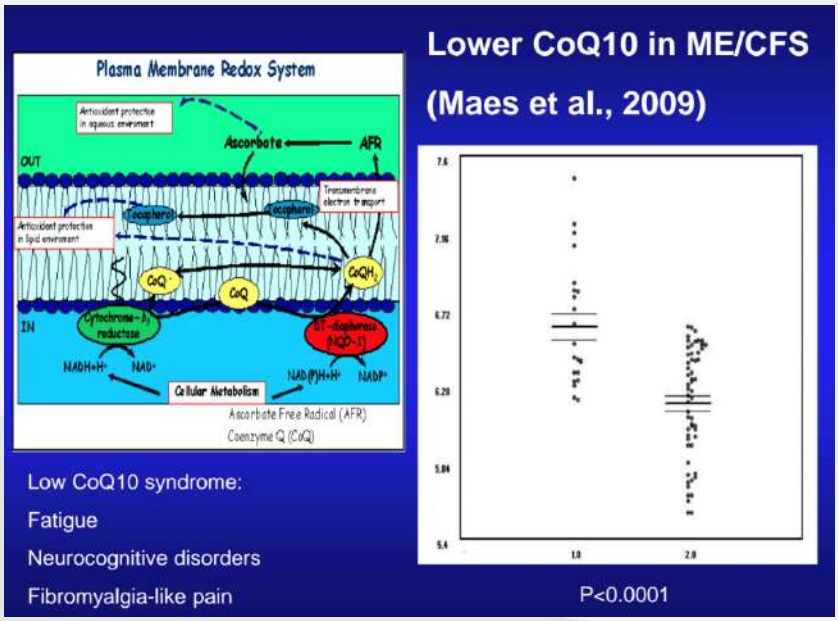


Afb. 10: De gevolgen van oxidatieve stress volgens Kennedy

Uit deze studie[7] is gebleken dat een verminderde spierkracht ook kan worden toegeschreven aan oxidatieve stress. De oxidatieve stress die ontstaat in het lichaam, vermindert de spierkracht en heeft een effect op de verschillende symptomen zoals het malaisegevoel, brainfog en concentratiestoornissen.

[7] Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. Kennedy G1, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ, Free Radic Biol Med. 2005 Sep 1;39(5):584-9.

Verder blijkt ook dat een daling van antioxidanten iets is wat we bij patiënten met CVS terug zien komen. Een van de belangrijke antioxidanten is co-enzym Q10. In afbeelding 11 zien we dat de bloedspiegels van co-enzym Q10 bij patiënten met CVS duidelijk verlaagd zijn ten opzichte van de gezonde controlegroep. De gemiddelde waarde van de patiënten met CVS ligt beneden de laagste waarde van de controlegroep. Er zijn dus veel patiënten met een zeer lage hoeveelheid co-enzym Q10 in het lichaam. Dit noemen we het Low CoQ10 syndrome[8,9].



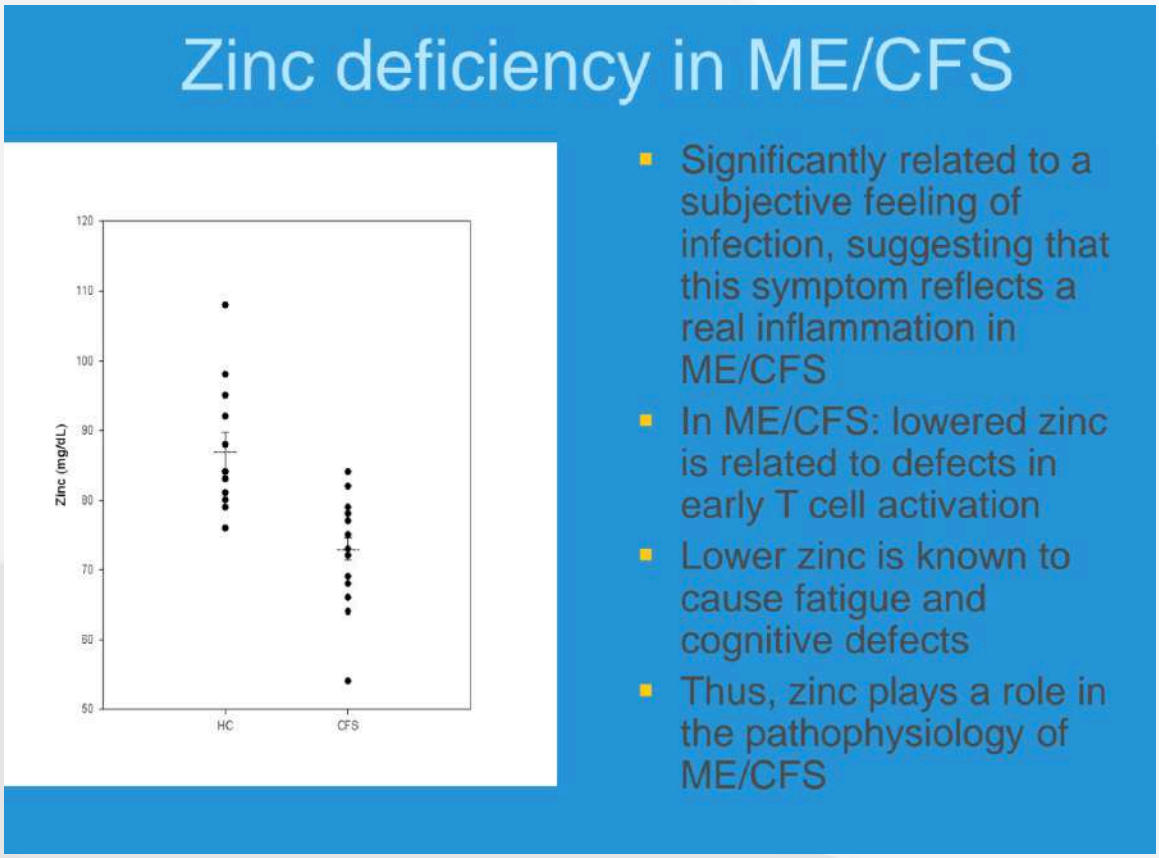
Afb. 11: Lower CoQ10 syndrome

Co-enzym Q10 is belangrijk omdat het in de membranen van onze cellen tussen het cholesterol komt te zitten, en zo de membranen beschermt tegen beschadigingen door oxidatieve stress. We kunnen stellen dat het de beschermer van onze membranen is. Bij een tekort aan co-enzym Q10 zijn die membranen veel gevoeliger voor beschadigingen.

[8] Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E., Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):470-6.

[9] Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome?Castro-Marrero J1, Cordero MD, Segundo MJ, Sáez-Francàs N, Calvo N, Román-Malo L, Aliste L, Fernández de Sevilla T, Alegre J., Antioxid Redox Signal. 2015 Mar 10;22(8):679-85. doi: 10.1089/ars.2014.6181. Epub 2014 Dec 18.

Zink is een andere belangrijke antioxidant waarvan de waardes bij patiënten met CVS sterk verlaagd zijn ten opzichte van de controlegroep (zie afbeelding 12)

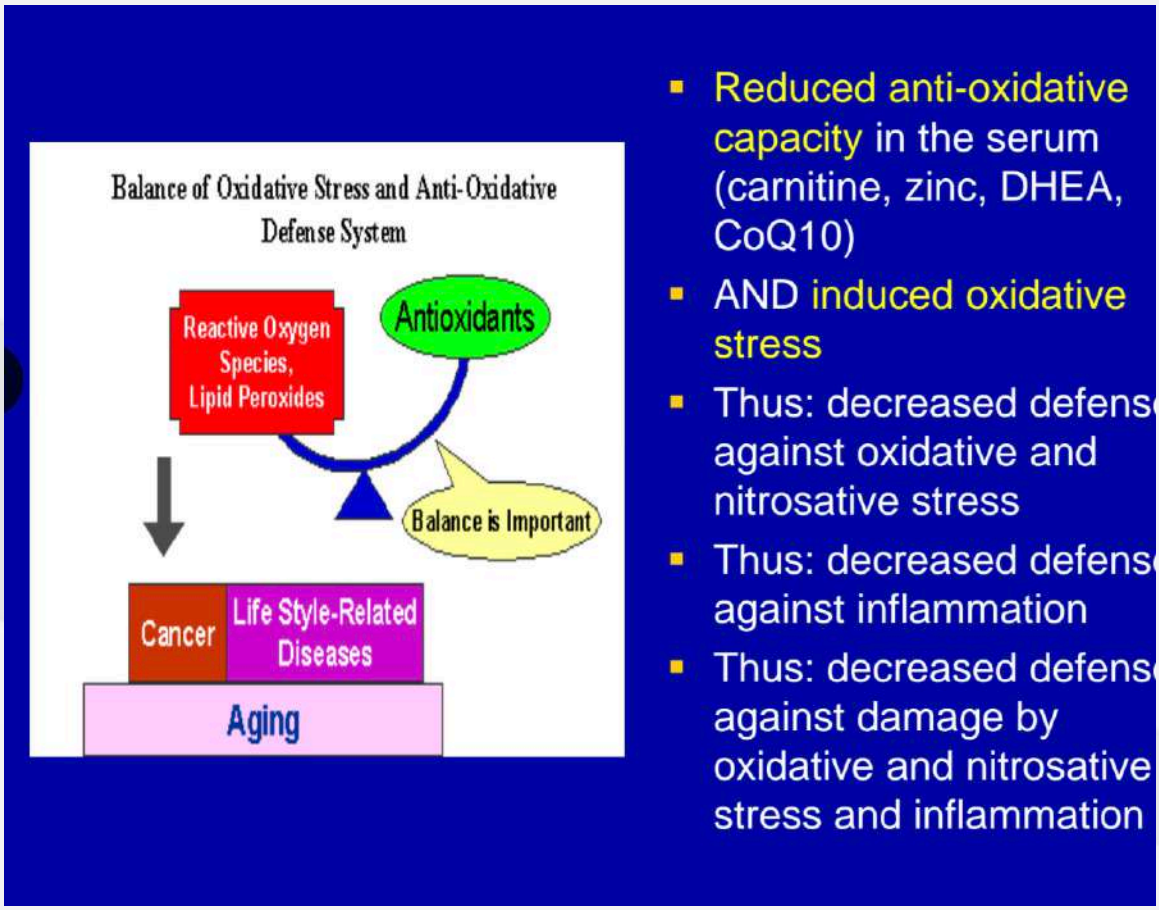


Afb. 12: CVS-patiënten hebben een lager zinkgehalte

Zink is belangrijk omdat het de werking van ons immuunsysteem versterkt. Ook is dit mineraal zeer belangrijk voor de hersenen. Het beschermt de hersenen en het geeft een verminderde toxiciteit in de hersenen. Wanneer de zinkspiegels verlaagd zijn zal ons immuunsysteem minder sterk zijn en kunnen er meer toxische reacties plaatsvinden in de hersenen. Dalingen van zink[10] en co-enzym Q10 kunnen CVS doen ontstaan maar ook neuro-cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornissen, inprentingstoornissen, concentratiestoornissen.

[10] Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. Maes M[1], Mihaylova I, De Ruyter M.

Wanneer de hoeveelheid antioxidanten is gedaald en de oxidatie is toegenomen, is er een onevenwichtigheid in het lichaam. Een goede balans is belangrijk, want een disbalans tussen oxidatie en antioxidanten geeft aanleiding tot verschillende ziektes. We denken dan aan ziektes als kanker en hart- en vaatziektes. Eigenlijk zijn alle chronische ziektes het gevolg van oxidatieve stress. Het is reeds bekend dat bij ziektes zoals Parkinson, Alzheimer, Multiple Sclerosis verhoogde oxidatie en een verlaagde hoeveelheid antioxidanten een belangrijke rol speelt. Hier kunnen we nu ook CVS aan toevoegen.

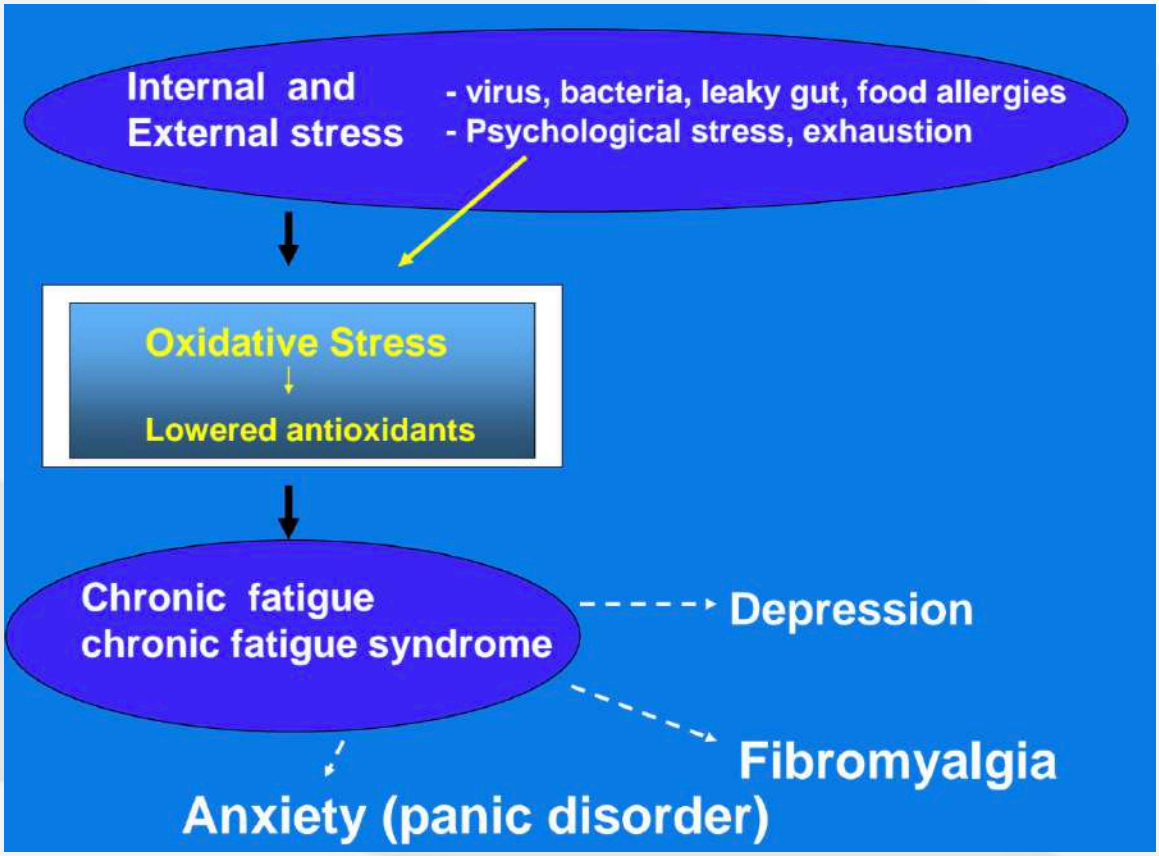


Afb. 13: Bij CVS bestaat er een onevenwicht tussen de oxidatie en de antioxidanten

Bij Newmedix kunnen we alle mogelijke afwijkingen in het bloed van patiënten meten. We kunnen antioxidanten, zink en co-enzyme Q10 meten, maar ook de oxidatieve stress[11] en de oxidatie van lipiden.

[11] Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(6):715-22.

Als conclusie van dit hoofdstuk kunnen we stellen dat virussen, bacteriën, psychologische stress en uitputting aanleiding kunnen geven tot oxidatieve stress en daling van antioxidanten en daardoor aanleiding kunnen geven tot CVS. Het vormt eigenlijk één deel, of één pathway, van het CVS.

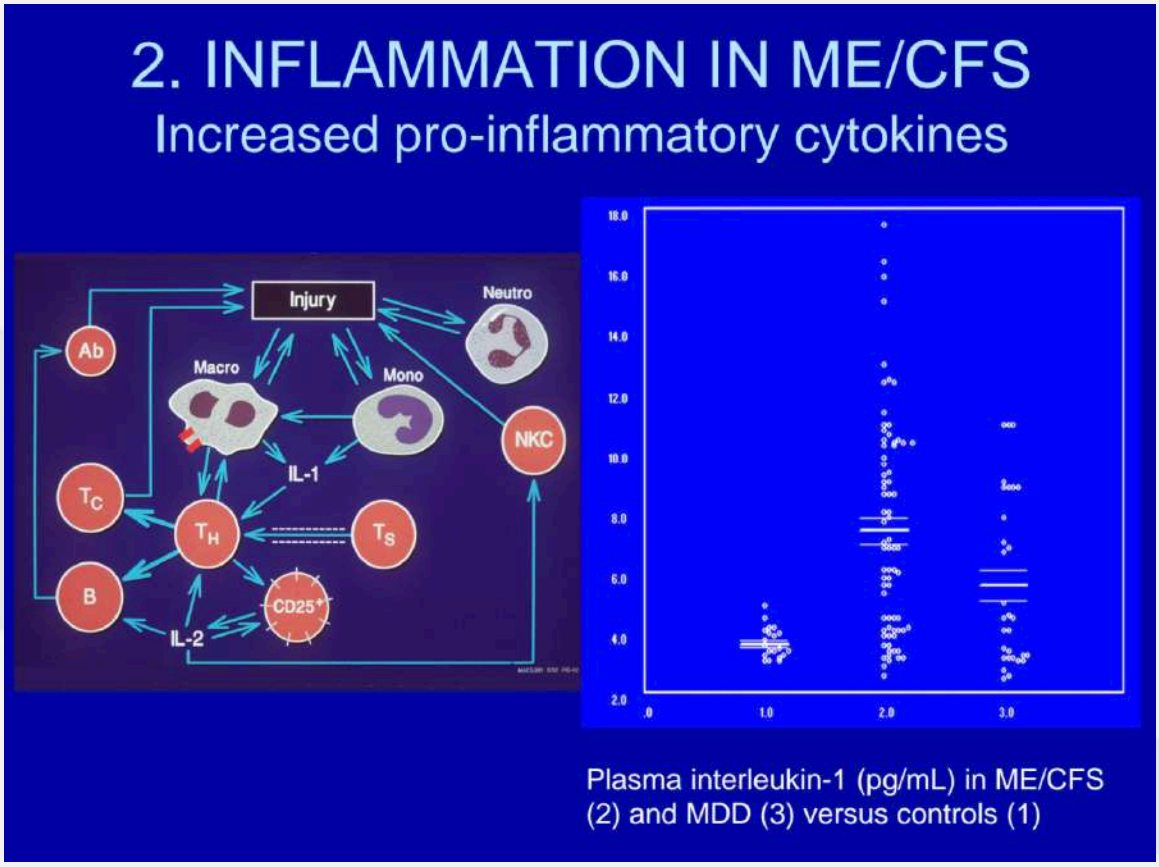


Afb. 14: Oxidatieve stress vormt eigenlijk één pathway van het CVS

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 3: INFLAMMATIE OF ONTSTEKINGEN

In afbeelding 15 wordt weergegeven wat er gebeurt wanneer een virus of een bacterie ons aanvalt. Er ontstaat een reactie in het immuunsysteem met een activatie van macrofagen, monocyten en T-lymfocyten, dus een volledige cascade, om ons te beschermen tegen de virussen en de bacteriën.



Afb. 15: Bij een ontsteking worden er in ons lichaam cytokines aangemaakt

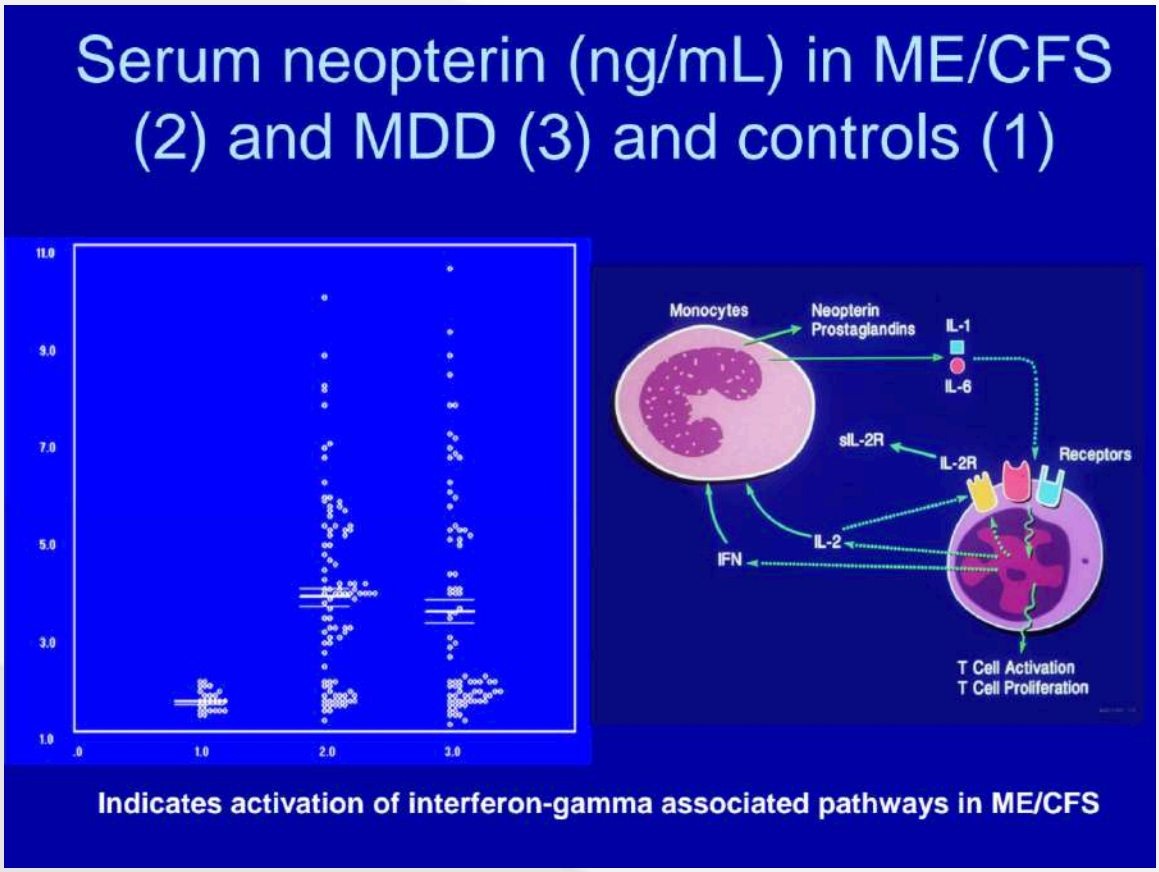
Tijdens dit proces worden bepaalde stoffen aangemaakt die dienen om de signalen tussen de cellen te bevorderen. Dit noemen we de cytokines. Een voorbeeld van zo’n cytokine is interleukine 1[12]. Deze veroorzaakt inflammatie (ontstekingen). Andere voorbeelden van ontstekingsbevorderende cytokines zijn interleukine 6 en TNF-alfa.

[12] Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. Maes M[1], Twisk FN, Johnson C.

Aan de rechterzijde van afbeelding 15 zien we de interleukine 1-waarden van de normale controlegroep, van patiënten met CVS en van patiënten met ernstige depressies. Hieruit blijkt duidelijk dat de interleukine 1 sterk gestegen is bij patiënten met CVS ten opzichte van de controlegroep en zelfs (significant) hoger is dan bij depressies. Momenteel bestaat de belangrijkste theorie met betrekking tot depressies eruit dat een depressie een inflammatoire ziekte is die gerelateerd is aan een verhoogd interleukine 1.

Neopterine[13] is een andere stof die gerelateerd kan worden aan een ontsteking. Neopterine ontstaat door macrofagen en monocyten die de t-lymfocyten activeren. Op hun beurt activeren de t-lymfocyten de monocyten en maken ze neopterine aan (zie afbeelding 16). Neopterine is eigenlijk een product van wat self mediated immunity wordt genoemd. Met andere woorden, het is een product van het immuunsysteem dat wordt beïnvloed door ontstekingen (viraal of bacterieel). In de afbeelding ziet u een zeer sterke toename in de waarde van neopterine in CVS en depressie ten opzichte van normale controles.

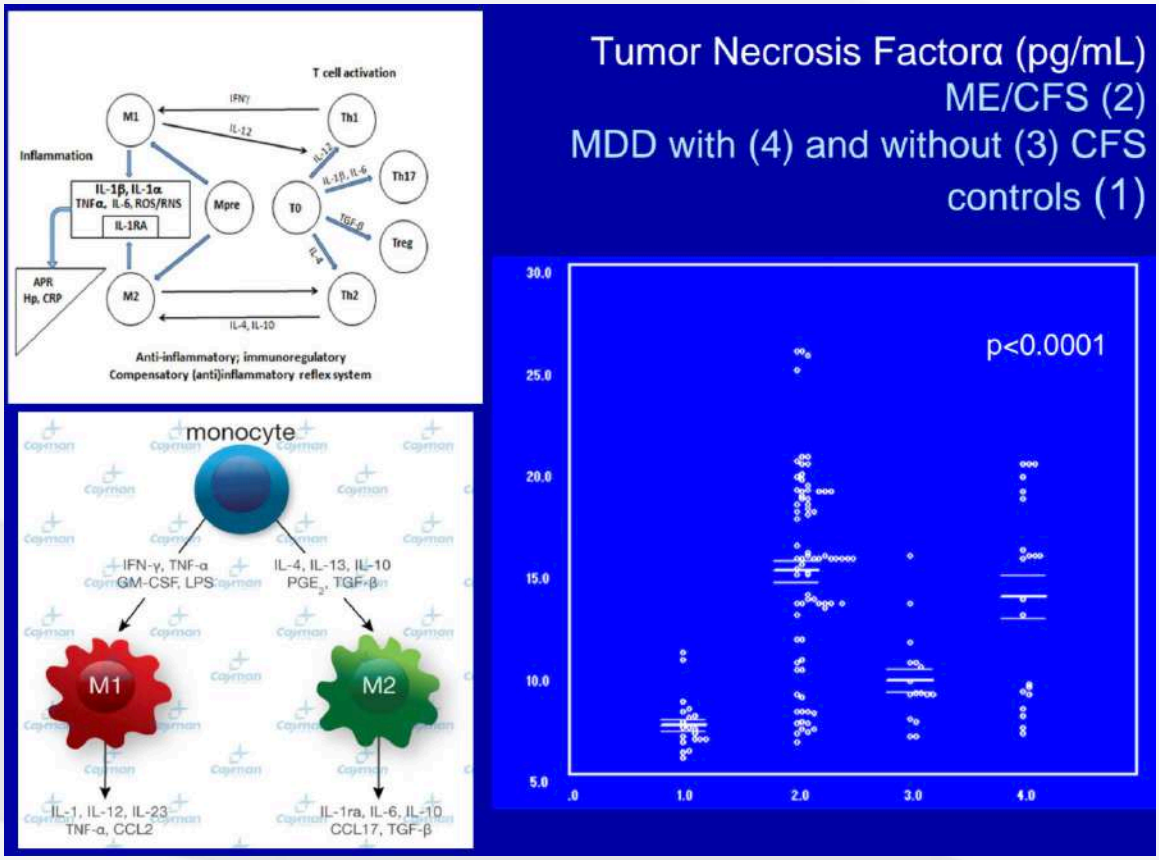
[13] Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor-α, PMN-elastase, lysozyme and neopterin. Maes M[1], Twisk FN, Kubera M, Ringel K.



Afb. 16: T-lymfocyten activeren monocyten en maken neopterine aan

We kunnen op basis hiervan zeggen dat er sprake is van immuun-activatie bij patiënten met CVS.

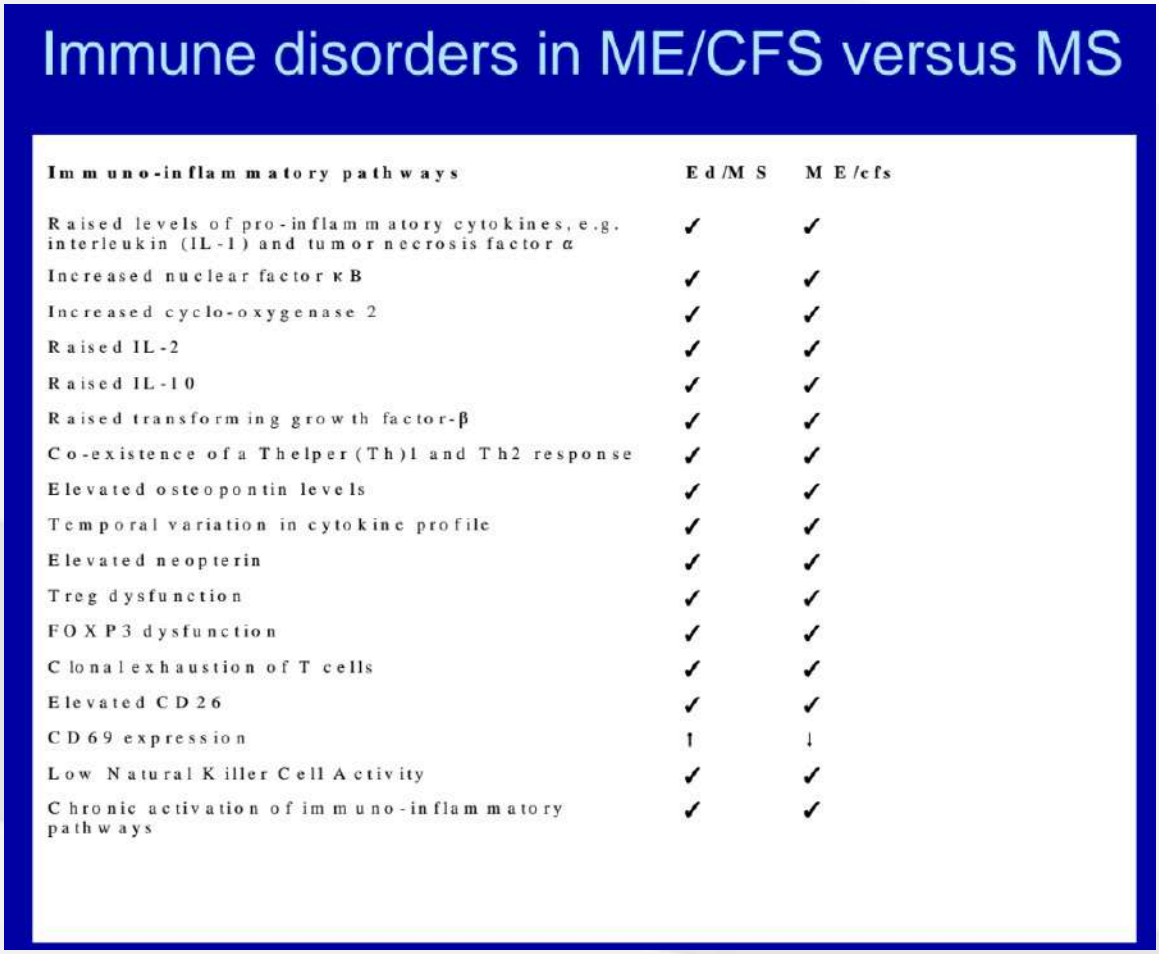
Afbeelding 17 geeft de tumor-necrosis-factor, een andere cytokine, weer. Ze geeft de waarden weer van de normale controlegroep en de zeer hoge waarden van de patiënten met CVS.



Afb. 17: Waarden van tumor-necrosis van de controlegroep en de zeer hoge waarden van de patiënten met CVS

Een TNF is een inflammatoire cytokine, het geeft dus ontstekingen. Dit bewijst dat er bij een groot deel van de patiënten met CVS sprake is van inflammatie (ontsteking).

Enkele jaren geleden werd in een van onze publicaties in BMC Medicine de ziekte Multiple Sclerose vergeleken met ME/CVS. Uit deze vergelijking is gebleken dat de ziektebeelden zeer overeenkomsten vertonen[14].

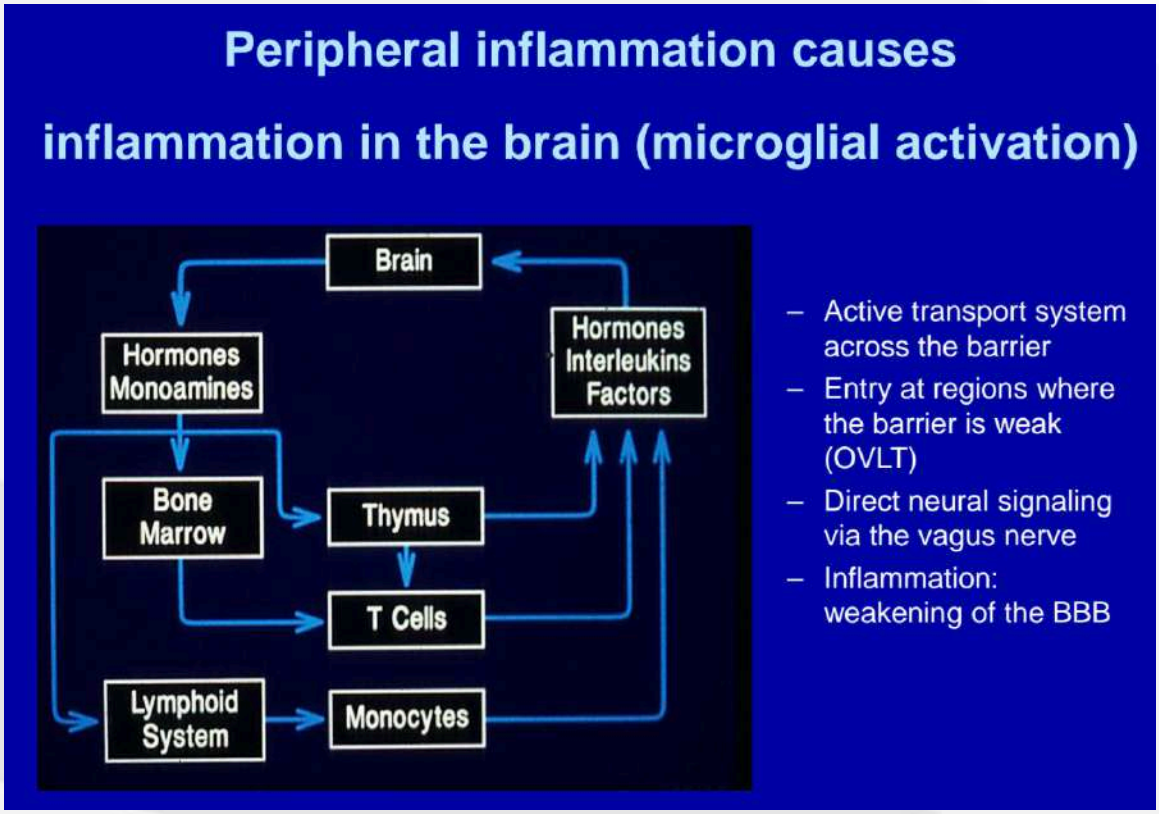


Afb. 18: De ziektebeelden van MS en ME zijn bijna dezelfde

In dit overzicht zien we verschillende immuun-cellen of immuun-activiteiten en dat zijn bijna helemaal hetzelfde. Op enkele kleine verschillen na, is het immuun-plaatje van MS eigenlijk hetzelfde als ME/CVS. Er is in beide gevallen sprake van activatie van het immuunsysteem, TH1-activatie en TH2-activatie. Er is een sterke gelijkenis tussen ME/CVS en MS als we dit vergelijken met stoffen die we kunnen meten in het perifere bloed.

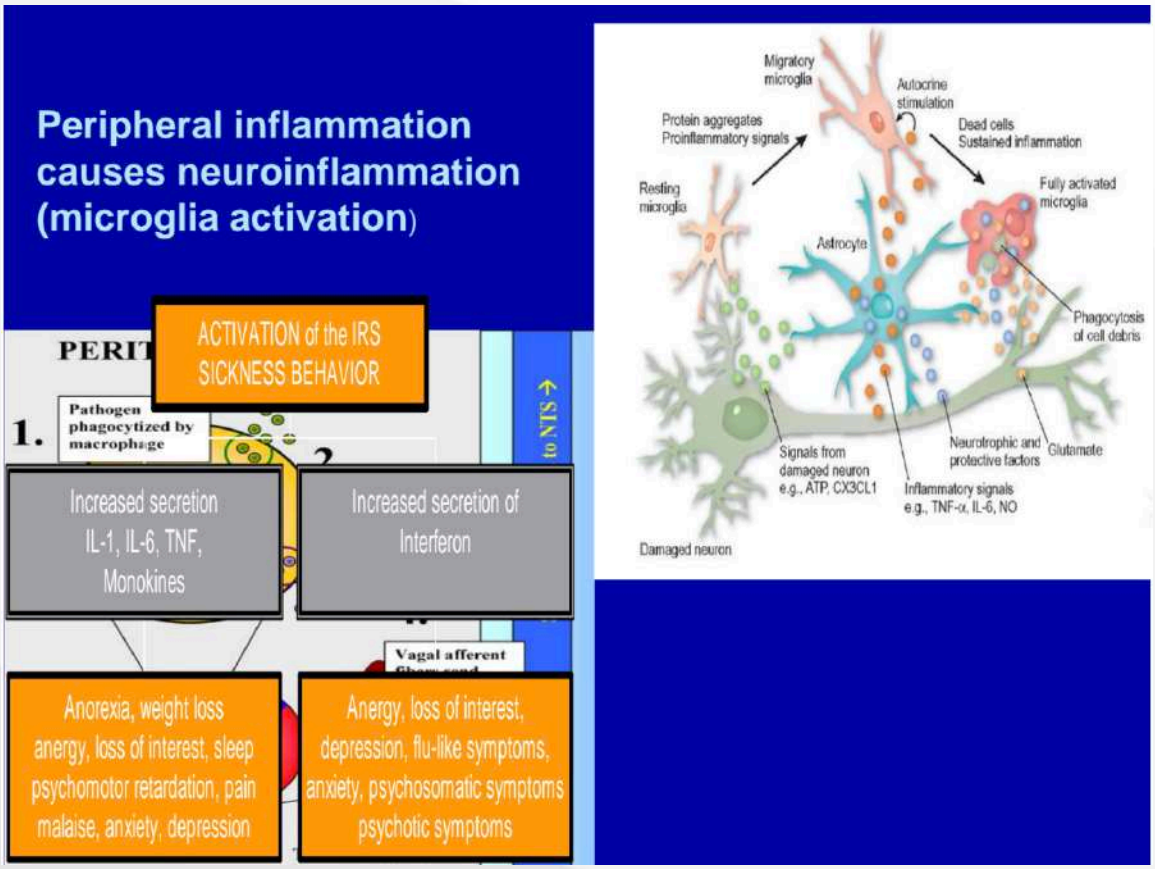
[14] Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics.Morris G1, Maes M. BMC Med. 2013 Sep 17;11:205. doi: 10.1186/1741-7015-11-205

In afbeelding 19 zien we het belang van de cytokines die we in het bloed kunnen meten. De cytokines of interleukines worden aangemaakt in het lichaam en kunnen via bepaalde pathways doordringen tot in de hersenen. Op die manier kunnen ze niet enkel de hormonen, maar ook de activiteiten in de hersenen veranderen.



Afb. 19: De cytokines of interleukines worden aangemaakt in het lichaam en kunnen via bepaalde pathways kunnen doordringen tot in de hersenen

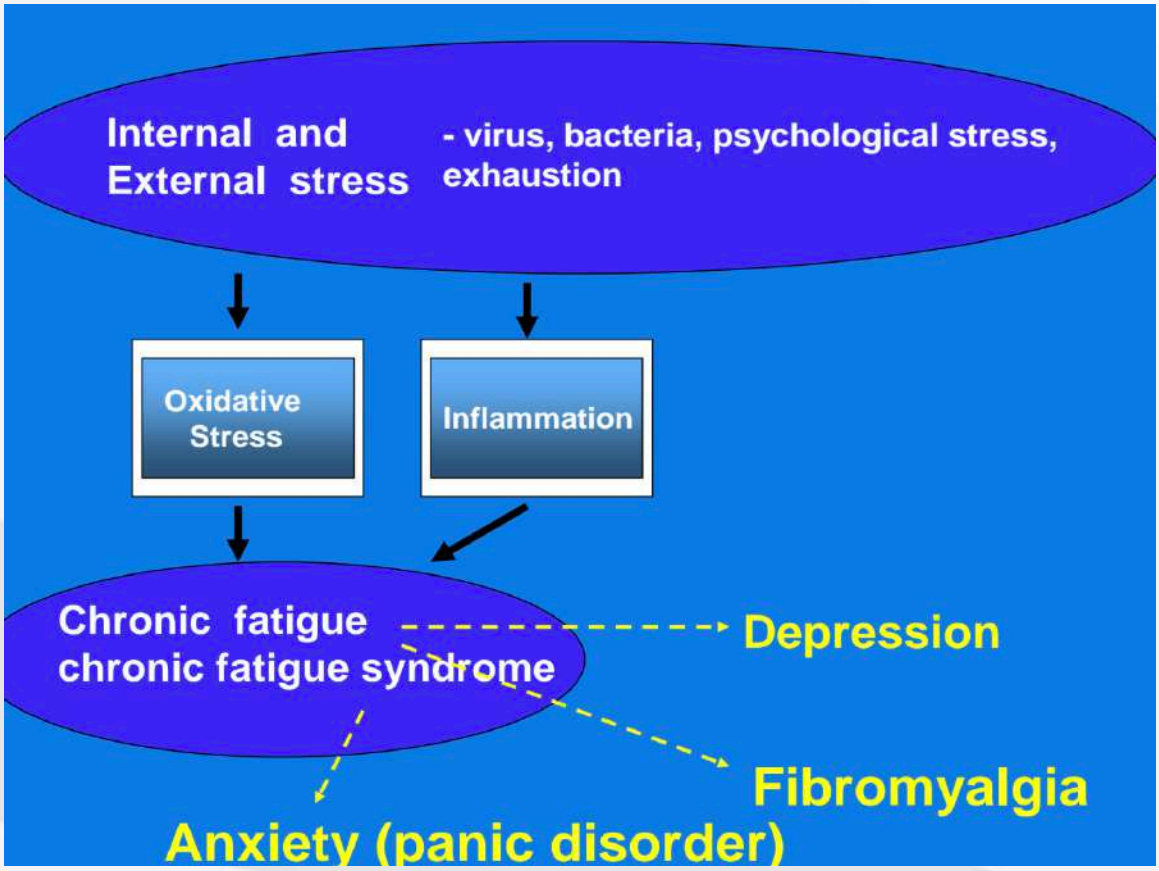
Wat gebeurt er precies wanneer de hersenactiviteit verandert? Stel dat er ergens in het lichaam een bacteriële ontsteking aanwezig is (bijvoorbeeld bij de darmen), dan wordt deze ontsteking opgepikt door onze zenuwen. Via de nervus vagus worden er signalen naar de hersenen gestuurd en er ontstaan veranderingen in bepaalde cellen in de hersenen, de microglia. De microglia worden geactiveerd. Dit wil zeggen dat ontstekingen in het lichaam gevolgd worden door ontstekingen in de hersenen.



Afb. 20: Ontstekingen in de hersenen leiden tot gedragsveranderingen

Het gevolg van ontstekingen in de hersenen is dat er veranderingen ontstaan in het gedrag welke zijn gemedieerd via de cytokines. De verhoogde afgifte van Il-1, TNF-alfa en interleukine 6 veroorzaken symptomen als gewichtsverlies, gebrek aan eetlust/anorexia, pijn, malaise, depressie en angst. De verhoogde afgifte van interferon heeft interesseverlies, angst, griepachtige en psycho(soma)tische symptomen tot gevolg.

We kennen nu al 2 belangrijke pathways: oxidatieve stress (daling in antioxidanten) en inflammatie, welke spierpijn kunnen doen ontstaan en welke sterk gerelateerd aan vermoeidheid[15][16][17].



Afb. 21: Oxidatieve stress en inflammatie zijn 2 belangrijke pathways die gelinkt kunnen worden aan vermoeidheid

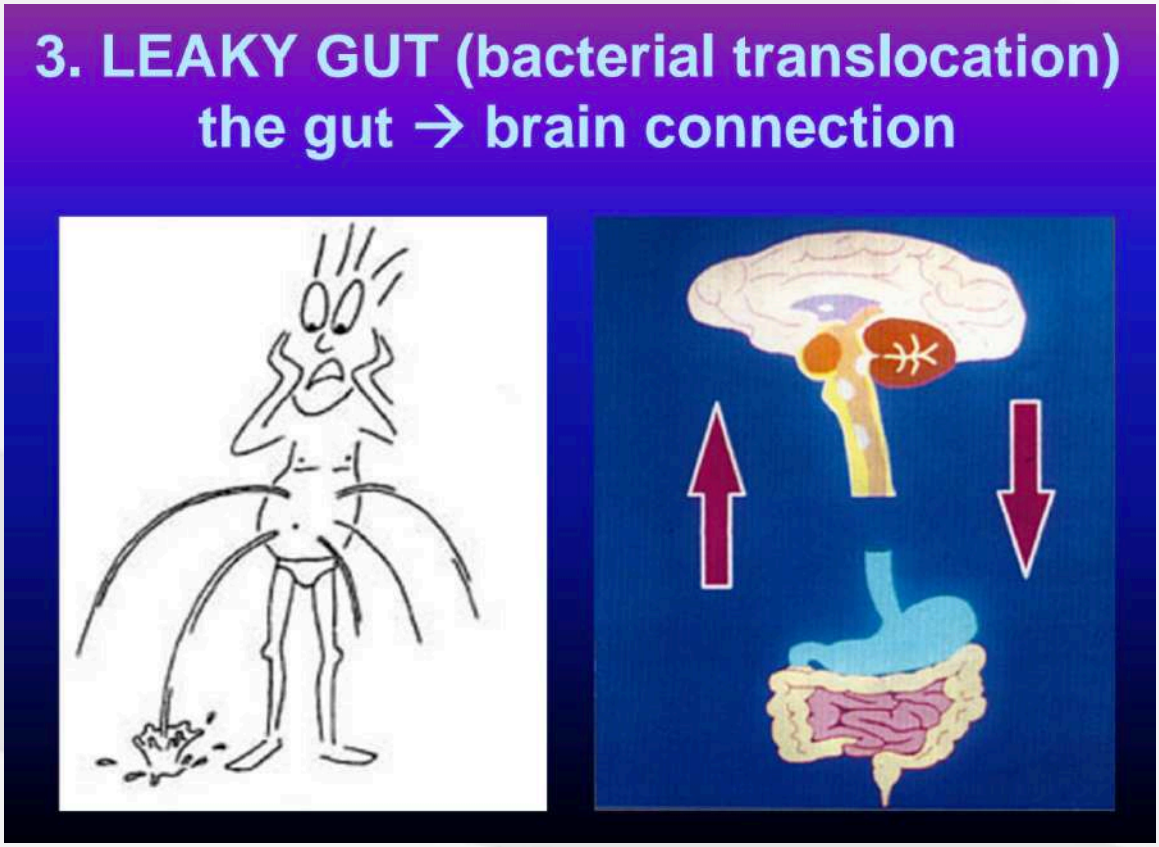
[15] The Neuroinflammatory Etiopathology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Glassford JA1. Front Physiol. 2017 Feb 17;8:88. doi: 10.3389/fphys.2017.00088. eCollection 2017.

[16] Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. Maes M1, Twisk FN, Ringel K. Psychother Psychosom. 2012;81(5):286-95. doi: 10.1159/000336803. Epub 2012 Jul 20.

[17] A new case definition of Neuro-Inflammatory and Oxidative Fatigue (NIOF), a neuroprogressive disorder, formerly known as chronic fatigue syndrome or Myalgic Encephalomyelitis: results of multivariate pattern recognition methods and external validation by neuro-immune biomarkers. Maes M1. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(4):320-9

HOOFDSTUK 4: LEKKENDE DARM

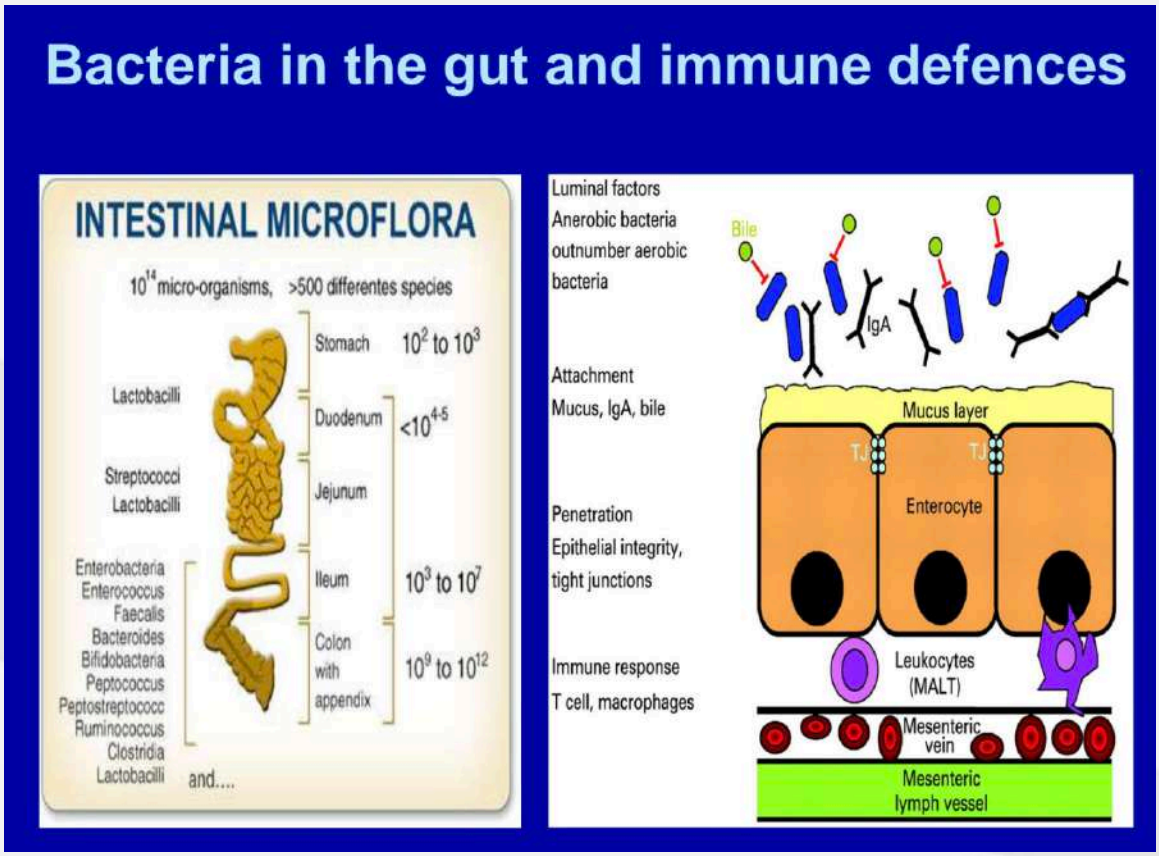
Pathway nummer 3 is de lekkende darm of de leaky-gut.



Afb. 22: Onze hersenen worden beïnvloed door bacteriën die vrijkomen door lekkende darm

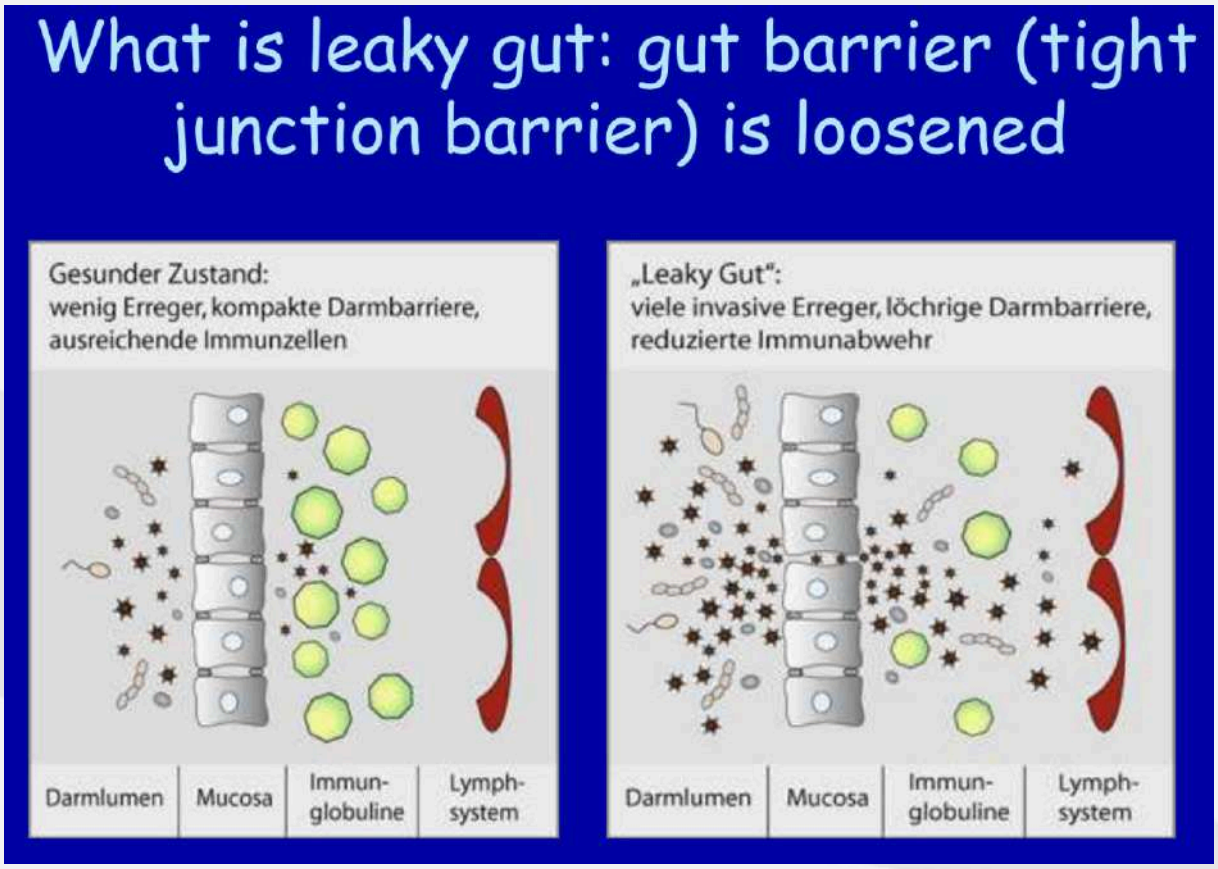
Vroeger dacht men dat de hersenen de darmen zouden kunnen beïnvloeden. Bij stress zouden er problemen kunnen ontstaan in de darmen zoals spastische colitis, wat nu prikkelbare darm syndroom of Irritable Bowel Syndrome wordt genoemd. Intussen weten we dat het omgekeerde nog meer waar is. Eigenlijk worden onze hersenen beïnvloed door de darmen.

In onderstaande afbeelding (Afb. 23) van een doorsnede van de darmen, kunt u de bacteriën zien. We hebben goede bacteriën, maar ook gevaarlijke bacteriën zoals gramnegatieve bacteriën. Deze gevaarlijke bacteriën dienen in de darm te blijven en mogen niet doordringen tot in de bloedbaan. Het is de darmwand die de bacteriën maar ook gisten en schimmels in de darmen houdt. De darmwand bestaat uit mucosa (slijmvlies) en voornamelijk uit cellen, enterocyten die tezamen gehouden worden door de tight junctions. Daaronder zit het immuunsysteem.



Afb. 23: De invloed van de bacteriën in onze darmen op ons immuunsysteem

In sommige omstandigheden kan de darmwand meer permeabel (doordringbaar) worden (zie afbeelding 24, rechter plaatje). Onder bepaalde omstandigheden kunnen de tight junctions aangetast raken en dan ontstaan er problemen. De bacteriën, gisten en schimmels uit de darmen kunnen doordringen tot in de bloedbaan. De lekkende darm is eigenlijk het lek dat ontstaat waar door bacteriën kunnen doordringen tot in de bloedbaan. In wetenschappelijke termen noemt ment dat bacteriële translocatie.



Afb. 24: De tight junctions in de darmen worden losser, waardoor bacteriën in de bloedbaan kunnen terechtkomen. Linker plaatje normale toestand. Rechter plaatje lekkende darm.

De lekkende darm kan een groot probleem vormen omdat sommige van die bacteriën gevaarlijk zijn. Deze gevaarlijke ziekmakende bacteriën kunnen gemeten worden in het bloed.

IgA and IgM against LPS of enterobacteria in ME/CFS

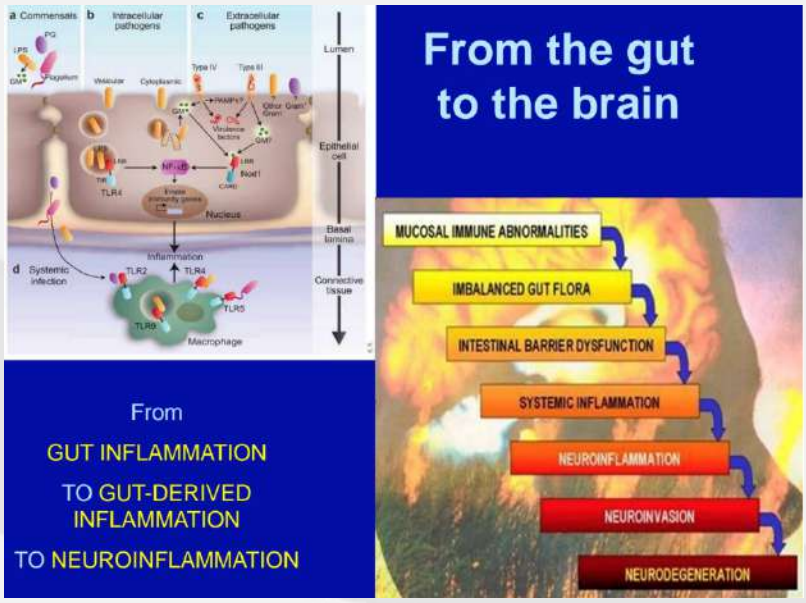
Variables		normal controls	partial CFS	CFS	p value
Age Sex		41.5 (10.4) 3/8	41.4 (11.0) 4/10	44.5 (10.4) 5/10	0.7 0.9
Hafnei Alvei	IgM IgA	-0.46 (1.12) -0.84 (0.61)	-0.19 (1.24) -0.40 (0.55)	0.20 (1.32) 0.43 (1.59)***	0.6 0.01
Pseudomonas Aeruginosa	IgM IgA	- 0.45 (1.23) -0.02 (1.20)	-0.10 (0.96) 0.45 (1.69)	0.75 (1.53) 2.66 (3.33)***	0.054 0.01
Morganella Morganii	IgM IgA	-0.25 (0.96) -0.78 (0.51)	-0.03 (1.07) -0.08 (1.13)	0.76 (1.80) 2.03 (3.65)***	0.2 0.01
Proteus Mirabilis	IgM IgA	-1.18 (1.52) -0.94 (0.82)	0.22 (1.27)* 0.19 (1.20)	0.90 (1.49)** 2.95 (4.33)***	0.003 0.003
Pseudomonas Putida	IgM IgA	-0.19 (0.92) -0.45 (0.58)	0.50 (1.60) 0.31 (1.21)	1.44 (1.68)** 3.82 (4.53)***	0.02 0.001
Citrobacter Koseri	IgM IgA	-0.14 (1.09) -0.44 (0.54)	0.39 (1.82) 0.04 (1.11)	0.94 (2.10) 3.54 (4.11)***	0.3 0.0007
Klebsiella Pneumoniae	IgM IgA	-0.69 (0.74) -0.92 (1.99)	0.71 (1.76) 0.28 (1.10)	1.58 (3.15)** 1.89 (2.61)**	0.047 0.004

Afb. 25: Meting van de verschillende gramnegatieve bacteriën

In afbeelding 25 zijn allemaal verschillende gramnegatieve bacteriën te zien die in de darmen aanwezig zijn. Wanneer we metingen uitvoeren, zien we dat de hoeveelheid van deze ziekmakende bacteriën in het bloed van patiënten met CVS hoger ligt dan bij de controlegroep. Een densiteit van 3.54 ten opzichte van -/- 0.44, betekent een aanzienlijke verschil van 4 standaarddeviaties. Concreet betekent dit dat in het bloed van patiënten met CVS er veel meer ziekmakende bacteriën zitten die doorgedrongen zijn vanuit de darmen[18].

[18] 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.Maes M1, Mihaylova I, Leunis JC. J Affect Disord. 2007 Apr;99(1-3):237-40. Epub 2006 Sep 27.

In afbeelding 26 zie je aan de linkerzijde een lekkende darm, waar bacteriën kunnen doordringen.[19],[20]. Verder zien we ook immuuncellen die kunnen worden geprikkeld door de bacteriën.[21]. Bepaalde deeltjes, die we de Toll-like receptoren noemen, worden geprikkeld door de bacteriën, of nog specifieker de lipopolysaccharides (LPS) van de bacteriën, en zullen vervolgens een ontsteking doen ontstaan in de cellen die daardoor meer cytokines aanmaken en meer oxidatieve stress produceren. Het zijn de bacteriën die een ontsteking en oxidatieve stress doen ontstaan. Nog scherper gesteld: de lekkende darm geeft ontstekingen en oxidatie. In feite kan er een volledige cascade ontstaan van lekkende darm → ontstekingen en oxidatie in het lichaam → ontstekingen in de hersenen met als gevolg neurodegeneratie zoals men terugziet bij Parkinson, Alzheimer en bij MS.



Afb. 26: Lekkende darm leidt tot ontsteking en oxidatie in het bloed, naar ontstekingen in de hersenen en naar neurodegeneratie

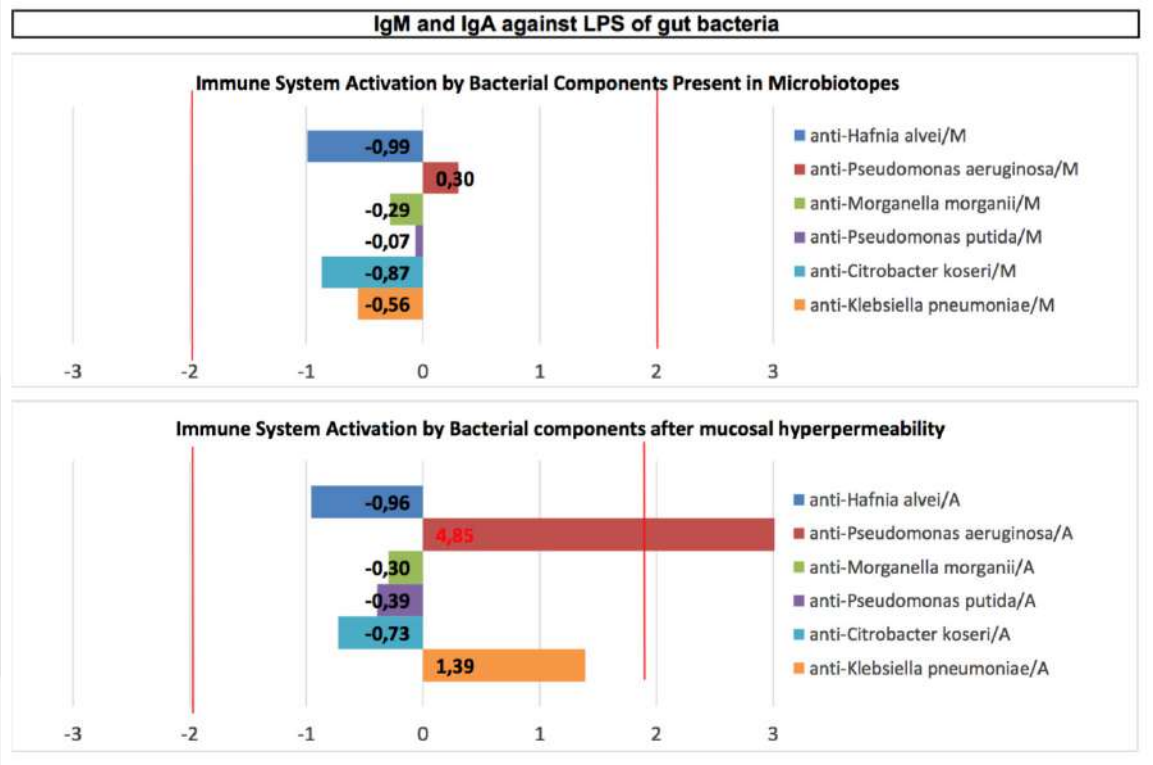
[19] **Gut inflammation in chronic fatigue syndrome.** Lakhan SE1, Kirchgessner A. Nutr Metab (Lond). 2010 Oct 12;7:79. doi: 10.1186/1743-7075-7-79.

[20] **Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria.** Maes M1, Leunis JC. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):902-10

[21] **Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome.**Maes M1, Twisk FN, Kubera M, Ringel K, Leunis JC, Geffard M. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):909-17. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.010. Epub 2011 Oct 2.

Een van de hot topics in de geneeskunde op dit ogenblik, is de theorie dat verschillende van die ziektebeelden zoals Parkinson en MS, eigenlijk het gevolg zijn van lekkende darm.

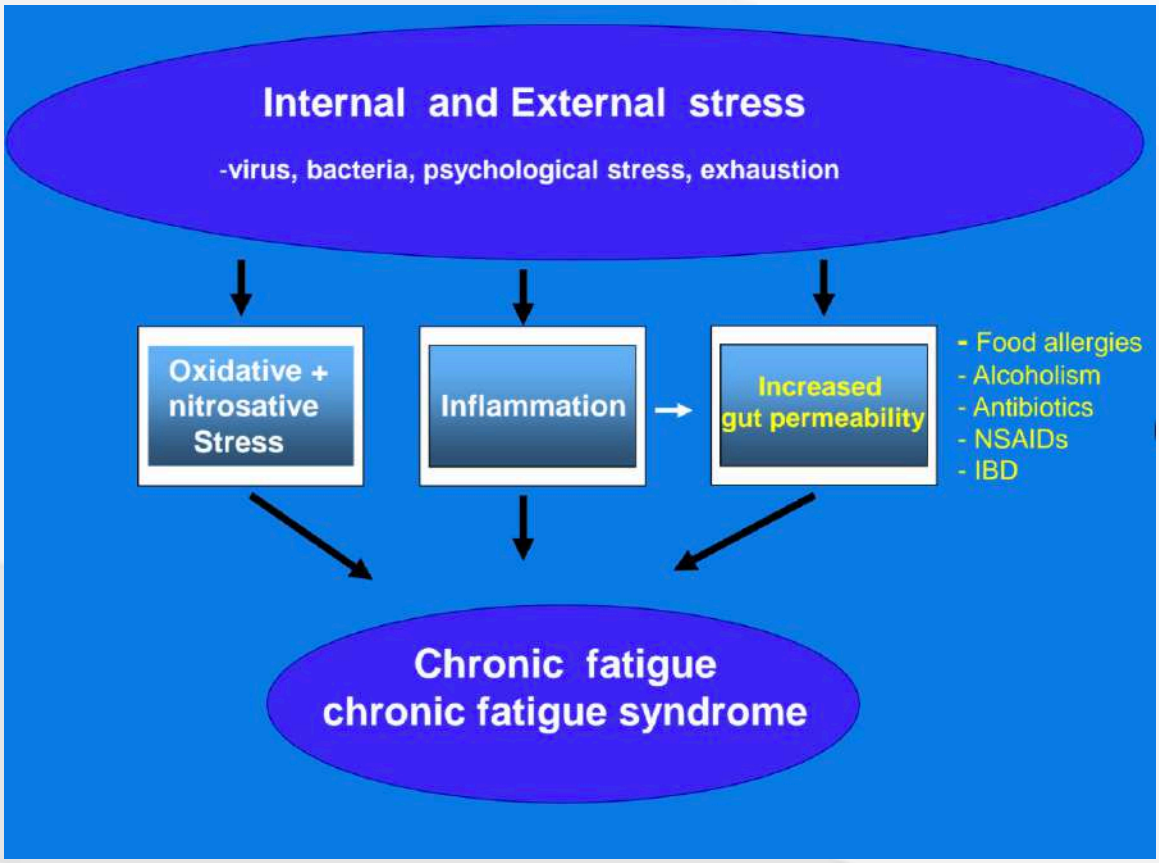
In ons gezondheidscentrum kunnen we bacteriële translocatie als gevolg van lekkende darm meten. We meten eigenlijk de immuunrespons op verschillende gramnegatieve bacteriën.



Afb. 27: De immuunrespons op verschillende gramnegatieve bacteriën

We meten de immuunrespons in het bloed op deze bacteriën. De waarde die we dan verkrijgen wordt uitgedrukt in standaarddeviaties. Waarden boven de 2 zijn abnormale waarden. In afbeelding 27 zien we bijvoorbeeld dat pseudomonas aeruginosa sterk verhoogd is. Dat wijst er op dat er een verhoging is van bacteriën in het bloed van deze patiënt en dus dat er een lekkende darm aanwezig is. Dit is met bloedonderzoek goed en betrouwbaar te meten.

We hebben nu reeds 3 pathways: oxidatieve stress, ontstekingen en leaky gut die aanleiding kunnen geven tot CVS.

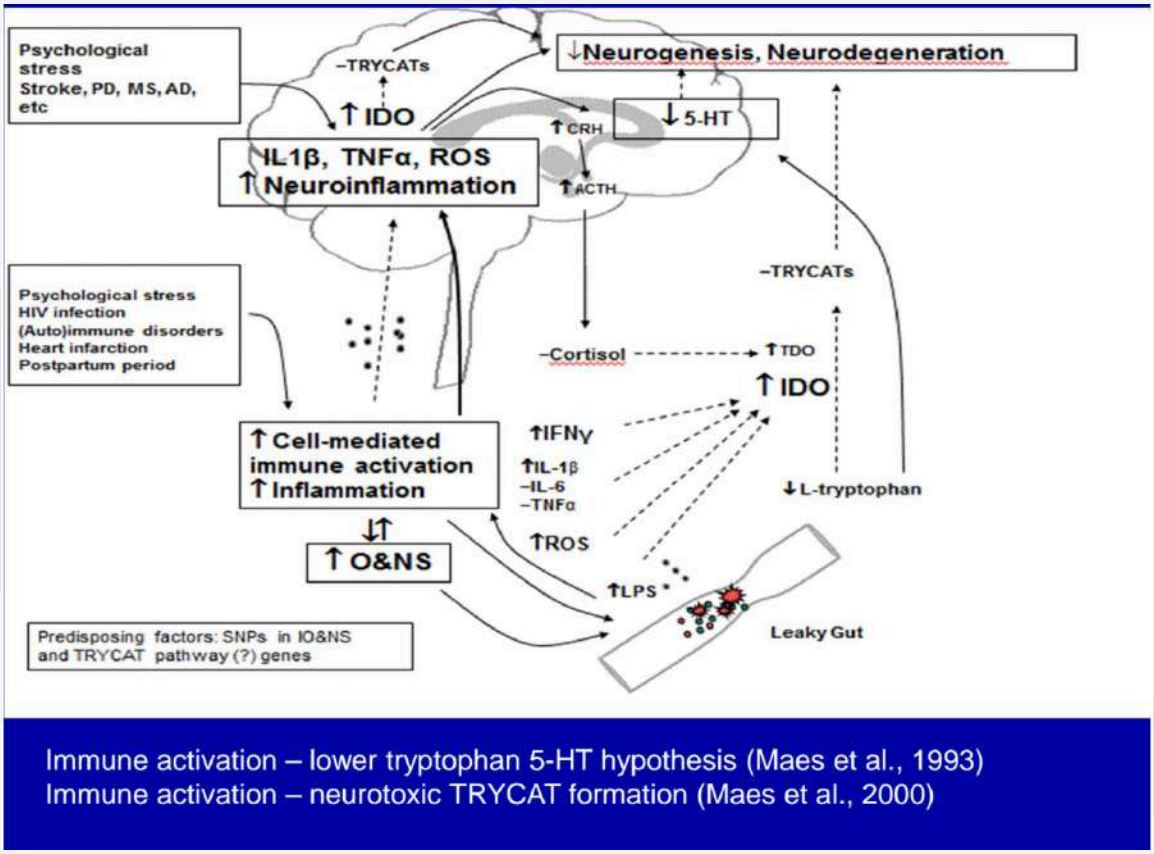


Afb. 28: 3 pathways: oxidatieve stress, ontstekingen en leaky gut kunnen aanleiding geven tot CVS

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

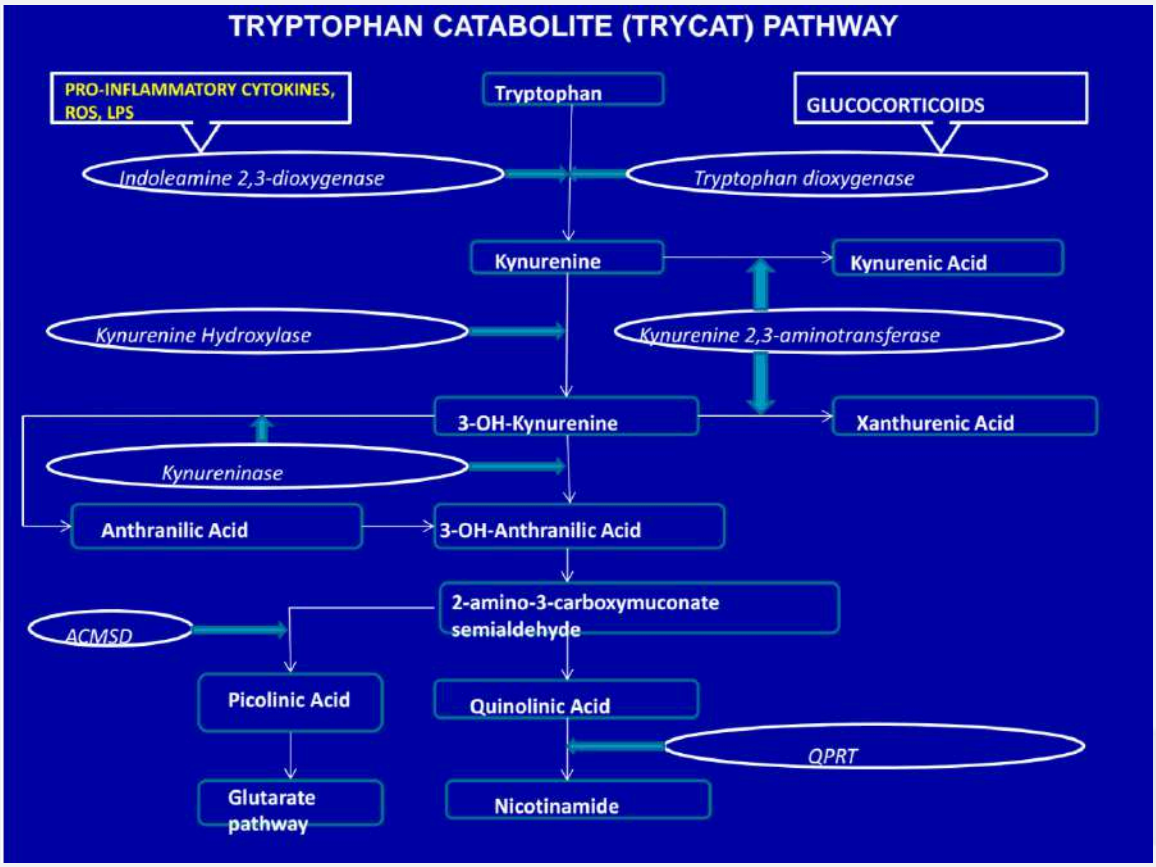
HOOFDSTUK 5: TRYCATS

De volgende pathway zijn de tryptofaan catabolieten. Dit is een volledig nieuw onderwerp. Wanneer er sprake is van lekkende darm komen er bacteriën in de bloedbaan die de stof Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase IDO kunnen activeren. IDO zal een verandering teweegbrengen in tryptofaan (daling) en een toename veroorzaken in trycats. (zie Afb. 29)



Afb. 29: IDO zal een daling teweegbrengen in tryptofaan en een toename veroorzaken in trycats

De volgende afbeelding (Afb. 30) is iets ingewikkelder. Bovenaan heb je tryptofaan, links bovenaan hebben we IDO dat wordt geactiveerd door cytokines, oxidatieve stress, bacteriën, virussen en ook de gramnegatieve bacteriën als gevolg van lekkende darm. Wanneer dit biochemische pad geactiveerd is, daalt het tryptofaan en zullen al de andere stoffen toenemen, deze stoffen zijn de catabolieten van tryptofaan of tryptofaan catabolieten, afgekort “trycats”. Van de verschillende trycats zijn de belangrijkste picolinic acid, quinolinic acid, 3-oh-kynurenine en xanthurenic acid [22].



Afb. 30: Pathway van de tryptofaan catabolieten

[22] The Many Neuroprogressive Actions of Tryptophan Catabolites (TRYCATs) that may be Associated with the Pathophysiology of Neuro-Immune Disorders.Morris G, Carvalho AF, Anderson G, Galecki P, Maes M1. Curr Pharm Des. 2016;22(8):963-77.

Het belang van deze pathway ziet u hier:

Functions of TRYCAT pathway: anti-inflammtory, antioxidant
TRYCATs: noxious versus protective (NOX/PRO)

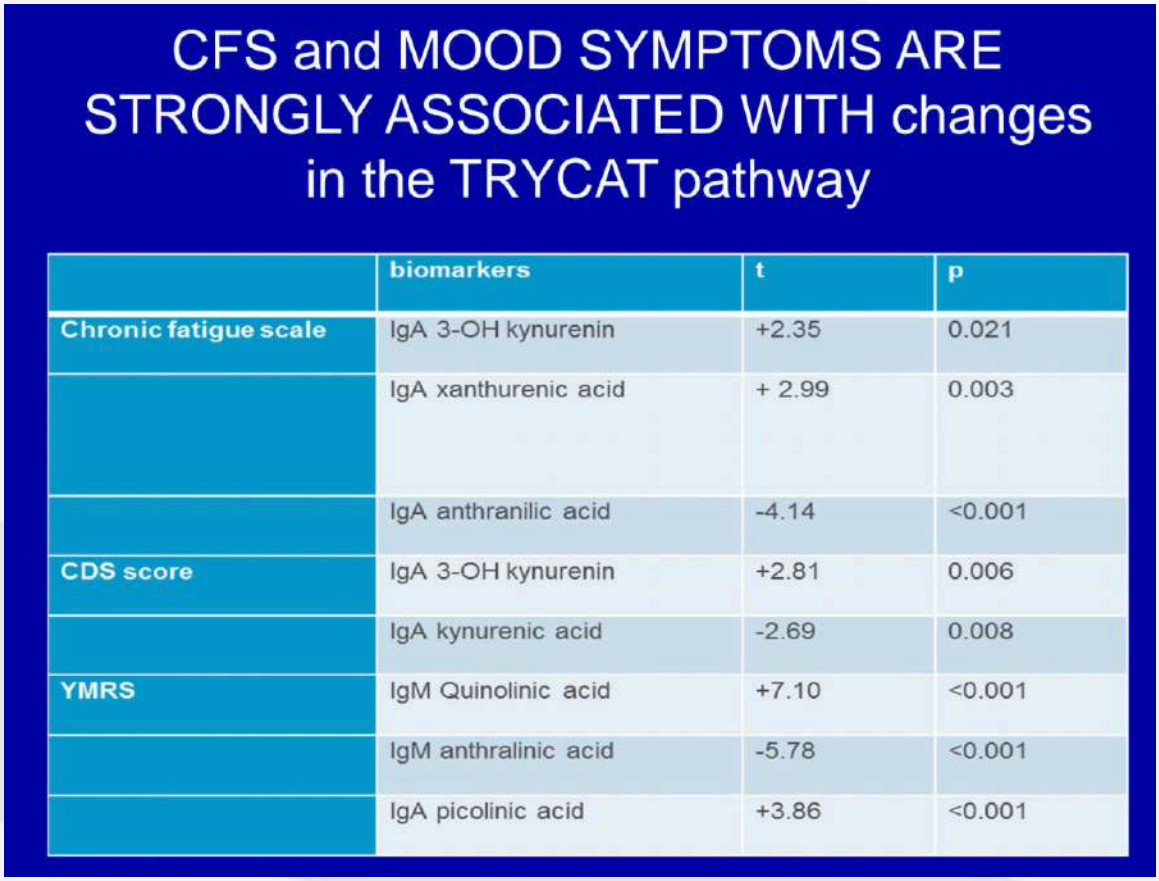
Type	Effects
Quinolinic Acid	Excitotoxic, Neurotoxic, Cytotoxic Pro-inflammatory Increase oxidative stress
Xanthurenic acid	NMDA function strongly attenuated Apoptosis, Mitochondrial functions Intracellular Ca increase: excitotoxic
Picolinic Acid	Inflammation: macrophages: MIP-1 iNOS: nitrosative stress Cytotoxic, Increase dopamine
3-OH-Kynurenine	Neurotoxic, Excitotoxic, cytotoxic Oxidative stress
Anthranlinic acid	Lowers QA and 3HK Anti-inflammatory Antimicrobial antioxidant
Kynurenic Acid	Attenuates excitotoxic effects Anti-infammatory Antioxidadant

Afb. 31: Welke trycats zijn schadelijk en welke zijn beschermend.

Quinolinic acid wordt aangemaakt als gevolg van inflammatie door oxidatieve stress wat op zijn beurt weer het gevolg is van bacteriën. Het is de meest toxische stof in ons lichaam. Deze zeer sterke toxische stof kan onze neuronen beschadigen en zelfs aanleiding geven tot Parkinson en Alzheimer. Xanthurenic acid is een andere neurotoxisch stof die onze neuronen (zenuwcellen) aantast. Picolinic acid geeft meer ontstekingen en nitrosatieve stress en is daardoor ook neurotoxisch. Tot slot is er nog de neurotoxische stof 3-OH-Kynurenine. In deze pathway worden dus verschillende toxische stoffen aangemaakt.

.

We hebben de correlaties gemaakt tussen de aanmaak van deze verschillende trycats in de darmen. We zien in de volgende afbeelding dat de trycats sterk gecorreleerd zijn met CVS.

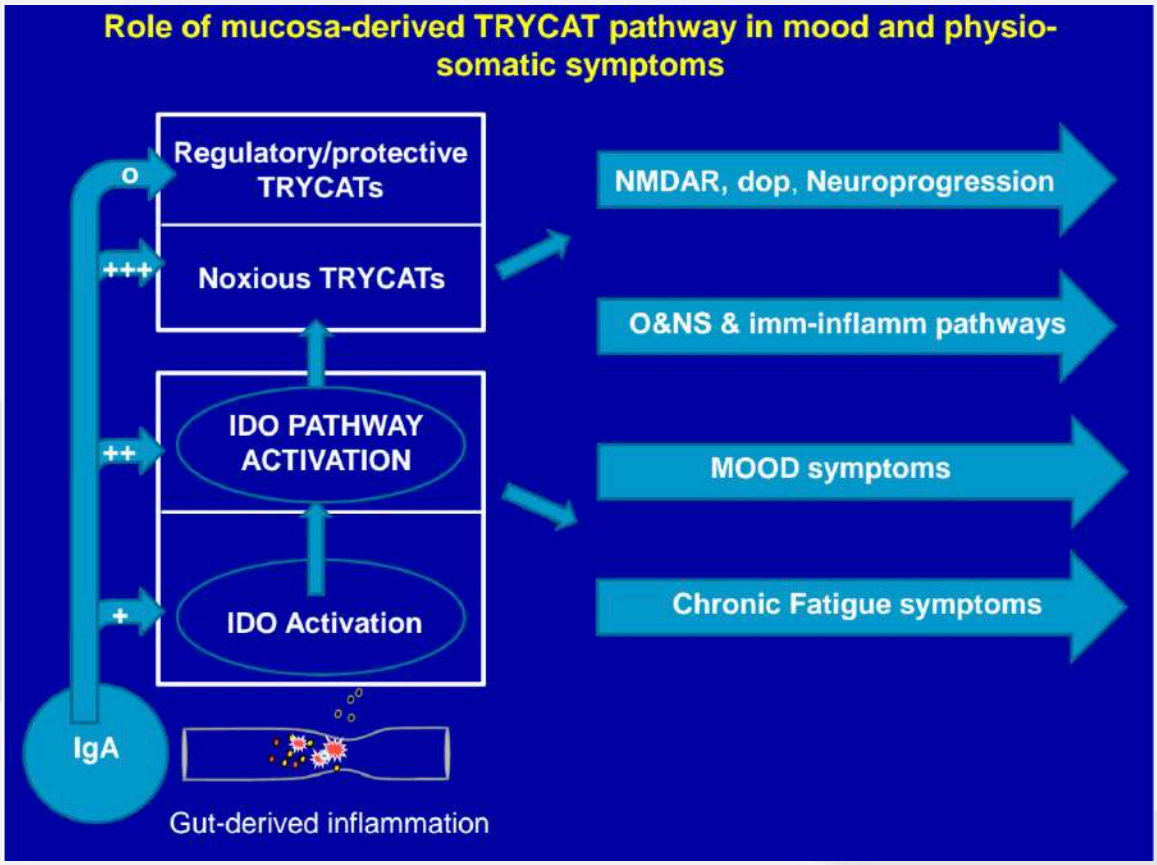


	biomarkers	t	p
Chronic fatigue scale	IgA 3-OH kynurenin	+2.35	0.021
	IgA xanthurenic acid	+ 2.99	0.003
	IgA anthranilic acid	-4.14	<0.001
CDS score	IgA 3-OH kynurenin	+2.81	0.006
	IgA kynurenic acid	-2.69	0.008
YMRS	IgM Quinolinic acid	+7.10	<0.001
	IgM anthralinic acid	-5.78	<0.001
	IgA picolinic acid	+3.86	<0.001

Afb. 32: De trycats zijn sterk gecorreleerd met CVS

CVS is sterk gecorreleerd met 3-oh kynurenine en met xanthurenic acid, 2 toxische trycats. We zien ook dat er een negatief verband is met anthranillic acid, dat eigenlijk een protectieve trycat is. Er is dus een groot onevenwicht in de trycats bij patiënten met CVS. Door een toename in de toxische trycats kan CVS ontstaan, maar zij spelen ook een rol bij het ontstaan van depressies. Bij depressie is 3-oh kynurenine van belang en kynurenic acid is beschermend. Er is een verschil tussen de trycats bij depressie en CVS.

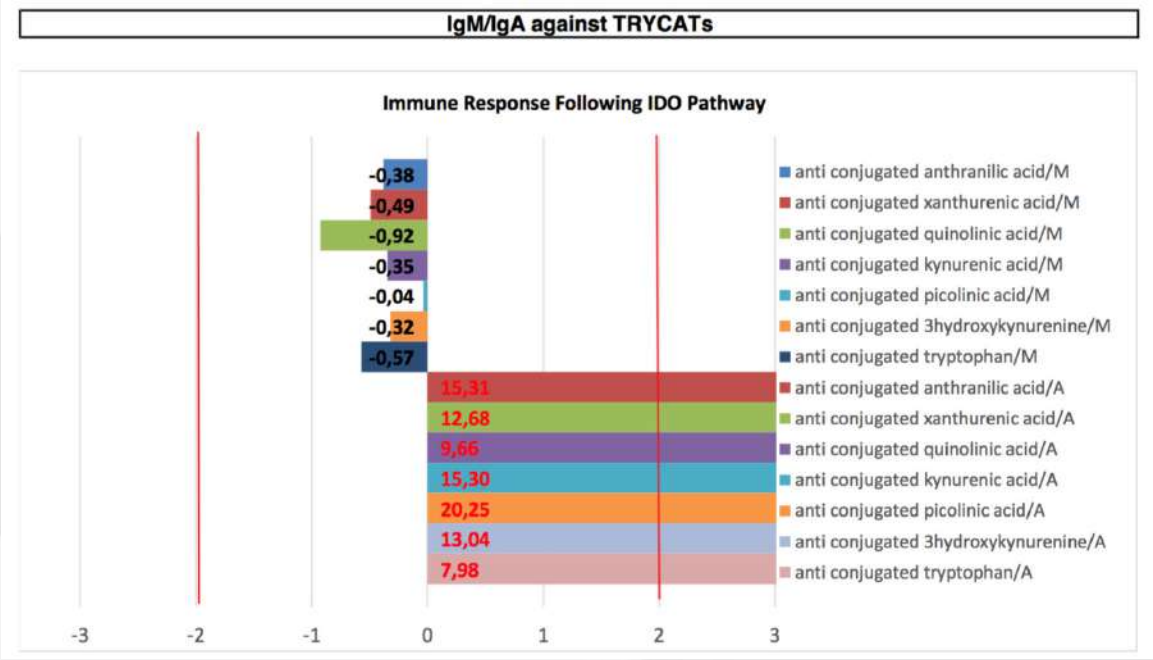
Onderstaande afbeelding geeft de pathways van een ontsteking in de darm met lekkende darm weer. Door de lekkende darm ontstaat een activatie van IDO waardoor meer en meer trycats gevormd worden. Bij CVS zien we een overproductie van slechte, toxische trycats, en een vermindering van de goede. Dat is een probleem want we zien dat als gevolg daarvan CVS, stemmingsstoornissen en neuro-degeneratie (neuro-progressie) ontstaan [23].



Afb. 33: CVS ontstaat of stemmingsstoornissen ontstaan ten gevolge van een overproductie van trycats

[23] The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease.Morris G1, Berk M2,3, Carvalho A4, Caso JR5,6,7, Sanz Y8, Walder K9, Maes M10,11. Mol Neurobiol. 2017 Aug;54(6):4432-4451. doi: 10.1007/s12035-016-0004-2. Epub 2016 Jun 27.

We kunnen deze stoffen meten in ons gezondheidscentrum. We meten de IgA-reacties tegen de verschillende trycats. In het voorbeeld van onderstaande patiënt (Afb 34), vinden we dat terug in standaarddeviaties. Wanneer de waarde boven de 2 uitstijgt, is de verhouding ernstig verstoord. Deze patiënt heeft een waarde van 20,25 voor de Picolinic Acid, een van de slechte, toxische trycats. Dit betekent een verhoging van misschien wel 100 of 200 keer. Een andere gevaarlijke is Quinolinic Acid, waarbij we ook een zeer hoge waarde meten. Voor deze patiënt zit dit op 9,66 standaarddeviaties. Deze patiënt heeft een zeer sterke toename van de toxische, slechte tryptofaan cabatolieten en het kan zeker aanleiding geven tot CVS of tot depressies en later ook tot Parkinson, MS en Alzheimer .

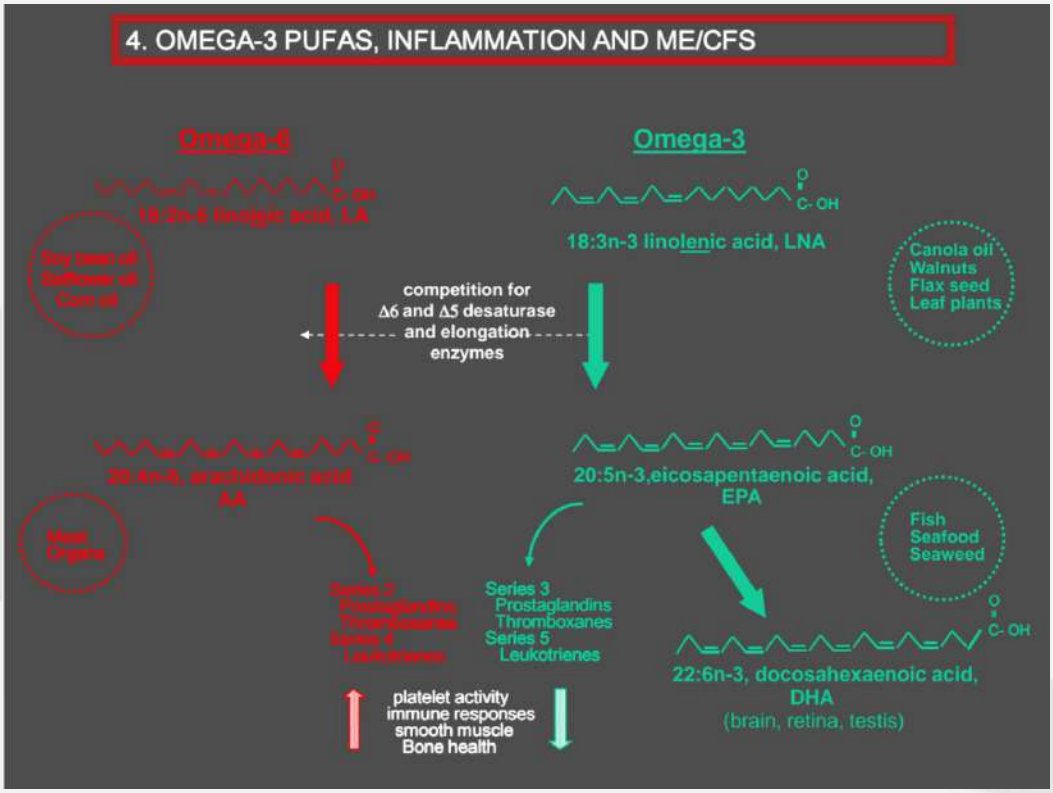


Afb. 34: Een voorbeeld van een patiënt met zeer verhoogde Trycats.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 6: VERLAAGD OMEGA 3

Voor pathway nummer 4 gaan we ons richten op Omega 3 en Omega 6. De Omega 3 en de Omega 6 vinden we terug in visolie, noten en vlaszaadolie. In junkfood zit voornamelijk omega 6. Het verschil tussen deze twee vetzuren is dat Omega 3 vetzuren ontstekingen tegen gaan en dat Omega 6 vetzuren kunnen zorgen voor een sterke toename van ontstekingen en oxidatieve stress.

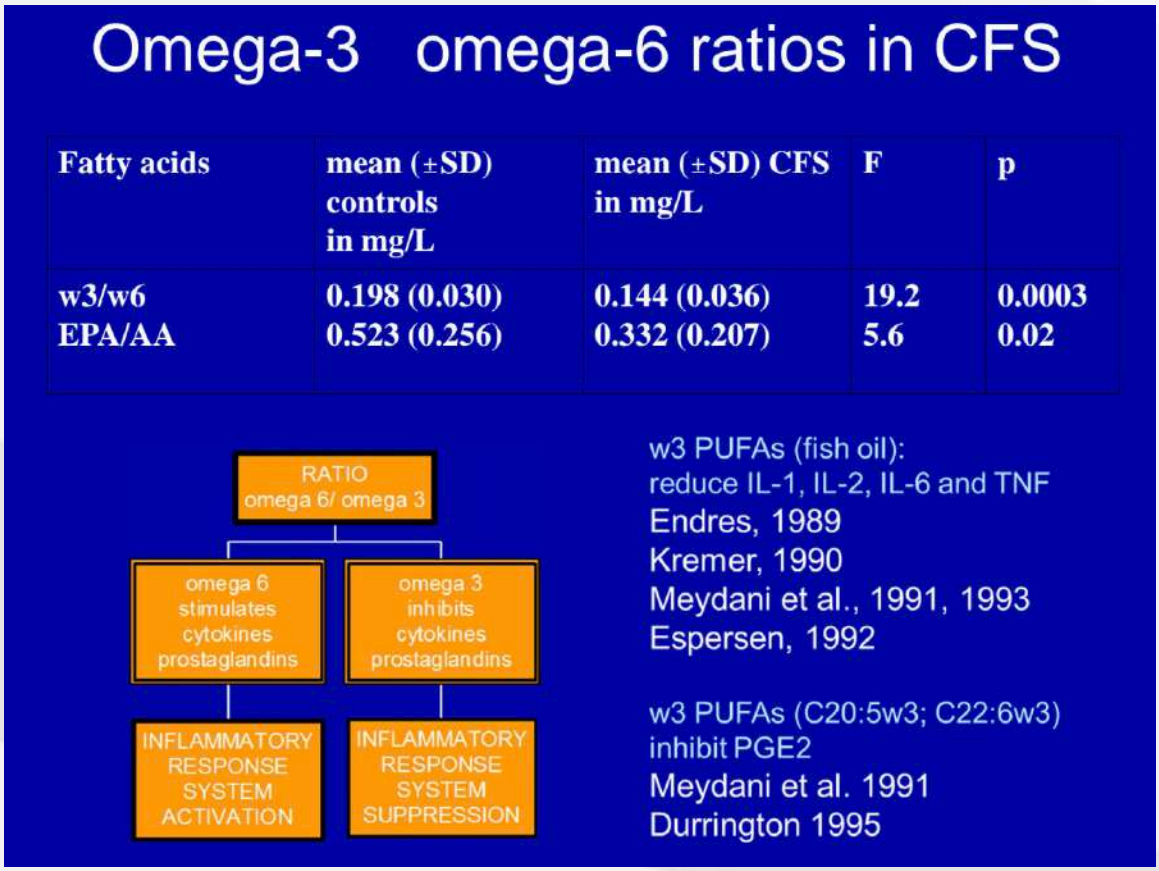


Afb. 35: Het onevenwicht tussen Omega 3 en Omega 6 is kenmerkend bij CVS-patiënten

De belangrijkste bron van omega 3 zijn de vette vissen, bijvoorbeeld zalm. Dit type vetzuur heeft een beschermende werking en gaat ontstekingen tegen. We zien bij CVS-patiënten dat het kenmerkend is dat de Omega 3 vetzuren verlaagd zijn en de Omega 6 vetzuren verhoogd zijn[24]. Er is dus een duidelijke disbalans tussen Omega 3 en Omega 6.

[24] In chronic fatigue syndrome, the decreased levels of omega-3 poly-unsaturated fatty acids are related to lowered serum zinc and defects in T cell activation. Maes M1, Mihaylova I, Leunis JC. Neuro Endocrinol Lett. 2005 Dec;26(6):745-51.

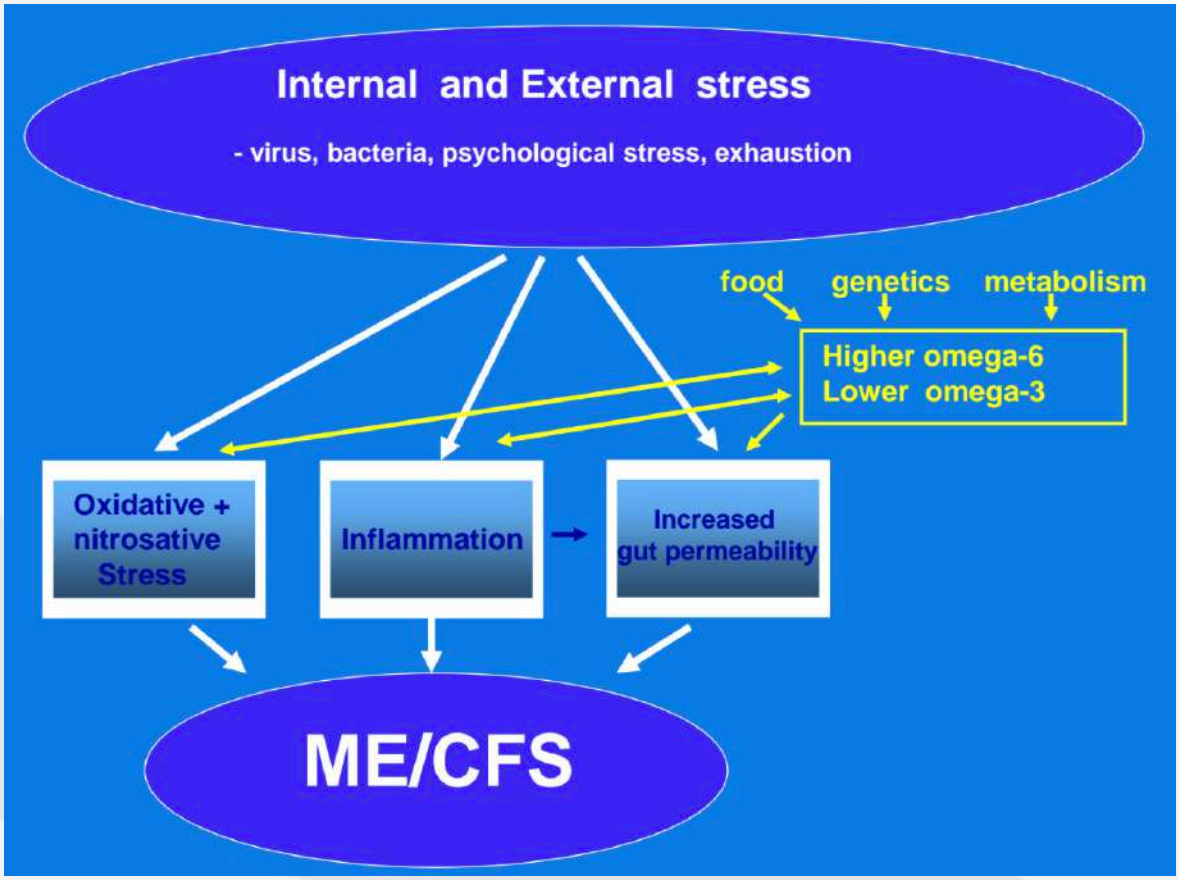
Wanneer Omega 6 is toegenomen, zijn er meer ontstekingen en is er minder bescherming tegen ontstekingen. De daling van Omega 3 en de stijging van Omega 6 geeft meer ontstekingen en meer oxidatieve stress. CVS-patiënten kunnen zich dus het beste aan een dieet houden die erop gericht is de vetzuurverhouding te verbeteren[25].



Afb. 36: CVS-patiënten kunnen zich best aan een dieet houden zodat de Omega 3 op peil blijft

[25] Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. Meydani SN1, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL. J Nutr. 1991 Apr;121(4):547-55.

Bovendien (zie Afb. 37) beschermt Omega 3 tegen lekkende darm en geeft een tekort aan Omega 3 ook een meer lekkende darm, meer ontstekingen en meer oxidatieve stress.



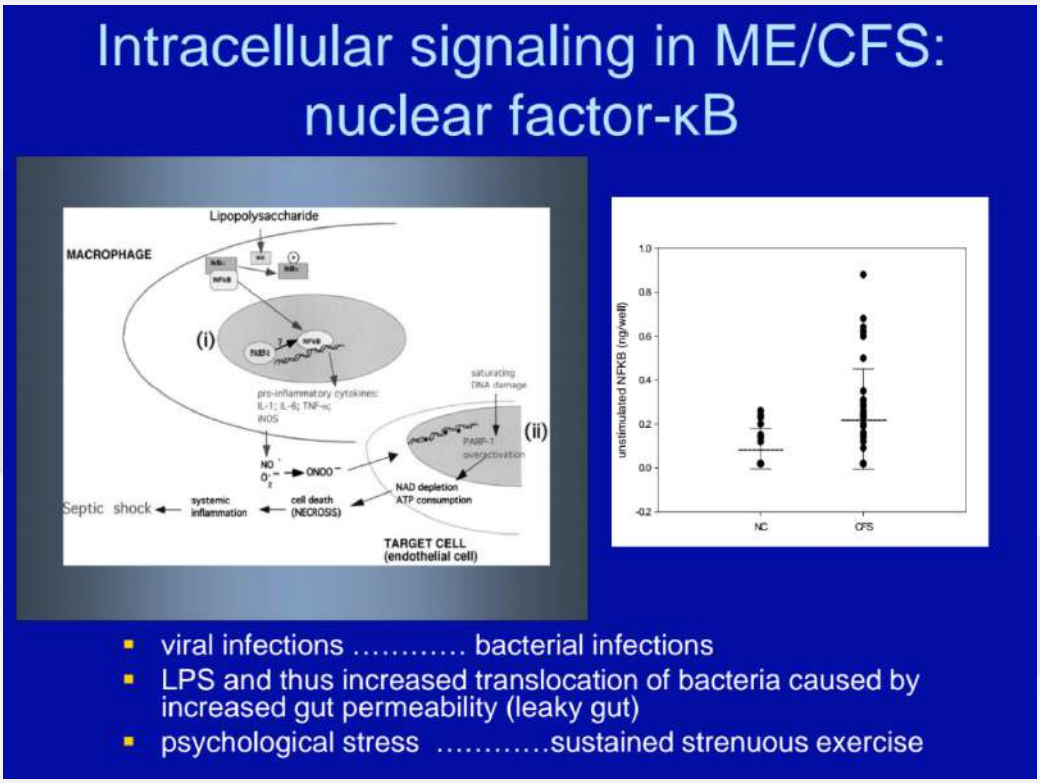
Afb. 37: Een tekort aan Omega 3 leidt tot meer lekke darm, meer ontstekingen en meer oxidatieve stress

De veranderingen in Omega 3, selenium en zink spelen een rol. Het zijn allemaal belangrijke bestanddelen in de voeding die meespelen in het geheel.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 7: INTRACELLULAIRE SIGNALERING (NF-KAPPA-B)

In dit hoofdstuk ga ik het hebben over de rol van de lymfocyten of immuun-cellen. Dit zijn onze afweercellen. We zien dat er bij CVS ook afwijkingen te zien zijn in de afweercellen. We hebben hiervoor NF-Kappa-B (Nuclear factor Kappa B) gemeten. Dit is een zeer belangrijke stof die ontstekingen en oxidatieve stress veroorzaakt. NF-Kappa-B in de cellen maakt cytokines aan en kan ook de oxidatieve stress bevorderen. Het is dus de meesterregulator van inflammatie en oxidatieve stress. We zien in afbeelding (38) dat deze stof sterk is toegenomen bij CVS patiënten wanneer we dit vergelijken met de controlegroep[26, 27].



Afb. 38

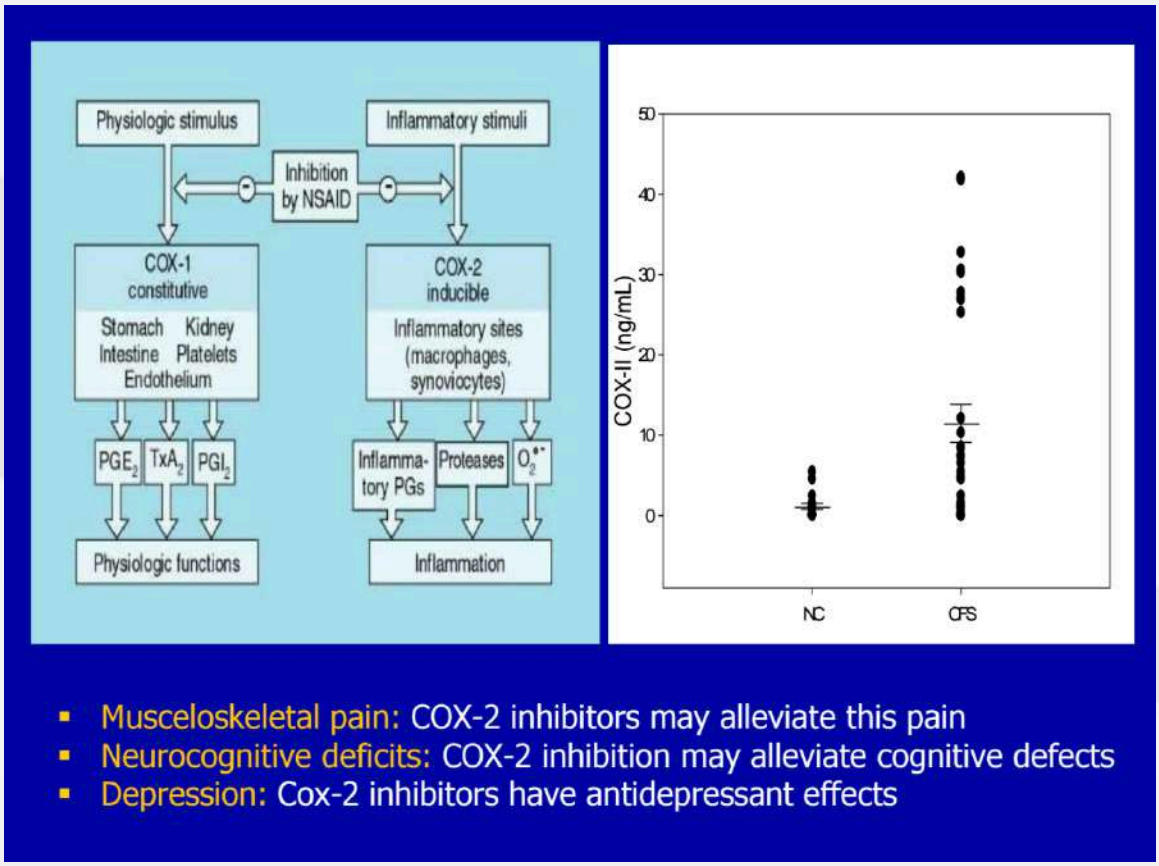
Intracellulaire communicatie bij ME/CVS: NF Kappa B

[26] Increased nuclear factor-κB and loss of p53 are key mechanisms in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Med Hypotheses. 2012 Nov;79(5):607-13. doi: 10.1016/j.mehy.2012.07.034. Epub 2012 Aug 27.

[27] Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. Maes M1, Mihaylova I, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Aug;28(4):456-62.

In de cellen bij CVS patiënten zijn er veranderingen die aanleiding geven tot meer ontstekingen en meer oxidatieve stress. Dit komt doordat NF-Kappa-B door allerlei elementen wordt gestimuleerd: virussen, bacteriën, lekkende darm met als gevolg daarvan gramnegatieve bacteriën (de LPS van de bacteriën), psychologische stress en uitputting. Je kan dus stellen dat NF-Kappa-B waarschijnlijk het belangrijkste element is bij CVS alsook bij andere inflammatoire of ontstekingsziekten.

We zien ook een toename van een andere belangrijke stof bij CVS patiënten: **Cyclo-oxygenase-2** (Cox-2). Cyclo-oxygenase speelt een grote rol in het proces van ontsteking. We hebben Cox-2 gemeten bij patiënten met CVS en bij controlegroepen. Je ziet op onderstaande afbeelding een sterke toename van Cox-2 bij CVS-patiënten[28].



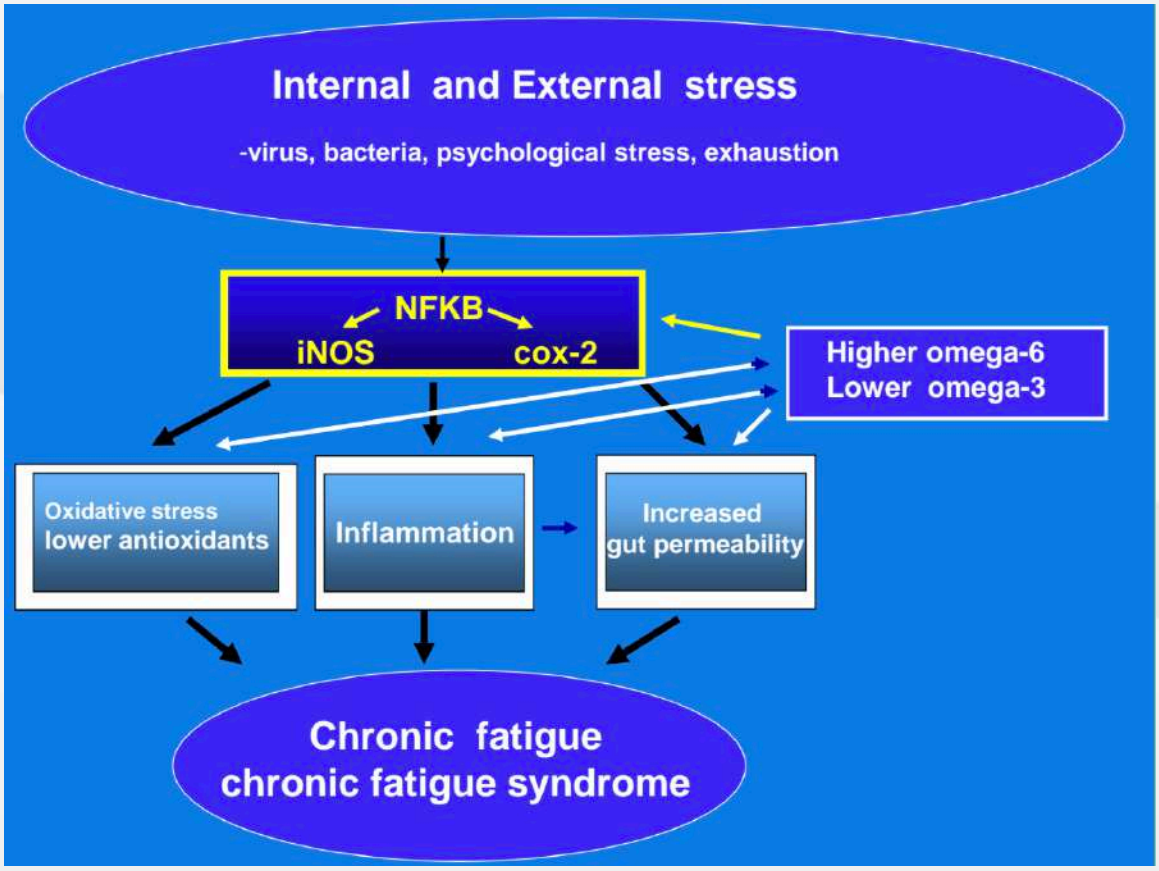
Afb. 39: CVS-patiënten kennen een sterke toename van het Cox-2-gehalte in hun lichaam

[28] Not in the mind but in the cell: increased production of cyclo-oxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome. Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Aug;28(4):463-9

Cox-2 kan geactiveerd worden door NF-Kappa-B. Door deze activatie krijgt de patiënt nog meer ontstekingen. Belangrijk om te weten is: dat Cox-2 spierpijn, reumatische pijn en neuro-cognitieve stoornissen (zoals geheugenstoornissen en depressie) teweegbrengen. Ibuprofen en gelijkaardige producten zijn allemaal middelen die Cox-2 verminderen. De toename van Cox-2 bepaalt waarschijnlijk ook de pijn en de neuro-cognitieve stoornissen bij patiënten met CVS.

We vatten dit nog eens samen:

Virussen, bacteriën, stress en uitputting stimuleren NF-Kappa-B. Vervolgens ontstaan er ontstekingen, oxidatieve stress en een lekkende darm en als gevolg daarvan ontstaat chronische vermoeidheid, CVS, pijnklachten en neuro-cognitieve stoornissen.

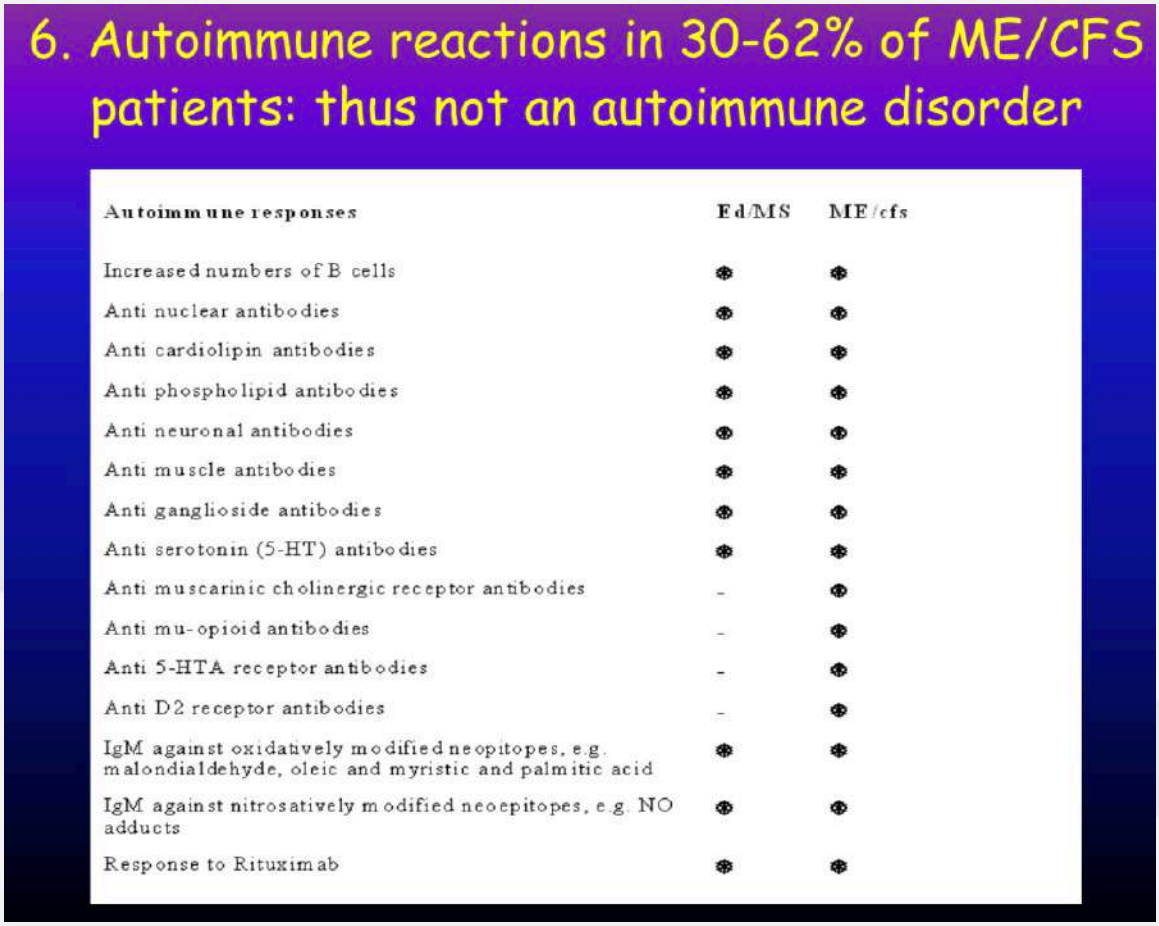


Afb. 40: De toename van Cox-2 bepaalt waarschijnlijk de pijn en de neuro-cognitieve stoornissen bij patiënten met CVS

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 8: AUTO-IMMUUN REACTIES

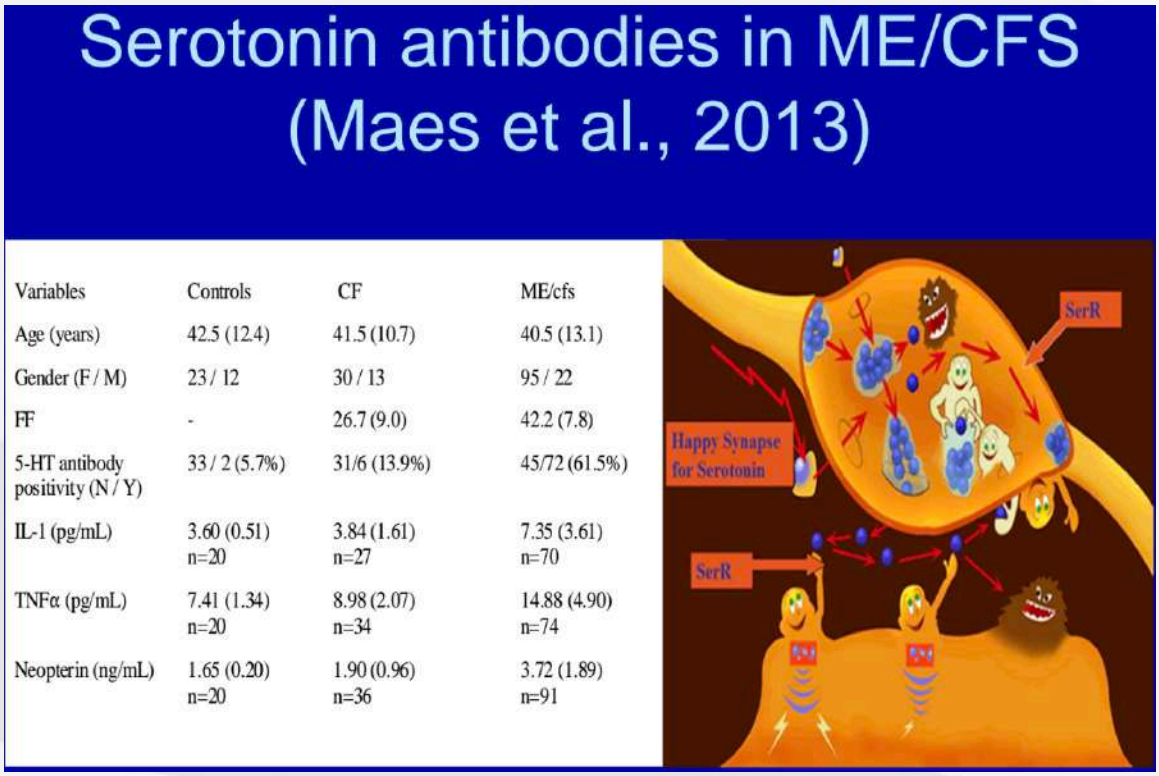
Veel patiënten met CVS vertonen ook auto-immuniteitsreacties. We kunnen het geen auto-immuunziekte noemen, want niet iedereen met CVS heeft auto-immuniteit. De auto-immuunreacties ontstaan bij CVS pas later in het ziekteproces. Auto-immuniteit kan bij CVS secundair ontstaan. In de volgende afbeelding zien we een vergelijking tussen MS en ME/CVS.



Afb. 41: Auto-immuniteit bij MS en ME/CVS

We zien dat een aantal auto-immuniteitsreacties hetzelfde zijn tussen MS en ME/CVS. Wat opvalt is dat we bij ME/CVS meer auto-immuniteit-reacties terugzien dan bij de auto-immuunziekte MS. Hieruit kunnen we concluderen dat er bij ME/CVS een sterke auto-immuniteit kan ontstaan die soms nog erger is dan bij MS.

De auto-immuniteit zien we onder andere bij serotonine.[29]. Serotonine is het “happy gevoel” hormoon. Dus een verminderde serotonine geeft depressies. Bij de normale controlegroepen zien we dat de serotonine anti-lichamen ongeveer 5% bedraagt, bij patiënten met CVS is dat 61%. Dat wil zeggen dat een groot gedeelte van de patiënten met CVS auto-immuniteit tegen serotonine heeft.

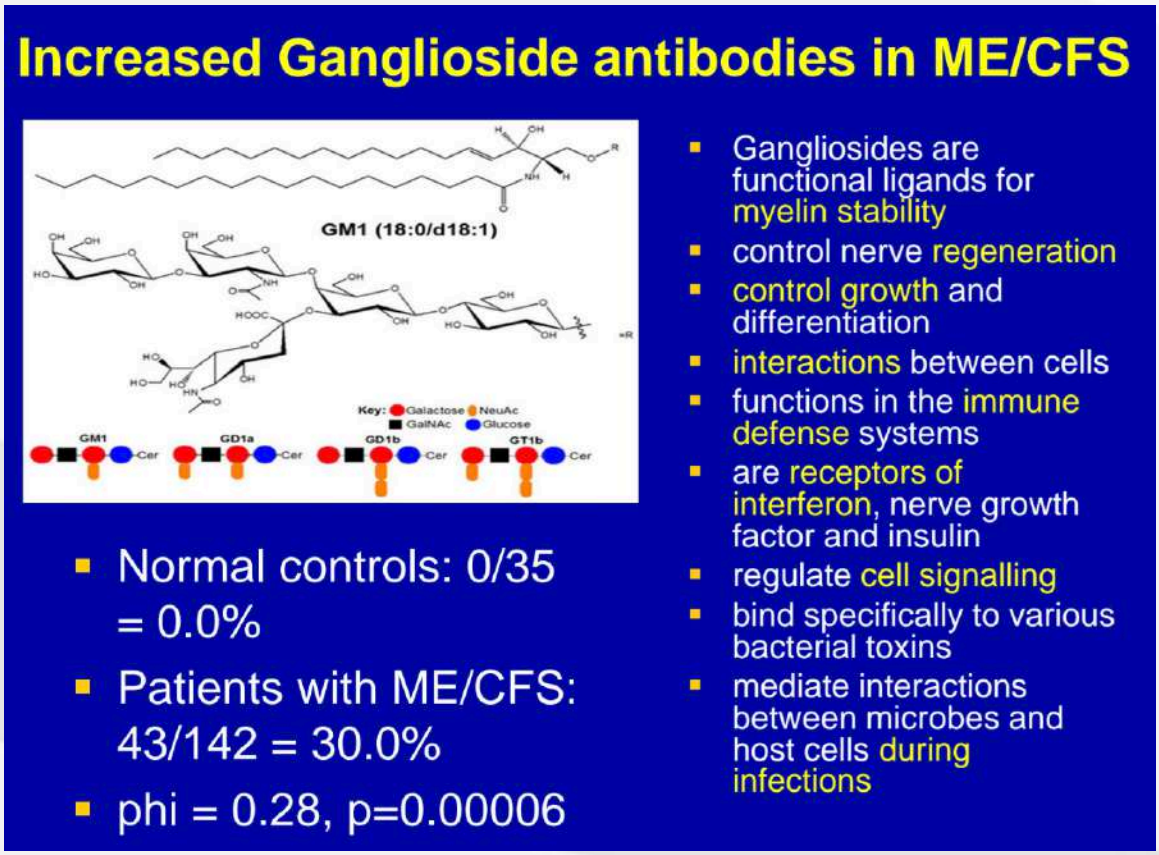


Afb. 42: Veel patiënten met CVS hebben auto-immuniteit tegen serotonine

Wanneer we deze gegevens vergelijken met depressies zien we hetzelfde beeld terug. Ook bij depressies zien we dat ongeveer 60% van de patiënten een auto-immuniteit heeft tegen serotonine. Die auto-immuniteit is niet altijd blijvend. We zien zeer dikwijls na een goede behandeling, dat zowel bij depressies als CVS de auto-immuniteit bij 50% van de patiënten verdwijnt.

[29] In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation. Maes M1, Ringel K, Kubera M, Anderson G, Morris G, Galecki P, Geffard M. J Affect Disord. 2013 Sep 5;150(2):223-30. doi: 10.1016/j.jad.2013.03.029. Epub 2013 May 10

Een andere auto-immuniteit die we vaak terugvinden bij CVS is de auto-immuniteit tegen gangliosiden[30]. Gangliosiden zijn een belangrijk onderdeel van de zenuwcellen. Dertig procent van de patiënten met ME/CVS vertonen een auto-immuniteit tegen deze gangliosiden. Bij mensen zonder ME/CVS doet zich dit niet voor.



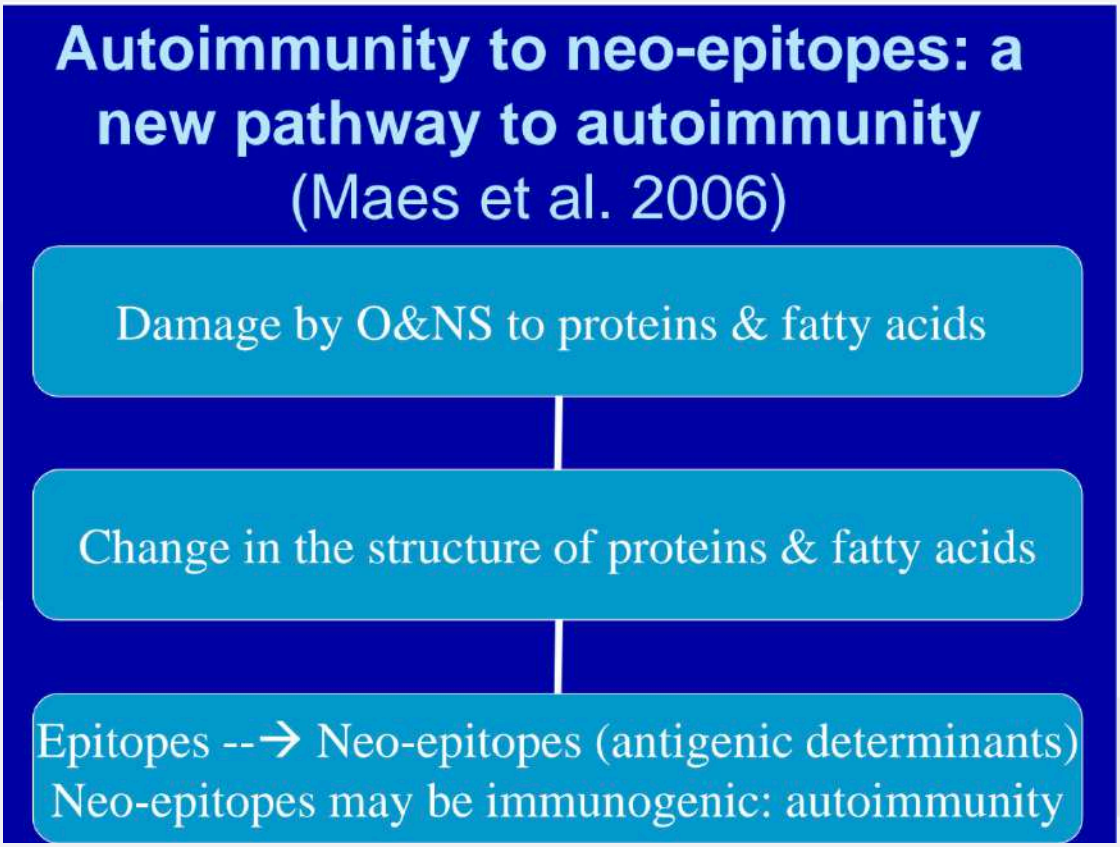
Afb. 43: Verhoogde Ganglioside-antilichamen bij ME/CVS

Zowel de auto-immuniteit tegen gangliosiden als tegen serotonine is direct gecorreleerd met vermoeidheid. Hoe meer auto-immuniteit aanwezig is, hoe meer vermoeidheid, spierpijn en neuro-cognitieve stoornissen zich zullen manifesteren. De auto-immuniteit tegen serotonine en tegen gangliosiden spelen ook een rol bij de symptomen van zowel depressies als van CVS.

[30] High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. Klein R1, Berg PA. Eur J Med Res. 1995 Oct 16;1(1):21-6.

Auto-immuniteit tegen neo-epitopes

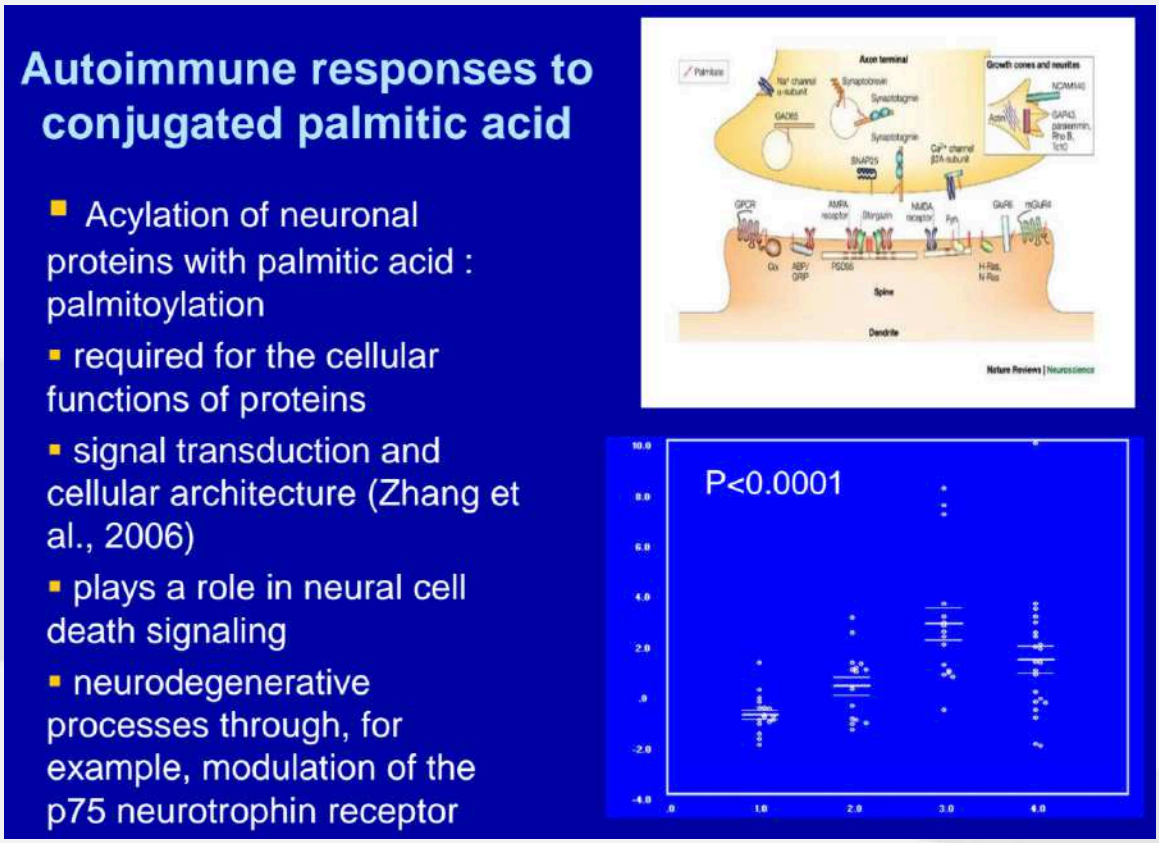
De secundaire auto-immuniteit tegen neo-epitopes is kenmerkend voor MS, depressies en CVS [31]. Het membraan rond de cellen bestaat uit vetten. Door oxidatie worden deze vetten aangevallen en raken ze beschadigd, waardoor ze veranderen van vorm en functie. Door deze vormverandering zullen ze door het immuunsysteem beschouwd worden als een vreemde stof. Ons immuunsysteem reageert daartegen en zo ontstaat de auto-immuniteit tegen onze eigen membranen die door oxidatie veranderd zijn. Je ziet dit terug in afbeelding 44.



Afb. 44: Er ontstaat auto-immuniteit tegen onze eigen membranen die door oxidatie veranderd zijn

[31] IgM-mediated autoimmune responses directed against anchorage epitopes are greater in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) than in major depression. Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Twisk FN, Geffard M. Metab Brain Dis. 2012 Dec;27(4):415-23. doi: 10.1007/s11011-012-9316-8. Epub 2012 May 22.

Doordat de vetzuren beschadigd worden door oxidatieve stress, verandert de structuur van de vetten, maar ook van de eiwitten waardoor neo-epitopen ontstaan die immunogeen zijn. Dit betekent dat ze auto-immuniteit kunnen opwekken en dat noemen we secundaire auto-immuniteit. We zien dit bij ziekten die gekenmerkt worden door een sterke oxidatie zoals MS, depressies, CVS, Alzheimer en bij Parkinson. De resultaten van een onderzoek naar secundaire auto-immuniteit zien we terug in afbeelding 45.

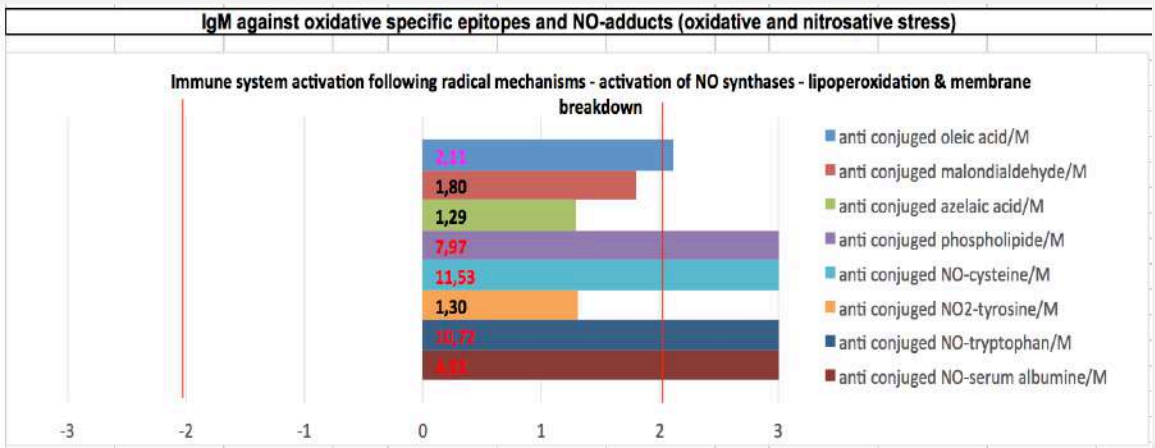


Afb. 45: Er ontstaat auto-immuniteit tegen palmitic acid

Aan de rechterzijde zien we die auto-immuniteitsmetingen bij controle groep (meest linkse kolom). Bij de controlegroep meten we geen auto-immuniteit. Normale gezonde personen hebben meestal ook geen auto-immuniteit. In kolom 2 zien we de metingen bij de groep patiënten met chronische vermoeidheid. De metingen bij de groep patiënten met CVS zien we in kolom 3. In kolom 4, tot slot, zien we de metingen bij de groep patiënten met een depressie. In dit onderzoek is de auto-immuniteit tegen palmitinezuur gemeten, een vetzuur dat ook in de celwanden zit. De auto-immuniteit is sterk toegenomen is bij CVS (kolom 3). Dit wil zeggen dat het membraan aangetast is door oxidatie waardoor de structuur van het membraan veranderd is waardoor er vervolgens een auto-immuniteit tegen is ontstaan.

De membranen vervullen honderden functies in de cel. Ze zijn dus van groot belang voor de totale werking van de cel. Wanneer de membranen niet goed werken, werken onze cellen ook niet goed. Palmitinezuur medieert de functie van honderden eiwitten en receptoren. Wanneer er auto-immuniteit tegen palmitinezuur ontstaat, krijgen we een groot probleem in de synapsen in onze hersenen. De cellen werken niet meer goed als gevolg van oxidatieve stress en de secundaire auto-immuniteit.

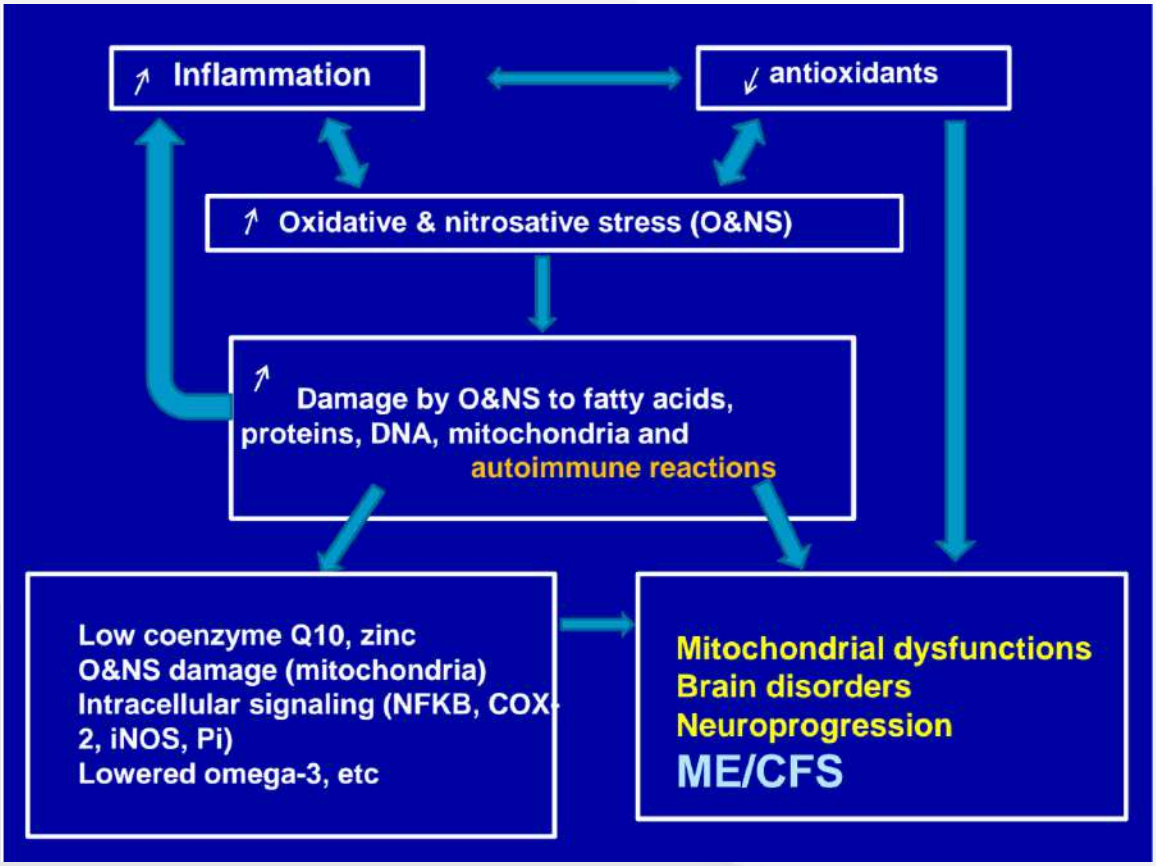
Door bloedonderzoek kunnen we meten of er auto-immuniteit tegen de celmembranen aanwezig is. Men meet de IgM auto-immuunreacties. Men meet de IgM's tegen een aantal stoffen en eiwitten die in de membranen zitten. De resultaten worden uitgedrukt in standaarddeviaties: 0 is normaal, 1 betekent licht verhoogd. Een waarde boven de 2 betekent dat de IgM reactie behoorlijk verhoogd aanwezig is. Bij waarden boven 3 spreekt met van een sterke verhoging. Bij de patiënt in het volgende voorbeeld (afbeelding 46) zijn bepaalde van deze stoffen sterk toegenomen (>10 standaarddeviaties, >11 standaarddeviaties).



Afb. 46: Er is een sterke auto-immuniteit aanwezig met een beschadiging van de membranen waardoor de secundaire auto-immuniteit ontstaat

Deze zeer hoge waarden wijzen er op dat er een sterke auto-immuniteit aanwezig is met een beschadiging van de membranen en dus cellen die minder goed werken: de zenuwcellen, de hartcellen, darmcellen, spiercellen, eigenlijk alle mogelijke cellen. Dit is de secundaire auto-immuniteit die ontstaat door oxidatie.

Hierbij een samenvatting:

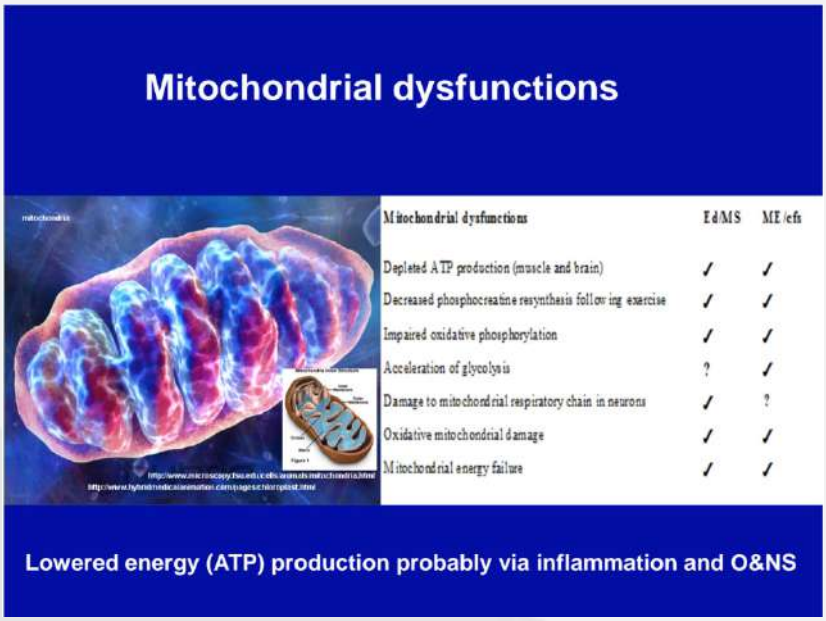


Afb. 47: CVS is een systeemziekte die ontstaat bij ontstekingen, oxidatieve stress en aanleiding geeft tot hersenstoornissen

We hebben al deze verschillende factoren: ontstekingen, de daling van antioxidanten, verlaagd co-enzym Q10, verlaagd zink, verlaagd omega 3, een toename van oxidatieve stress. De oxidatieve stress beschadigt onze membranen, de genen, de eiwitten en doet ook auto-immuun reacties ontstaan. Als gevolg van het geheel van deze gebeurtenissen krijgen we nog andere stoornissen erbij. Bijvoorbeeld stoornissen in de mitochondria en hersenstoornissen. Het gaat hier dus om een systeemziekte die begint met ontstekingen, oxidatieve stress en vervolgens hersenstoornissen tot gevolg heeft.

HOOFDSTUK 9: MITOCHONDRIAAL DISFUNCTIONEREN

Mitochondria zijn onze energieleveranciers o.a. aanwezig in de cellen van de hersenen en spieren. In afbeelding 48 zie je een doorsnede van een mitochondria waar onze energie wordt aangemaakt.



Afb. 48: Onze energie wordt aangemaakt in de mitochondria

De energie die aangemaakt wordt noemen we ATP. We hebben opnieuw de resultaten vergeleken tussen MS en ME/CVS en we zien opnieuw ongeveer hetzelfde (zie afbeelding 48, rechterzijde). De mitochondriën, de energiefabriekjes, zijn eigenlijk disfunctioneel bij MS en bij ME/CVS waardoor er een verminderde aanmaak is van ATP[32, 33, 34]. Verminderde ATP betekent minder energie en dus moeheid, spiermoeheid, concentratiestoornissen. Alles wat met energie te maken heeft. De stoornissen ontstaan door oxidatie en door ontstekingen, want ontstekingen en oxidatie tasten de mitochondriën aan en verminderen de energie-aanmaak in de mitochondriën.

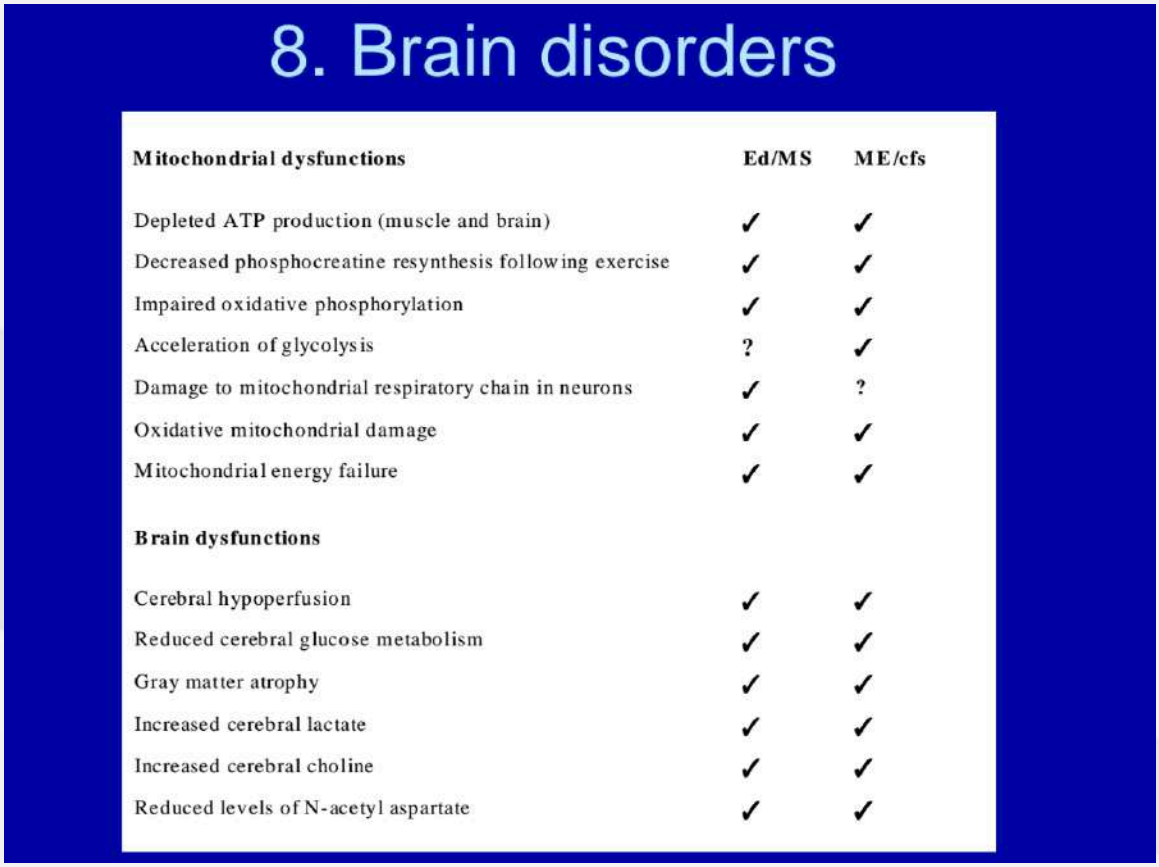
[32] Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. Morris G1, Maes M. Metab Brain Dis. 2014 Mar;29(1):19-36. doi: 10.1007/s11011-013-9435-x. Epub 2013 Sep 10.

[33] The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. Morris G1, Berk M2,3,4,5. BMC Med. 2015 Apr 1;13:68. doi: 10.1186/s12916-015-0310-y

[34] Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. Filler K1, Lyon D2, Bennett J3, McCain N3, Elswick R3, Lukkahatai N4, Saligan LN4. BBA Clin. 2014 Jun 1;1:12-23.

HOOFDSTUK 10: HERSENSTOORNISSEN

De hersenstoornissen zijn ook het gevolg van ontstekingen en oxidatie. In de vergelijking van de hersenstoornissen tussen MS en ME/CVS vinden we uiteraard de aandoeningen in de myeline zoals bij MS niet terug bij ME/CVS, maar andere stoornissen zijn hetzelfde bij de twee ziektebeelden (zie Afb. 49)



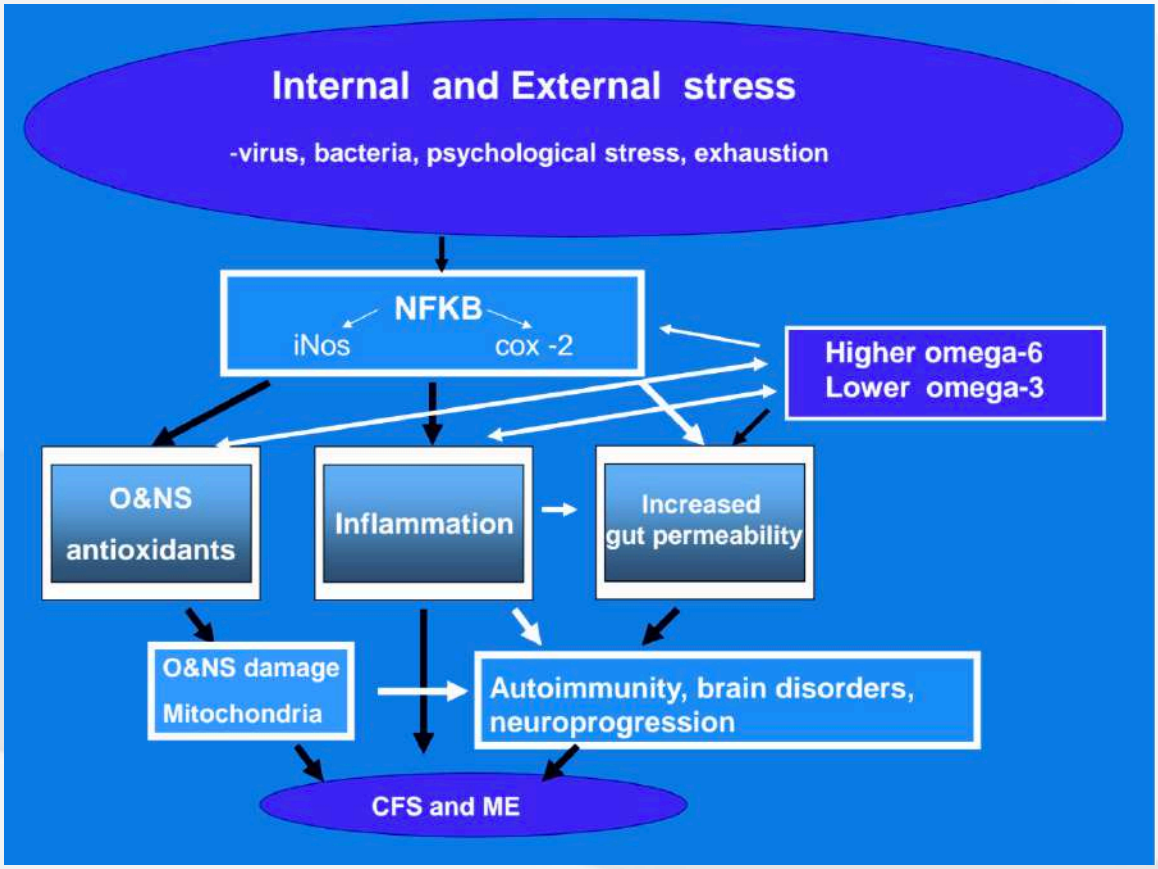
Afb. 49: MS en ME/CVS delen veel dezelfde hersenafwijkingen

Een verminderde perfusie van de hersenen, verminderd glucosemetabolisme en een toename van lactaat komt in de twee ziektebeelden voor. Een aantal specifieke hersenafwijkingen aanwezig bij ME/ CVS, die het gevolg zijn van ontstekingen en oxidatie, komen overeen met de resultaten van patiënten met MS.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

HOOFDSTUK 11: SAMENVATTING

De volgende afbeelding is een samenvatting van wat ME /CVS inhoudt.



Afb. 50: Samenvattend overzicht van CVS ME precies inhoudt

Dus ME/CVS wordt uitgelokt door verschillende virussen en verschillende bacteriën. Psychologische stress kan een rol spelen, maar ook uitputting zoals bij sporters. Deze triggerfactoren stimuleren NF-Kappa-B in de cellen, die op zijn beurt Cox-2 (inflammatiestoffen) activeren. NF-Kappa-B geeft meer ontstekingen, meer oxidatieve stress. Wanneer het gehalte aan Omega 3 is gedaald of er is een relatieve toename van Omega 6, ontstaat er nog meer oxidatie en oxidatieve stress. De lekkende darm kan ook het gevolg zijn van een toename in NF-Kappa-B. We hebben hier een zeer complex geheel van biochemische paden die uiteindelijk aanleiding geven tot beschadigingen door oxidatieve stress met als gevolg een verminderde functie van de mitochondriën en dus een verlaagde ATP (energie).

Deze cascade heeft als gevolg het doen ontstaan van: auto-immuniteit, hersenstoornissen en de neuro-progressie (zenuwcellen in de hersenen die minder goed werken). Dit alles leidt tot vermoeidheid, spierpijnen, neuro-cognitieve stoornissen en dus tot het ziektebeeld CVS of ME. CVS of ME is dus een zeer complexe ziekte met een mogelijke aanwezigheid van verschillende ziekmakende biochemische processen.

Wil je meer informatie bekijk ook een van onze lezingen.

Kamp je zelf al langer met vermoeidheidsklachten en wil je weten of wij iets voor je kunnen betekenen?,

Vul dan hier het contact formulier in voor een

GRATIS ADVIESGESPREK

Ben je een behandelaar en geïnteresseerd in een samenwerking met Newmedix?

Vul dan hier het contact formulier in voor een

GRATIS ADVIESGESPREK

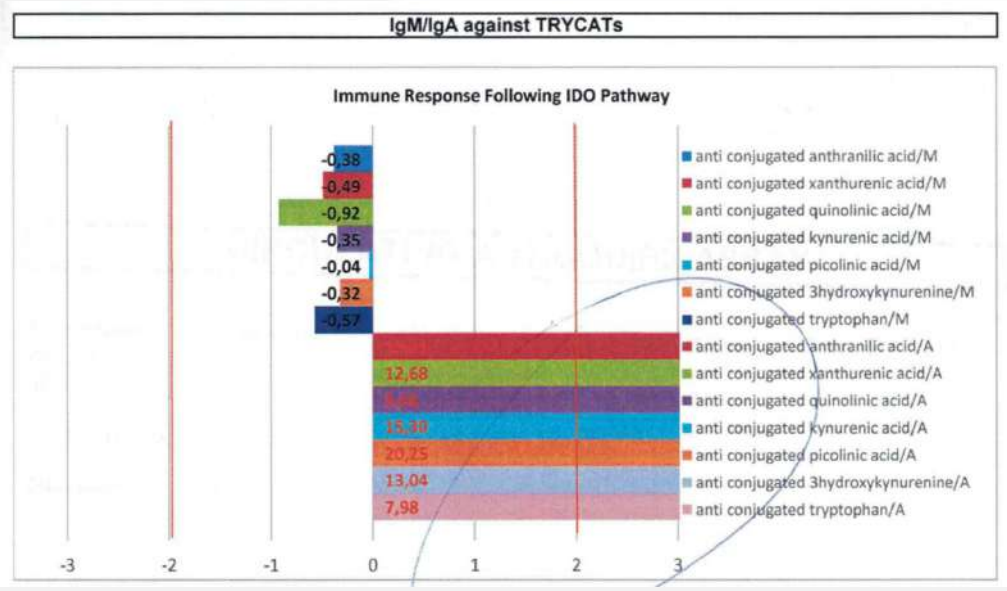
HOOFDSTUK 12: PATIËNT CASUS

Hierna wordt een casus beschreven van een cliënt die is behandeld bij Newmedix op basis van het wetenschappelijk onderzoek wat in dit e-boek aan bod is gekomen.

Deze casus betreft een man van 54 jaar. Hoofdklachten: extreme vermoeidheid, depressief, niet kunnen slapen, extreem lage stressbelastbaarheid. Deze cliënt was niet meer in staat om te werken en zat al meer dan vier jaar ziek thuis.

Uit het initiële labonderzoek (bloed, urine, speeksel en ontlasting) kwam het volgende naar voren:

- Zink verlaagd
- Kalium verlaagd
- Magnesium verlaagd
- Vitamine B12 laag normaal
- Vitamine D verlaagd
- Carnitine verlaagd
- ATP laag normaal (mitochondriale dysfunctie)
- Leverwaarden: AST, ALAT licht verhoogd
- Homocysteine verhoogd
- Cortisol dagcurve verlaagd (bijnier uitputting)
- DHEA verlaagd (bijnier uitputting)
- Alfa-1-antitrypsine verhoogd: inflammatie darmwand
- Calprotectine verhoogd: inflammatie darmwand
- Trycat’s sterk verhoogd (sterk verhoogde neuro-inflammatie, zie plaatje hierna)



Doel behandeling:

- Aanvullen van tekorten vitamines, mineralen aminozuren
- Verlagen van ontstekingen in de darm en lekkende darm
- Verbeteren van de mitochondriale functie & ATP
- Verlagen van de neuro-inflammatie (trycat’s)

Behandeling:

- Aangepast dieet (laag inflammatoir dieet)
- Infusen met vitamines, mineralen en hoge antioxidanten
- Supplementen ondersteunend: vitamines, mineralen, antioxidanten, vetzuren
- Darmprotocol voor het verlagen van darminflammatie en herstellen van de lekkende darm

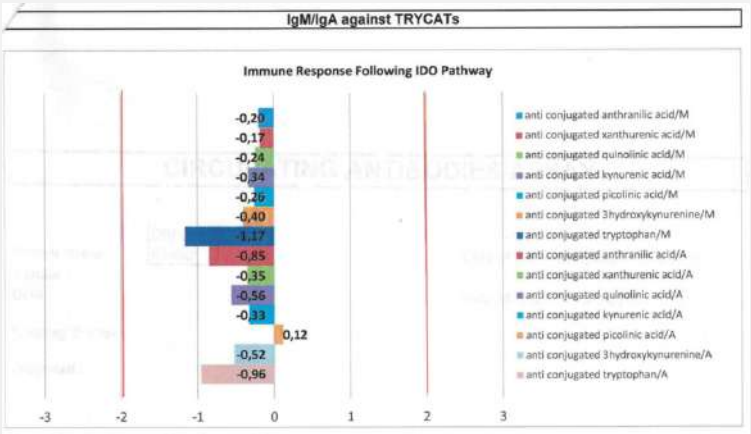
Resultaat:

Na 3 maanden behandeling voelde de cliënt zich al 50% beter. Hij merkte duidelijk meer energie en sliep beter.

Na 12 maanden is de cliënt voor 90% hersteld. Dwz: nagenoeg geen vermoeidheidsklachten meer, normaal slaappatroon, geen depressie klachten meer, stress belastbaarheid sterk toegenomen. Client is na 12 maanden weer voorzichtig aan het werk gegaan. Na 18 maanden is cliënt weer volledig aan het werk gegaan

Ook het follow-up labonderzoek laat een sterke verbetering zien. Ook de extreme neuro-inflammatie is (verhoogde trycat's) genormaliseerd.

- Zink genormaliseerd
- Kalium genormaliseerd
- Magnesium genormaliseerd
- Vitamine B12 genormaliseerd
- Vitamine D genormaliseerd
- Carnitine genormaliseerd
- ATP genormaliseerd
- Leverwaarden: AST, ALAT genormaliseerd
- Homocysteïne genormaliseerd
- Cortisol dagcurve genormaliseerd
- DHEA genormaliseerd
- Alfa-1-antitrypsine genormaliseerd
- Calprotectine genormaliseerd
- Trycat's genormaliseerd (zie plaatje hierna)



newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

WETENSCHAPPELIJKE REFERENTIELIJST:

1.**Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome.** Jason LA1, Corradi K, Gress S, Williams S, Torres-Harding S. Health Care Women Int. 2006 Aug;27(7):615-26.

2.**Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways.** Maes M1, Twisk FN. BMC Med. 2010 Jun 15;8:35. doi: 10.1186/1741-7015-8-35.

3.**The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases.** Morris G1, Berk M2,3,4,5, Galecki P6, Walder K7, Maes M8,9,10,11., Mol Neurobiol. 2016 Mar;53(2):1195-219. doi: 10.1007/s12035-015-9090-9. Epub 2015 Jan 20.

4.**Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome.** Vecchiet J1, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA., Neurosci Lett. 2003 Jan 2;335(3):151-4.

5.**Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS).**Maes M1, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E., Med Sci Monit. 2011 Apr;17(4):SC11-5.

6.**Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms.**Maes M1. Curr Opin Psychiatry. 2009 Jan;22(1):75-83.

7.**Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms.** Kennedy G1, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ, Free Radic Biol Med. 2005 Sep 1;39(5):584-9.

8.**Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder.** Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E., Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):470-6.

9.**Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome?**Castro-Marrero J1, Cordero MD, Segundo MJ, Sáez-Francàs N, Calvo N, Román-Malo L, Aliste L, Fernández de Sevilla T, Alegre J., Antioxid Redox Signal. 2015 Mar 10;22(8):679-85. doi: 10.1089/ars.2014.6181. Epub 2014 Dec 18.

10 **Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. Maes M[1], Mihaylova I, De Ruyter M.**

11.**Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome.** Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(6):715-22.

12.**Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics.**Morris G1, Maes M. BMC Med. 2013 Sep 17;11:205. doi: 10.1186/1741-7015-11-205.

13.**Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data.** Maes M[1], Twisk FN, Johnson C.

14.**The Neuroinflammatory Etiopathology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).** Glassford JA1. Front Physiol. 2017 Feb 17;8:88. doi: 10.3389/fphys.2017.00088. eCollection 2017.

15 **Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor-α, PMN-elastase, lysozyme and neopterin. Maes M[1], Twisk FN, Kubera M, Ringel K.**

16.**Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression.** Maes M1, Twisk FN, Ringel K. Psychother Psychosom. 2012;81(5):286-95. doi: 10.1159/000336803. Epub 2012 Jul 20.

17.**A new case definition of Neuro-Inflammatory and Oxidative Fatigue (NIOF), a neuroprogressive disorder, formerly known as chronic fatigue syndrome or Myalgic Encephalomyelitis: results of multivariate pattern recognition methods and external validation by neuro-immune biomarkers.**Maes M1. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(4):320-9.

18.**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.**Maes M1, Mihaylova I, Leunis JC. J Affect Disord. 2007 Apr;99(1-3):237-40. Epub 2006 Sep 27.

19.**Gut inflammation in chronic fatigue syndrome.**Lakhan SE1, Kirchgessner A. Nutr Metab (Lond). 2010 Oct 12;7:79. doi: 10.1186/1743-7075-7-79.

20.**Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome.**Maes M1, Twisk FN, Kubera M, Ringel K, Leunis JC, Geffard M. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):909-17. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.010. Epub 2011 Oct 2.

21. **Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria.** Maes M1, Leunis JC. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):902-10.

22.**The Many Neuroprogressive Actions of Tryptophan Catabolites (TRYCATs) that may be Associated with the Pathophysiology of Neuro-Immune Disorders.**Morris G, Carvalho AF, Anderson G, Galecki P, Maes M1. Curr Pharm Des. 2016;22(8):963-77.

23.**The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease.**Morris G1, Berk M2,3, Carvalho A4, Caso JR5,6,7, Sanz Y8, Walder K9, Maes M10,11. Mol Neurobiol. 2017 Aug;54(6):4432-4451. doi: 10.1007/s12035-016-0004-2. Epub 2016 Jun 27.

24.**In chronic fatigue syndrome, the decreased levels of omega-3 poly-unsaturated fatty acids are related to lowered serum zinc and defects in T cell activation.** Maes M1, Mihaylova I, Leunis JC. Neuro Endocrinol Lett. 2005 Dec;26(6):745-51.

25.**Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women.**Meydani SN1, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL. J Nutr. 1991 Apr;121(4):547-55.

26.**Increased nuclear factor-κB and loss of p53 are key mechanisms in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS).** Med Hypotheses. 2012 Nov;79(5):607-13. doi: 10.1016/j.mehy.2012.07.034. Epub 2012 Aug 27.

27.**Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta.** Maes M1, Mihaylova I, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Aug;28(4):456-62.

28.**Not in the mind but in the cell: increased production of cyclo-oxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome.** Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Bosmans E. Neuro Endocrinol Lett. 2007 Aug;28(4):463-9

29.**In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation.** Maes M1, Ringel K, Kubera M, Anderson G, Morris G, Galecki P, Geffard M. J Affect Disord. 2013 Sep 5;150(2):223-30. doi: 10.1016/j.jad.2013.03.029. Epub 2013 May 10.

30.**High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders.** Klein R1, Berg PA. Eur J Med Res. 1995 Oct 16;1(1):21-6.

31.**IgM-mediated autoimmune responses directed against anchorage epitopes are greater in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) than in major depression.** Maes M1, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Twisk FN, Geffard M. Metab Brain Dis. 2012 Dec;27(4):415-23. doi: 10.1007/s11011-012-9316-8. Epub 2012 May 22.

32.**Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways.** Morris G1, Maes M. Metab Brain Dis. 2014 Mar;29(1):19-36. doi: 10.1007/s11011-013-9435-x. Epub 2013 Sep 10.

33.**The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders.** Morris G1, Berk M2,3,4,5. BMC Med. 2015 Apr 1;13:68. doi: 10.1186/s12916-015-0310-y.

34.**Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature.** Filler K1, Lyon D2, Bennett J3, McCain N3, Elswick R3, Lukkahatai N4, Saligan LN4. BBA Clin. 2014 Jun 1;1:12-23.

newmedix
TRANSFORMING YOUR HEALTH

COPYRIGHT & DISCLAIMER

Disclaimer:

De informatie in dit boek is niet bedoeld om een één-op-één relatie met een gekwalificeerde gezondheidsprofessional te vervangen, en deze informatie is niet bedoeld als medisch advies. De intentie van deze informatie, is om kennis en informatie te delen. Wij moedigen u aan om uw eigen gezondheidsbeslissingen te nemen, gebaseerd op uw eigen onderzoek en in samenwerking met een gekwalificeerde gezondheidsprofessional.

Copyright:

De auteursrechten rusten bij Newmedix. Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag de inhoud van dit boek niet worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Newmedix.



newmedix

TRANSFORMING YOUR HEALTH