

# Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) of “Systemic Immune Disorder” (SID)?

---

Door Frank Comhaire

Emeritus professor van Endocrinologie

Universitair Ziekenhuis Gent

Huidig adres:

Brakelmeersstraat, 18

9830 Sint Martens-Latem

[Frank@comhaire.com](mailto:Frank@comhaire.com)

## Inleiding

“*What's in a name? that which we call a rose. By any other name would smell as sweet.*” ([William Shakespeare](#), [Romeo and Juliet](#); II,ii,1-2). De naam die aan een ziekte wordt gegeven kan als stigmatiserend worden ervaren door hen die aan de ziekte lijden. In zekere mate is dat nu het geval bij het gebruik van de louter beschrijvende naam “CVS”, vooral sinds deze aandoening door velen wordt benaderd als “stressadaptatie” (Van Houdenhove B, Luyten P et al. 2013) en aanzien als een “somatoforme stoornis” (Westhovens R. 2014) van voornamelijk psychisch-psychologische aard op grond van psycho-sociale elementen (Gupta A, Silman AJ, Ray D, et al. 2007). Recent werd een multidisciplinair “zorgnet” uitgebouwd om de patiënten te helpen (Heytens S, Bouwen A, et al. 2014), gesteund op een psychosociaal behandelingsprincipe waarvan nochtans door het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (2008: KCE evaluatie rapport 88A) was vastgesteld dat de doeltreffendheid gering is (Maes M, Twisk FN. 2009).

Anderzijds stellen meer “organisch georiënteerde klinici” (althans volgens de opinie van Van Houdenhove B, Luyten P et al. 2013) dat het ziektebeeld CVS overeenkomsten vertoont met “Myalgische Encephalopathie of Encephalomyelitis” (Carruthers BM, van de Sande MI, et al. 2011) (ME, code G 93.3 WHO classificatie), en zij beschouwen CVS als een fysieke ziekte waarvan de pathogenese gedeeltelijk bekend is (Comhaire F, 2014). Alhoewel de ziekteclassificatie index ICD-10-CM een duidelijk onderscheid maakt tussen CVS en ME worden, in de praktijk, beide aandoeningen doorgaans als één en dezelfde pathologie beschouwd (Van Houdenhove B, Luyten P et al. 2013).

In de recente literatuur heeft de “organische” hypothese ondersteuning gevonden, waarbij genetische, epigenetische, immunologische en inflammatoire aspecten doorslaggevend zijn. Het huidige artikel refereert hoofdzakelijk naar deze laatste elementen en suggereert een andere naam toe te kennen aan deze ziekte, namelijk “Systemic Immune Disorder” (afgekort tot het letterwoord: SID).

## **Materiaal en methoden**

Volgens David L. Sackett (Sackett DL, Rosenberg WM, et al. 1996), de “vader” van de moderne evidence based medicine, moet EBM de individuele klinische ervaring integreren met de best-beschikbare wetenschappelijke evidentie (“It’s about integrating individual clinical expertise and the best external evidence”). Het huidige artikel integreert de persoonlijke ervaring van de auteur met referenties uit de literatuur, opgezocht via PubMed en Google scholar, en in daarvan afgeleide wetenschappelijke artikels. Daarbij worden de resultaten van diverse klinische studies geïnterpreteerd in het kader van kennis verworven uit de epidemiologie en de fysiopathologie.

## **Resultaten**

### **Persoonlijke klinische ervaring**

Uit de casuïstiek van eigen praktijk is gebleken dat de grote meerderheid van de patiënten het begin van hun klachten kan lokaliseren, zowel in tijd als wat betreft de omstandigheden. Bij het propedeutisch klinisch onderzoek worden vaak geen duidelijke afwijkingen vastgesteld, behalve soms kenmerken van functionele ontregeling zoals spastisch colon (irritable bowel syndrome, IBS) met opvallende

aërocolie, wat kan wijzen op intestinale bacteriële dysbiose. Er zijn patiënten die tachycardie vertonen, of positieve “trigger points” (Wolfe F. 2003; Wolfe F, Clauw DJ, et al. 2010; Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome 2015 ), of lymfadenopathie.

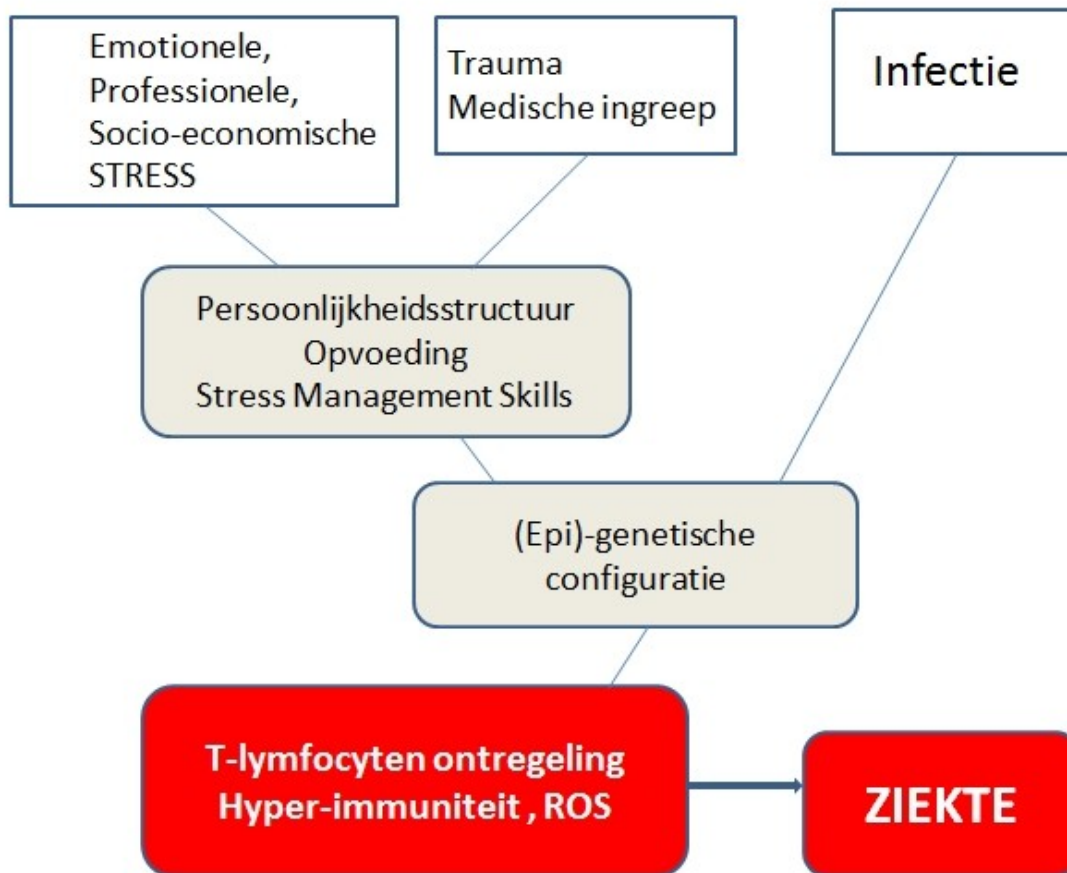
Terwijl in de “routine” bloedanalyses meestal geen abnormale waarden worden vastgesteld, valt op dat een aantal titers van IgG antistoffen tegen externe pathogenen hoog tot zeer hoog zijn. Het gaat om antistoffen tegen het herpes 4 of Epstein-Barr virus (IgG anti viral capsid antigen, VCA)( Robertson P, Beynon S, Whybin R, et al. 2003), of tegen het herpes 5 of Cytomegalie virus, of nog de titer van anti-streptolysine O (ASLO). Vaak vindt men tevens auto-antistoffen zoals een, weliswaar meestal lage, titer van anti-nucleaire antistoffen (ANF of ANA), of antistoffen tegen de schildklier, namelijk anti-peroxydase en/of anti-thyreoglobuline, suggestief voor ziekte van Hashimoto. Het feit dat diverse antistoffen tegelijk voorkomen bij dezelfde patiënt suggereert dat een gestoorde immuniteit betrokken is, eerder dan een specifiek antigeen.

De vraag is of deze biologische kenmerken van verstoorde immuniteit verband houden met de klachten van de patiënten.

### Literatuur en pathogenese

De fysioloog Claude Bernard (1813-1878) heeft benadrukt dat ziekten zich ontwikkelen volgens het principe van “*le grain et le terrain*”, dus zowel een “aanleg” als een uitlokkende factor dienen aanwezig te zijn voor het ontstaan van pathologie. Wat de “aanleg” betreft gaat het om genetische, maar evenzeer om epi-genetische factoren. Die laatsten worden beïnvloed door externe elementen, zoals de voeding en de levenswijze.

De hypothetische pathogenese wordt afgebeeld in figuur 1.



Figuur 1

*Bij personen met beperkte “stress management skills”, op grond van hun persoonlijkheidsstructuur, opvoeding, en andere elementen, kunnen (langdurige) stress, of externe factoren zoals een trauma of een medische ingreep, aanleiding geven tot epi-genetische veranderingen. Die laatste kunnen ook ontstaan als gevolg van infectie of deficiënte voeding. Bij personen met een genetisch polymorfisme of epi-genetische hypermethylering kan ontregeling van de functie van de T-lymfocyten optreden. Hierdoor wordt de immune reactie verstoord, wat aanleiding kan geven tot chronische ontsteking en oxidatieve stress door overproductie van zuurstof radicalen (Reactive oxygen species, ROS). Het zijn die ontstekingsfactoren (voornamelijk cytokines) en de ROS die de ziekteverschijnselen veroorzaken onder de vorm van chronische vermoeidheid, met - onder andere - cognitieve verstoring, emotionele en endocriene ontregeling (CVS), en diffuse spier en pees-pijnen (fibromyalgie).*

Terwijl in 2010 Landmark et al. (Landmark-Hoyvik H, Reinertsen KV et al. 2010) besloten dat de studies over genetische en epi-genetische factoren bij CVS kwalitatief ontoereikend waren, werd in meer recente publicaties wel degelijk single nucleotide polymorphism (SNP) aangetroffen bij CVS patiënten (Schlauch et al. 2015), onder andere in de regio die reguleert voor het COMPT (catechol-O-methyltransferase) dat is gerelateerd met de immune functie (Löbel M, Mooslechner AA et al. 2015), en in het glucocorticoid-receptor gen (NR3C1) (Rajeevan MS, Smith AK, et al. 2007). Eveneens werden bij CVS patiënten patronen van epigenetische veranderingen door DNA-methylering genoteerd in genen gerelateerd met het immuun systeem, het cel metabolisme, en de kinase activiteit (De Vega WC, et al. 2014), in het bijzonder na fysieke inspanning. Allicht vormen deze een element van het “terrein” waarop CVS zich kan ontwikkelen.

Uitlokkende factoren kunnen van velerlei aard zijn, en kunnen betrekking hebben op zowel fysieke, emotionele, professionele, socio-economische (Wong SY, et al.2013) en familiale gebeurtenissen (Lucas RM, et al. 2007; Loevinger BL, et al. 2012), of een ongeval, een trauma, dan wel een medisch ingrijpen. Allemaal hebben deze gemeen dat ze belangrijke en vaak langdurige stress veroorzaken, die bij CVS patiënten mede gepaard gaat met een verminderde reactie van diverse heat shock proteïnen (Thambirajah AA, et al. 2008). Een dergelijke stress kan een relatief hyper-corticisme uitlokken, dat de immune weerstand kan onderdrukken (Craddock CG. 1978; Segerstrom SC, Miller GE. 2006). Hierna kan een overdreven “rebound” fenomeen optreden met hyper-immuniteit (Singh N, Perfect JR. 2007; Coe CL: 1999) via psycho-neuro-immune homeostase (Ziemssen T, Kern S. 2007; Chrousos, G. P. and Gold, P. W. 1992). Aldus ontstaat een verhoogde IgG productie door de geheugen-T-lymfocyten

tegen, bijvoorbeeld, het Epstein-Barr virus (Glaser R, et al. 1993; Pender M. 2012;. Fagundes CP, et al. 2014).

Anderzijds veroorzaken infecties een reactie gekenmerkt door veranderde activiteit van de lymfocyten (Bradley AS, et al. 2013; Morris G, et al. 2014, Maes M et al. 2015) en de granulocyten, die respectievelijk IgG antistoffen en zuurstof radicalen aanmaken. Bij de bacteriële infecties verdient *Borrelia burgdorferi* speciale aandacht, omdat de zogenaamd chronische vorm van de ziekte van Lyme zich, volgens sommigen, kan voordoen als CVS. De hypothese van chronisch Lymeziekte staat evenwel ter discussie (Finoulst M, et al. 2014). In de regel is het onderscheid tussen Lyme ziekte en CVS te stellen op grond van de anamnese, terwijl de biologische testen voor Lyme vaak niet doorslaggevend zijn (Valentine-Thon E, et al. 2007).

Een virale oorzaak van, althans sommige vormen van CVS, lijkt meer aannemelijk (Bansal AS, et al. 2012). In het bijzonder gaat de aandacht naar retrovirussen zoals het human T lymphotropic virus-1 (HTLV, herpes-6 virus) (Martin F, et al. 2014). Dit laatste wordt ook geassocieerd met Hashimoto's thyroiditis (Martin F, et al 2014; Kawai H, et al. 1992; Mizokami T, et al.1994) en met het vermeend verhoogde risico op kanker (Chang CM, 2012), non-Hodgkin's lymfoom in het bijzonder (Levine PH, et al 1992; Jason LA, et al. 2006), die werd vastgesteld bij CVS-patiënten. Een virale infectie zou tevens compatibel zijn met de immunologische en inflammatoire veranderingen die werden vastgesteld bij patiënten met CVS (Klimas NG, et al. 1990), en die zich typisch manifesteren gedurende de eerste 3 jaren van de ziekte (Hornig M, et al. 2015).

Volgens sommige onderzoekers zou het Epstein-Barr virus het humaan endogeen retrovirus K-18 (HERV-K18) kunnen trans-activeren (Sutkowski N, et al. 2001). Dat laatste zou dan, als super-antigen, een hyper-immune reactie van de T-lymfocyten kunnen uitlokken en het risico op auto-immune aandoeningen verhogen (de la Hera B,

et al. 2013). Anderzijds vertoont het Epstein-Barr virus de moleculaire nabootsing (mimicrie) die anti-Sm (Anti-Smith) antistoffen kan induceren (Migliorini P, et al. 2005), die geassocieerd zijn met auto-immuniteit.

Samenvattend kan worden gesteld dat zowel “stressadaptatie” als infectie kunnen leiden tot biologische veranderingen. Enerzijds is er overproductie van immunoglobulines (Hickie IB, et al. 2001) van de IgG klasse, die binden met complement, wat aanleiding geeft tot cytotoxiciteit en tot ontstekingsreactie met aanmaak van cytokines (Lorusso L, et al. 2009) en interferon (Hornig M, et al. 2015). Anderzijds worden de granulocyten geactiveerd met (over)-productie van zuurstof en stikstofradicalen (reactive oxygen species, ROS)( Maes M, et al. 2009).

### **Van pathogenese naar pathologie**

Het is de combinatie van het immunoglobuline-complement complex, de inflammatoire cytokines en het interferon enerzijds, en de oxidatieve overbelasting anderzijds, die aan de basis ligt van de klachten bij CVS patiënten. Immers wordt de functie van de mitochondriën geremd (Vernon SD, et al. 2006; Filler K, et al. 2014; Armstrong CW, et al. 2014; Morris G, Maes M. 2014), met gestoorde activiteit van het AMP-kinase (Brown AE, et al. 2015), verminderde aanmaak van adenosine trifosfaat (ATP) (Meeus M, et al. 2013; Lengert N, Drossel B. 2015), en versnelde overgang naar anaeroob metabolisme met opstapeling van melkzuur (Vermeulen RC, et al. 2010), onder andere in de spieren. Dit heeft verminderde spierkracht, langzamere recuperatie na inspanning, en diffuse spierpijn voor gevolg (Meeus M, et al. 2013).



De neuro-ontsteking (Harrington ME. 2012) en oxidatieve overbelasting hebben belangrijke gevolgen voor de hersenfunctie (Bower JE. 2012). De permeabiliteit van de wand van de intracerebrale capillairen kan zijn toegenomen als gevolg van oxidatieve en inflammatoire schade aan de vaatwand, waardoor de doorlaatbaarheid van de bloed-hersen barrière voor inflammatoire cytokines toeneemt (Bested AC, et al. 2001; Abbott NJ, et al. 2006). De mitochondria van de neuronen worden dysfunctioneel, en de concentratie van lactaat in het cerebrospinale vocht verhoogt (Shungu DC, et al. 2012). De oxygenatie van de prefrontale cortex is significant verminderd tijdens inspanning (Neary P, et al. 2008). Tevens worden de microglia of astrocyten geactiveerd, met toegenomen myelinatie in de prefrontale hersenregio (Miller AH, et al. 2014; Barnden LR, et al. 2015). Er werden afwijkingen vastgesteld in de witte hersenstof van de boogvormige bundel (fasciculus arcuatus) (Zeineh MM, et al. 2015), en van de “resting-state functional connectivity” (Gay CW, et al. 2015), die wordt aanzien als een maatstaf voor de plasticiteit van het neurale netwerk, waardoor cognitieve problemen worden verklaard (Nakatomi Y, et al. 2014). Het is mogelijk dat de verhoogde prefrontale myelinatie verband houdt met toename van korte zenuwuitlopers ter compensatie van de verstoorde geleiding in de fasciculus arcuatus. Naast de verstoorde cellulaire energie productie is ook de neurotransmissie ter hoogte van de synapsen aangetast (Maes M. A 2015).

Deze afwijkingen zijn specifiek, en ze werden niet waargenomen bij patiënten met vermoeidheid na kanker (Prinsen H, et al. 2013). Gelijkaardige veranderingen werden wel vastgesteld bij veteranen die lijden aan de “golf oorlog ziekte” (Rayhan RU, et al. 2013) en bij patiënten met het “post traumatic stress disorder” (Passos IC, et al. 2015). Er zijn sterke aanwijzingen voor een verband tussen de vaardigheid om te gaan met stress (“stress management skills”) enerzijds, en de mate van inflammatoire reactie,

onder de vorm van verhoogde concentratie van Interleukines 6 en 1 $\beta$  en van tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ) in bloed, met de daaruit voortspruitende neuro-immune processen en vermoeidheid anderzijds (Lattie EG, et al. 2012).

Merkwaardig is dat de verhoogde concentratie van deze cytokines werd vastgesteld gedurende de beginperiode van de ziekte, doch na een 3-tal jaren een afname van de concentraties van de Interleukines 7 (dat belangrijk is voor de lymfocyten ontwikkeling) en 16 (een chemo-attractant voor immune cellen), en van de Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) werd gemeten (Landi A, et al. 2015). In een experimenteel muizenmodel van auto-immune encephalomyelitis wordt vooral het Interleukine 1 $\beta$  in verband gebracht met pijn als gevolg van verhoogde nociceptie (Rodrigues DH, et al. 2015), dus een toegenomen gevoeligheid van het perifeer en van het centraal zenuwstelsel voor pijnprikkels (Rodrigues DH, et al. 2015).

Er zijn meerdere onderzoeken verricht van de hersendoorbloeding met behulp van diverse technieken zoals single-proton emission computed tomography (SPECT) bij patiënten met CVS (Mena IG. 2009; Biswal B, et al. 2011). Daarbij werd vastgesteld dat de doorbloeding van het limbische systeem en de hippocampus is afgenomen bij CVS patiënten (Carruthers BM, et al. 2011). Mogelijk berust dit op een afname van de concentratie van de Vascular Endothelial Growth Factor A (Storkebaum E, Carmeliet P. 2004) die werd gemeten in het bloed van patiënten met langdurig CVS (Landi A, et al. 2015). De ongunstige effecten van de verminderde doorbloeding worden versterkt door de verhoogde homocysteïne concentratie (Lehotsky J, et al. 2015) die werd vastgesteld in het cerebrospinaal vocht van CVS patiënten (Regland B, et al. 1997). De hypoperfusie is vergelijkbaar met, maar niet identiek aan, wat wordt waargenomen bij depressieve patiënten. De verminderde doorbloeding is geassocieerd met verstoorde functie van de basale ganglia en de thalamo-hypothalamische regio (Miller AH, et al.

2014), wat ontregeling van het dag-nacht ritme en slaapstoornissen verklaart, en – samen met de aantasting van de amygdala – in verband wordt gebracht met depressieve stemming.

Het is niet duidelijk of sommige aandoeningen, die worden toegeschreven aan neurovegetatieve dystonie (Van Cauwenbergh D, et al. 2014), zoals orthostatische tachycardie (Reynolds GK, et al. 2014) en functionele colopathie (Irritable Bowel Syndrome, IBS) verklaard kunnen worden door de ontregeling van de basale ganglia. (Henningsen P, et al. 2005). Anderzijds lijkt het aannemelijk dat intestinale bacteriële dysbiose een rol kan spelen bij het in stand houden van sommige klachten (Frémont M, et al. 2013) via de microbiota-darm-hersen as (Montiel-Castro AJ, et al. 2013), al of niet via een mechanisme van “leaky gut” (Maes M, Leunis JC. 2014). Bij het zogenaamde leaky gut syndroom is er sprake van een verhoogde permeabiliteit van de darmwand voor moleculen die normaal niet doorheen de “tight junctions” (dichte aansluiting tussen de cellen) van de darmwand mogen passeren. Dit zou aanleiding geven tot allerlei klachten waaronder chronische vermoeidheid en gewrichtspijnen. Dit “lekkende darm” syndroom werd vastgesteld bij sommige patiënten met ernstige darmziekten, en ook soms in associatie met prikkelbare darm (Irritable Bowel Syndrome, IBS), ook wel spastische colitis of functionele colopathie genoemd. De “lekkage” kan worden aangetoond met behulp van de lactose/mannose test. Daarbij drinkt de persoon een oplossing van twee suikers: één met een kleine molecule (lactose) en één met een grote molecule (mannose). In de urine, die wordt opgevangen gedurende 6 uren na het drinken van deze suikers, wordt de hoeveelheid van beide suikers gemeten. Normaal is vooral de lactose aanwezig in de urine, en weinig mannose. Bij een verhoogde hoeveelheid mannose in de urine

wordt besloten dat de doorlaatbaarheid van de darm verhoogd is, en spreekt men van lekkage (Hollander 1999).

Sympathische ontregeling wordt ook verantwoordelijk geachte voor de capillaire veranderingen vastgesteld met behulp van kwantitatieve capillaroscopie van de nagelriem (Choi et al. 2015). De dilatatie van de capillaire “loops” (Frödin et al. 1988) wordt aanzien als compensatie voor de verminderde capillaire diameter en densiteit van CVS patiënten, die zelf misschien gerelateerd zou kunnen zijn met een tekort aan Vascular Endothelial Growth Factor A (Landi A, et al. 2015).

De hypothalamo-hypofyse-bijnier as kan worden beïnvloed (Van Den Eede F, et al. 2007) met een soms verlaagde concentratie van het dehydro-epi-androsteron sulfaat (DHEAS) en van de matinale cortisolemie (Roberts AD, et al. 2004; Nater UM, et al. 2008). Verder kan van de hypothalamie secretie van het luteïniserend hormoon vrijstellend hormoon (LHRH) ontregeld raken, wat leidt tot cyclusstoornissen bij de vrouw, en hypoandrogenisme bij de man. Ook kan de secretie van het antidiuretisch hormoon wisselen met van-dag-tot-dag veranderlijke diurese voor gevolg (Peroutka SJ. 1998).

Autoimmunitet tegen de schildklier veroorzaakt de ziekte van Hasimoto, en al-of-niet gecompenseerde hypothyreose.

De biologische tekenen van verhoogde immuniteit en inflammatie blijken te veranderen in de loop van het ziekteproces. Ze zijn in de regel het meest uitgesproken in de eerste 3 jaren, alhoewel ze ook nadien kunnen persisteren. Daarenboven is de intensiteit van de klachten niet steeds gecorreleerd met de biologische afwijkingen.

## Diagnose

Het stellen van de diagnose bij CVS is moeilijk. Ik moge verwijzen naar de “Classificerende diagnostische protocollen” van het Vlaams Agentschap voor Personen met een Handicap (VAPH) (VAPH. 2013). Meerdere lijsten met major en minor criteria werden opgesteld. Toch blijft het in eerste instantie een uitsluitingsdiagnose waarbij zorgvuldig alle andere oorzaken van de klachten moeten worden opgespoord (Haliloglu S, et al. 2014). Nauwkeurige biologische evaluatie is noodzakelijk met het oog op eventuele ondersteuning van de tentatieve diagnose. Daarbij zijn diverse immunologische (bijvoorbeeld IgG antistoffen tegen Epstein-Barr virus, tegen Cytomegalie virus, Antistreptolysine-O titer, antistoffen tegen de schildklier, Anti-nucleaire factor) en inflammatoire testen (bijvoorbeeld dosering van Interleukines 1 $\beta$  en 6, van tumor necrosis factor alfa, CRP, Eiwit electroforese, sedimentatiesnelheid, perifeer bloed onderzoek met telling en differentiatie van witte bloedcellen en lymphocyten cluster differentiatie) belangrijk. Tevens kunnen markers van oxidatieve overbelasting (bijvoorbeeld dosering van het 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, en van malondialdehyde) nuttig zijn. Momenteel bestaat evenwel geen enkele “absolute” (biologische) diagnostische test die toelaat CVS te bewijzen, dan wel te verwerpen. De “classificerende diagnostische protocollen” (VAPH. 2013) dienen daarom eerder als hulpmiddel te worden aanzien, en ze zijn aan herziening

toe in het licht van de recente bevindingen op de gebieden van genetische en epigenetische veranderingen, van de immunologie, de inflammatie, en de hersenfunctie.

## Behandeling

De behandeling van CVS blijft een onderwerp van controverse, waarbij – helaas – door sommige artsen en therapeuten wordt voorbij gegaan aan het “primum non nocere”-principe, en de goedgegelovige en vaak radeloze patiënten daarenboven worden geconfronteerd met onnodig hoge kosten. Alhoewel enkele hoopgevende resultaten werden gerapporteerd, bestaat momenteel geen bewezen curatieve therapie.

*Causale behandeling* kan worden gericht op vermeende virale infectie met behulp van langdurige toediening van de antivirale middelen Valganciclovir of Valacyclovir die succesvol leek te zijn bij patiënten met een hoge titer van IgG antistoffen tegen humaan herpesvirus-6 (T-cell lymphotropic virus) en Epstein-Barr virus (Kogelnik AM, et al. 2006; 93. Lerner AM, et al. 2007; Montoya JG, et al. 2013; Henderson TA. 2014).

Alsnog zijn geen onderzoeken gebeurd met medicatie die gericht is tegen retrovirus infectie (De Clercq E. 2003; Oakes B, et al. 2013; Ablashi DV. 2015). Het nut van langdurige antibiotische behandeling gericht tegen vermeende *Borrelia* infectie is twijfelachtig (Krupp LB, et al. 2003).

Aanpassing van de levenswijze, de familiale-, sociale- en werkomgeving is noodzakelijk met het oog op het verminderen van stresserende factoren, ten einde de “belastbaarheidslimiet” niet te overschrijden. De vaardigheid om te gaan met stress (stress management skills) kan worden verbeterd door relaxatie- en

meditatietechnieken zoals Zen-yoga, transcendentale meditatie, autogene training volgens Schultz (1932), of mindfulness, die in het “westen” werd geïntroduceerd door Jon Kabat-Zinn (Rimes KA, et al. 2013; Lakhan SE, Schofield KL. 2013).

*Organotrope behandeling* is gericht is op het onderdrukken van de verstoorde immune reactie door depletie van de B-lymfocyten met behulp van herhaalde infusen van rituximab. Deze behandeling resulteerde in een matige tot belangrijke verbetering van de vermoeidheidsklachten bij twee derden van de patiënten (Fluge O, et al. 2015). Verder multicentrisch onderzoek op een grotere groep patiënten is momenteel lopende.

Immuno-modulatoren, zoals hydroxychloroquine of azathioprine, werden niet systematisch uitgetest, doch van rintatolimod behandeling (een Tol-like Receptor-3, agonist die interfereert met de productie van Interferon-1; niet verkrijgbaar in België) werd een gunstig effect beschreven bij een derde van de patiënten (Strayer DR, et al. 2012).

Gamma globuline toediening was niet effectief in de behandeling van CVS (Peterson PK, et al. 1990; Vollmer-Conna U, et al. 1997), dan wel enigszins succesvol in combinatie met antivirale behandeling (Tirelli U, et al. 2013).

Omdat bij sommige patiënten met CVS een verminderde cortisol antwoord werd vastgesteld na stress en een gestoord dag-nacht ritme van de hypothalamo-hypofyse-bijnier as (Van Den Eede F, et al. 2007; Roberts AD, et al. 2004) werd het effect van laag-gedoseerde cortisol substitutietherapie uitgetest. Evenwel was het resultaat hiervan beperkt (Tirelli U, et al. 2013), en het weegt niet op tegen de gekende potentiële nevenwerkingen (McKenzie R, et al. 1998). Bij verlaagde concentratie van dehydroepiandrostronsulfaat in bloed genomen in de voormiddag, kan substitutie

worden overwogen met oraal dehydroepiandrosteron (officinaal) in te nemen na het ontbijt.

Hypothyreose door ziekte van Hashimoto wordt *lege artis* behandeld met een adequate dosis van thyroxine, soms in combinatie met trijodothyronine.

Intermittente hoog-gedoseerde intraveneuze corticotherapie is geïnspireerd op de behandeling die wordt toegepast bij patiënten lijdend aan chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIPD)(Klehm J, et al. 2015), en biedt soelaas aan sommige fibromyagie patiënten.

*Symptomatische behandeling* bestaat meestal uit de combinatie van een antidepressivum (meestal Amitriptyline), met een slaappil, en pijnstillers variërend van paracetamol tot opiaten. Na verloop van tijd is deze aanpak niet alleen weinig efficiënt gebleken, maar tevens verslavend, en de cognitieve functies kunnen er nog sterker door verstoord raken (Painter JT, et al. 2013).

Gabapentine en Pregabaline zijn geregistreerd voor de behandeling van neuralgische pijn (Painter JT, 2013). Bij sommige fibromyalgie patiënten zijn deze anti-epileptica vrij efficiënt (Crofford LJ, et al. 2005; Roth T, et al. 2015 ), doch de behandeling wordt vaak onderbroken wegens nevenwerkingen zoals draai-duizeligheid en slaperigheid (Parsons B, et al. 2015).

De parenterale toediening van hoge dosissen van vitamine B (cyanocobalamine, plus pyridoxine en thiamine) kan een tijdelijk gunstig effect sorteren, vooral wat betreft de vermoeidheidsklachten.

*Complementaire en alternatieve therapie* (Cassisi G, et al. 2013) omvat toediening van een nutrijn dat een ondersteunend effect kan sorteren (Comhaire 2014). Daarbij



wordt gebruik gemaakt van diverse plantextracten, vitaminen (Maric D, et al. 2014), mineralen en aminozuren, zoals de combinatie van antioxidanta (astaxanthine) en ubiquinone Q10 (Bentler SE, et al. 2005; Cordero MD, et al. 2012), selenomethionine, zincpicolinaat), natuurlijke anti-inflammatoire middelen (anthocyanidines), carnitines (Owen L, Sunram-Lea SI. 2011; Malaguarnera M. 2012; Nicolson GL. 2014), het extract van een fyto-adaptogeen zoals *Lepidium meyenii* (Panossian A, Wikman G. 2009) of *Rhodiola rosea* (Panossian et al. 2010), en de vitaminen B6, B9 (Lundell K, et al. 2006) en B12. Deze samenstelling is vrij van nevenwerkingen, en poogt de gevolgen van de hyper-immune status en de oxidatieve overbelasting te corrigeren, en de mitochondriale functie te ondersteunen (Castro-marrero J, et al. 2015) . Ook poly-onverzadigde omega 3 vetzuren met lange keten kunnen nuttig zijn voor dit laatste (Puri BK, et al. 2004; Kang JX, Weylandt KH. 2008). Het slaappatroon kan soms worden verbeterd door gebruik te maken van melatonine (Rondanelli M, et al. 2011; Scheer FA, et al. 2012), dat tevens het pijnstillend effect van amitriptyline blijkt te versterken bij fibromyalgie patiënten (De Zanello SA, et al. 2014).

In geval van zogenaamde “leaky gut” wordt een voedingssupplement gegeven dat is samengesteld uit diverse vitaminen, spijsverteringsenzymen, regelaars van de zuurtegraad, en substanties die de darmflora zouden optimaliseren. Er is evenwel weinig literatuur die het gunstig effect van deze behandeling ondersteunt (Maes en Leunis, 2008). Sommige patiënten ondervinden voordeel van de regelmatige inname van bier- of bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*) dat de intestinale dysbiose gunstig kan beïnvloeden.

*Experimentele behandelingen.* Momenteel wordt geëxperimenteerd met repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) (Rossini m, Rossi S, 2007; Lefaucheur JP et al. 2014) die met succes wordt aangewend bij therapie-resistente pijnklachten

en depressie. In specifieke gevallen kan de neurotransmissie mogelijk worden bevorderd door het 4-amino-pyridine, waarvan een batig effect is aangetoond bij patiënten met multiple sclerose (Goodman AD en StoneRT, 2013). Het is echter te vroeg om enige suggestie te doen omtrent het toepassen van deze behandelingsmodaliteiten bij patiënten met myalgische encephalopathie.

Uiteraard zijn *algemene voorschriften* aangaande de levensstijl essentieel, zoals tabaksverbod, regelmatige dagindeling, evenwichtige voeding, beperking van alcohol gebruik en voldoende beweging. Over het nut van het toedienen van een probioticum of een nutrijn gericht op de vermeende “leaky gut” bestaat discussie wegens het gebrek aan gecontroleerde studies. Water-aerobics (aqua-gym) wordt door nogal wat patiënten als heilzaam ervaren.

De *efficiëntie van diverse methoden van behandeling* varieert in de literatuur van nauwelijks 20% tot 90%, mede afhankelijk van het criterium dat wordt gebruikt om het succes te beoordelen (Joyce J, et al. 1997). De combinatie van aanpassing van de levenswijze en het voedingspatroon, mindfulness, nutrijn gebruik, en water-aerobics resulteert, in mijn ervaring, bij zowat 4 op 5 patiënten in een voldoende verbetering van de toestand om werkhervatting mogelijk te maken, al is het vaak slechts in een halftijdse invulling.

## **Conclusie**

Steeds meer onderzoek omtrent fibromyalgie/chronischvermoeidheidssyndroom wijst op een immunologische ontregeling als belangrijkste pathogeen mechanisme. Daarom verdient de benaming van deze ziekte “systemic immune disorder” de voorkeur. De hypothese die exclusief een “stress adaptatie” en sympathische

dysfunctie poneert lijkt voorbijgestreefd, omdat dit slechts een deel van de pathogenese zou kunnen verklaren. Aldus zal de zuiver psychosomatische benadering weinig baat brengen voor deze patiënten, die zich door deze aanpak daarenboven gestigmatiseerd voelen. In afwachting van een (meer) efficiënte causale behandeling is individueel aangepaste organotrope en complementaire therapie allicht de beste benadering. Daarbij zijn empathisch respect voor de patiënt en een veelzijdige invalshoek uiterst belangrijk, zoals dat trouwens het geval moet zijn voor iedere medische tussenkomst.

## Referenties

Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41-53.

Ablashi DV. Viruses and chronic fatigue syndrome: current status.

[www.ncf-net.org/library/jcfsvirus95.htm](http://www.ncf-net.org/library/jcfsvirus95.htm) Accessed 2-12-2015.

Armstrong CW, McGregor NR, Butt HL, Gooley PR. Metabolism in chronic fatigue syndrome. *Adv Clin Chem* 2014; 66: 121-172.

Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 24-31.

Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, et al. Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. *NMR Biomed* 2015; 28: 404-413.

Bentler SE, Hartz AJ, Kuhn EM. Prospective observational study of treatments for unexplained chronic fatigue. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 625-632.

Bested AC, Saunders PR, Logan AC. Chronic fatigue syndrome: neurological findings may be related to blood—brain barrier permeability. *Med Hypotheses* 2001; 57: 231-237.

Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome assessed by arterial spin labelling. *J Neurol Sci* 2011; 301: 9-11.

Bower JE. Fatigue, brain, behaviour, and immunity: summary of the 2012 named series on fatigue. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 1220-1223.

- Bradley AS, Ford B, Bansal AS. Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 73-80.
- Brown AE, Jones DE, Walker M, Newton JL. Abnormalities of AMPK activity and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e122982.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL. et al. Myalgic encephalitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-338.
- Cassisi G, Ceccherelli F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia: a practical clinical debate of agreements and contrasts. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6 Suppl 79): S134-152.
- Castro-marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal* 2015; 22: 679-685.
- Chang CM, Warren JL, Engels EA. Chronic fatigue syndrome and subsequent risk of cancer among elderly US adults. *Cancer* 2012; 118: 5929-5936.
- Choi DH, Kim HS. Quantitative analysis of nailfold capillary morphology in patients with fibromyalgia. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 531-537.
- Chrousos, G. P. and Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267(Mar 4), 1244-52.
- Coe CL: Concepts and models of immunological changes during prolonged stress. in: *Psychoneuroimmunology: an interdisciplinary introduction*, Edit: Shedowsky M, Tewes U, Publ. Springer science & business media. 31 Oct 1999: 321.
- Comhaire 2014. The internist's view on myalgic encephalopathy and complementary/alternative treatments. In: *Chronic Fatigue Syndrome: risk factors, management and impact on daily life*. Edit: Connor Hudson. Publ. Nova Science Publishers Inc. 2014; pp 1-16
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb 10. 3, Current Case Definitions and Diagnostic Criteria, Terminology, and Symptom Constructs and Clusters. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK284898>
- Cordero MD, Cano-Garcia FJ, Alvocer-Gomez E, et al. Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q10 effect on clinical improvement. *PLoS One* 2012; 7: e35677.
- Craddock CG. Corticosteroid-induced lymphopenia, immunosuppression, and body defence. *Ann Intern Med* 1978; 88: 564-566.
- Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 246-250.

Crofford LJ, Rowbothan MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-1273.

De Clercq E. Potential of acyclic nucleoside phosphonates in the treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1: 21-43.

de la Hera B, Varadé J, Garcia-Montojo M, et al. Role of human endogenous retrovirus HERV-K18 in autoimmune disease susceptibility: study in the Spanish population and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e62090.

De Vega WC, Vernon SD, McGowan PO. DNA methylation modifications associated with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2014 Aug 11; 9(8):e104757.

De Zanello SA, Vercelino R, Laste G, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia : a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15:40.

Fagundes CP, Jaremka LM, Glaser R et al. Attachment anxiety is related to Epstein-Barr virus latency. *Brain Behav Immun* 2014; 41: 232-238.

Filler K, Lyon D, Bennett J, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: a review of the literature. *BBA clinical* 2014; 1: 13-23.

Finoulst M, Vankrunkelsven P, Lagrou K. Is het chronisch vermoeidheidssyndroom in werkelijkheid soms chronische Lymeziekte? *Tijdschrift voor geneeskunde* 2014; 70: 464-467.

Fluge O, Risa K, Lunde S, et al. B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with Rituximab maintenance treatment. *PLoS One* 2015; 10: e0129898.

Frémont M, Coomans D, Massart S, De Meirleir K. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe* 2013; 22: 50-56.

Frödin T, Bengtsson A, Shogh M. Nail fold capillaroscopy findings in patients with primary fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 1988; 7: 384-388.

Gay CW, Robinson ME, Lai S, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: results of seed and data-driven analysis. *Brain Connect* 2015 Nov 10 [Epub ahead of print].

Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH et al. Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students. *Health Psychol* 1993; 12: 435-442.

Goodman AD, Stone RT. Enhancing neural transmission in multiple sclerosis (4-aminopyridine therapy). *Neurotherapeutics* 2013; 10: 106-110.

Gupta A, Silman AJ, Ray D, et al. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 666-671.

Haliloglu S, Carlioglu, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1275-1280.

Harrington ME. Neurobiological studies of fatigue. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 93-105.

Henderson TA. Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents. *Adv Mind Body Med* 2014; 28: 4-14.

Henningsen P, Jacobsen T, Schiltenswolf M, Weiss MG. Somatization revisited: diagnosis and perceived cause of common mental disorders. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 85-92.

Heytens S, Bouwen A, Spooren D et al. Een multidisciplinair zorgnet voor abnormale vermoeidheid en het chronischvermoeidheidssyndroom in Oost- en West-Vlaanderen. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2014; 70: 732-740

Hickie IB, Bansal AS, Kirk KM, et al. A twin study of the etiology of prolonged fatigue and immune activation. *Twin Res* 2001; 4: 94-102.

Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 410-416.

Hornig M, Montoya JG, Klimas NG , et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CVS are present early in the course of illness. *Science Advances* 01 Feb 2015; 1: e1400121.

Jason LA, Corradi K, Gress S, et al. Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int.* 2006; 27: 615-626.

Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Q J Med* 1997; 90: 223-233.

Kang JX, Weylandt KH. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Subcell Biochem* 2008; 49: 133-143.

Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol* 1992; 38: 138-141.

Klehmet J, Staudt M, Ulm L, et al. Circulating lymphocyte and T memory subsets in glucocorticosteroid versus IVIG treated patients with CIPD. *J Neuroimmunol* 2015; 283: 17-22.

Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunological abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990: 1403-1410.

Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, et al. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; suppl1: S33-S38.

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 24: 1923-1930.

Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71834.

Landi A, Broadhurst D, Vernon SD, et al. Reductions in circulating levels of IL-16, IL-7 and VEGF-A in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Cytokine* 2015; 78: 27-36.

Landmark-Hoyvik H, Reinertsen KV, Loge JH et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PM R* 2010; 2: 456-465.

Lattie EG, Antoni MH, Fletcher MA, et al. Stress management skills, neuroimmune processes and fatigue levels in persons with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2012 ; 26 : 849-858.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-2206.

Lehotsky J, Petras M, Kovalska M, et al. Mechanism involved in the ischemic tolerance in brain: effect of the homocysteine. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35: 7-15.

Lengert N, Drossel B. In silico analysis of exercise intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Biophys Chem* 2015; 202: 21-31.

Lerner AM, Beqai SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. Valacyclovir in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 2007; 21: 707-713.

Levine PH, Peterson D, McNamee FL, et al. Does chronic fatigue syndrome predispose to non-hodgkin's lymphoma? *Cancer Res* 1992; 52: 5516s-5518s.

Löbel M, Mooslechner AA, Bauer S et al. Polymorphism in COMT is associated with IgG3 subclass level and susceptibility to infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*; Aug 14 2015; 13: 264

Loevinger BL, Shirtcliff EA, Muller D et al. Delineating psychological and biomedical profiles in a heterogeneous fibromyalgia population using cluster analysis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 677-685.

Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E , et al. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 287-291.

Lucas RM, Posonby AL, Dear K. Mid-life stress is associated with both up- and down-regulation of markers of humoral and cellular immunity. *Stress* 2007; 10: 351-361.

Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM. Clinical activity of folinic acid in patients with chronic fatigue syndrome. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 399-404.

Maes M. A new case definition of neuro-inflammatory and oxidative fatigue (NIOF), a neuroprogressive disorder, formerly known as chronic fatigue syndrome or myalgic encephalitis: result of multivariate pattern recognition methods and external validation bio neuro-immune biomarkers. *Neuroendocrine letters* 2015; 36: 320-329.

Maes M, Bosmans E, Kubera M. Increased expression of activation antigens on CD8+ T lymphocytes in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: inverse association with lowered CD19+ expression and CD4+/CD8+ ratio, but no associations with (auto)immune, leaky gut, oxidative and nitrosative stress biomarkers. *Neuro Endocrinol Lett* 2015; 19: 439-446.

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.

Maes M, Leunis JC. Attenuation of autoimmune responses to oxidative specific epitopes, but not nitroso-adducts, is associated with a better clinical outcome in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35: 577-585.

Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 715-722.

Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: la bête noire of the Belgian health care system. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009; 30 : 300-311.

Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 166-176.

Maric D, Brkic S, Tomic S, et al. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit* 2014; 20: 47-53.

Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1531-1546.

McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1061-1066.

Meeus M, Nijs J, Hermans L, et al. The role of mitochondrial dysfunction due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain and chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17: 1081-1089.

Mena IG. Neurospect Imagenologia funcional en psiquiatria. *Alasbimn Journal* 01.07.2009.

Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 47-54.

Miller AH, Jones JF, Drake DF, et al. Decreased basal ganglia activation in subjects with chronic fatigue syndrome: association with symptoms of fatigue. *PLoS One* 2014; 9: e98156.

Mizokami T, Okamura K, Ikenoue H, et al. A high prevalence of human T-lymphotropic virus type I carriers in patients with antithyroid antibodies. *Thyroid* 1994; 4: 415-419.



Montiel-Castro AJ, Gonzalez-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci* 2013; 7: 70.

Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 2013; 85: 2101-2109.

Morris G, Berk M, Galecki P, Maes M. The emerging role of autoimmunity in myalgic encephalitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Neurobiol* 2014; 49: 741-756.

Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immune-inflammatory, oxidative and nitrosative pathways. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 19-36.

Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med* 2014; 55: 945-950.

Nater UM, Youngblood LS, Jones JF, et al. Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2008; 70: 298-305.

Neary P, Roberts AD, Leavins N, et al. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28: 364-372.

Nicolson GL. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Altern Ther Health Med*. 2014; 20 Suppl 1: 18-25.

Oakes B, Hoagland-Henefield M, Komaroff AL, et al. Human endogenous retrovirus-K18 superantigen expression and human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 viral loads in chronic fatigue patients. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1394-1400.

Owen L, Sunram-Lea SI. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients* 2011; 3: 735-755.

Painter JT, Croffort LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol* 2013; 19: 72-77.

Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol* 2009; 4: 198-219.

Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine* 2010; 17: 481-493.

Parsons B, Emir B, Clair A. Temporal analysis of pain responders and common adverse events: when do these first appear following treatment with pregabalin. *J Pain Res* 2015, 8: 303-309.

Passos IC, Vasconcelos-Moreno M, Costa LG, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2: 1002-1012.

Pender M. CD8+ T-cell Deficiency, Epstein-Barr virus infection, Vitamin D deficiency, and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. *Autoimmune Dis* Jan 24 2012; 2012:189096.

Peroutka SJ. Chronic fatigue disorders: an inappropriate response to arginine vasopressin? *Mede Hypotheses* 1998 ; 50 : 521-523.

Peterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 554-560.

Prinsen H, Heerschap A, Bleijenberg G, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging and volumetric measurements of the brain in patients with postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e74638.

Puri BK, Homas J, Hamilton G. Eicosapentaenoic acid rich essential fatty acid supplementation in chronic fatigue syndrome associated with symptom remission and structural brain changes. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 297-299.

Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 167-176.

Rayhan RU, Stevens BW, Timbol CR, et al. Increased brain white matter axial diffusivity associated with fatigue, pain and hyperalgesia in Gulf War illness. *PLoS One* 2013; 8: e58493.

Regland B, Anderson M, Abrahamsson L, et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 301-307.

Reynolds GK, Lewis DP, Richardson AM, Lindbury BA. Comorbidity of postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome in an Australian cohort. *J Intern Med* 2014; 275: 409-417.

Rimes KA, Wingrove J. Mindfulness-based cognitive therapy for people with chronic fatigue syndrome still experiencing excessive fatigue after cognitive behaviour therapy: a pilot randomized study. *Clin Psychol Psychother* 2013; 20: 107-117.

Roberts AD, Wessely S, Chalder T, et al. Salivary cortisol response to awaking in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 136-141.

Robertson P, Beynon S, Whybin R, et al. Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection. *J Med Virol* 2003; 70: 617-623.

Rodrigues DH, Leles BP, Costa VV, et al. IL-1 $\beta$  is involved with generation of pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Neurobiol* 2015 Nov 28 [Epub ahead of print].

Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, et al. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 82-90.

Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation. Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68:484-488.

Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, Resnick EM. Pregabalin improves fibromyalgia-related sleep disturbance. *Clin J Pain* 2015 may 28 [Epub ahead of print].

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.

Scheer FA, Morris CJ, Garcia JI, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep* 2012; 35: 1395-1402.

Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, et al. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl Psychiatry* 2015, 6. Doi: 10.1038/tp.2015.208.

Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psych Bull* 2006; 130: 601-630.

Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III; Relationship to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed* 2012; 25: 1073-1087

Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1192-1199.

Storkebaum E, Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest* 2004; 113: 14-18.

Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e31334.

Sutkowski N, Conrad B, Thorley-Lawson DA, Huber BT. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen. *Immunity* 2001; 15: 579-589.

Thambirajah AA, Sleigh K, Stiver HG, Chow AW. Differential heat shock protein response to strenuous standardized exercise in chronic fatigue syndrome patients and matched healthy controls. *Clin Invest Med* 2008; 31: E319-327.

Tirelli U, Lleshi A, Berretta M, et al. Treatment of 741 Italian patients with chronic fatigue syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2847-2852.

Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-Melisa®) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:27-34.

Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, et al. Malfunction of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a systematic literature review. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 516-526.

Van Den Eede F, Moorkens G, Van Houdenhove B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 112-120.

Van Houdenhove B, Luyten P, Kempe S. Het "stressadaptatiemodel" van het chronischvermoeidheidssyndroom/fibromyalgie: een update. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2013; 69: 905-911

VAPH. Vlaams Agentschap voor personen met een Handicap 2013. [www.vaph.be](http://www.vaph.be) .

Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, et al. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med* 2010; 8: 93.

Vernon SD, Whistler T, Cameron B, et al. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr virus. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 15.

Verri WA Jr, Cuncha TM, Parada CA, et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther* 2006, 112: 116-138.

Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1997; 103: 38-43.

Westhovens R. Het postpoliosyndroom. Bief aan de redactie *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2014; 70: 1223-1224.

Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J Rheumatol* 2003; 30: 1671-1672.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research* 2010; 62: 600-610.

Wong SY, Wong CK, Chan FW, et al. Chronic psychological stress: does it modulate immunity to the influenza vaccine in Hong Kong Chinese elderly caregivers? *Age (Dordr)* 2013; 35: 1479-1493.

Zeineh MM, Kang J, Atlas SW, et al. Right arcuate fasciculus abnormality in chronic fatigue syndrome. *Radiology* 2015; 274: 517-526.

Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology – cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2: 118-111.

## Samenvatting

In de pathogenese van het chronisch vermoeidheidssyndroom en de fibromyalgia, ook wel myalgische encephalomyelitis genoemd, speelt een gestoorde immune reactie een doorslaggevende rol. Deze kan het gevolg zijn van problematische stress adaptatie, of van een (retro)-virale infectie met ontregeling van de functie van de geheugen T-lymfocyten. Chronische inflammatie met overproductie van cytokines en zuurstofradicalen leidt tot mitochondriale dysfunctie en zowel musculaire als cerebrale verschijnselen en symptomen.

Causale therapie is gericht op het herstellen van de T-lymfocyten functie.

Organotrope behandeling beoogt het beïnvloeden van de immune ontregeling, en het onderdrukken van de inflammatie en de oxidatieve overbelasting. Symptomatische therapie doet beroep op antidepressiva, sedativa en pijnstillers. Gezien het chronisch karakter van de aandoening en de nood aan langdurige behandeling dienen middelen met mogelijk schadelijke nevenwerking zoveel als mogelijk te worden vermeden. Een aanvaardbaar therapeutisch resultaat, met herstel van een - veelal gedeeltelijke – werkwerkhervatting, wordt bekomen door de combinatie van een meditatietechniek zoals mindfulness, aanpassing van de levenswijze en het voedingspatroon, en toediening van complementaire middelen zoals nutricijnen en fytotherapie.

In het licht van de huidige kennis over de pathogenese verdient het de voorkeur de ziekte benoemen als “Systemic Immune Disorder” (SID) eerder dan “Chronisch Vermoeidheidssyndroom” (CVS) of Fibromyalgie.

## Summary

Disorder of the immune reaction plays a pivotal role in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, also called myalgic encephalomyelitis. The latter can result from stress adaptation, or from a (retro)-viral infection deregulating the function of the memory T-lymphocytes. Chronic inflammation with overproduction of cytokines and reactive oxygen species cause mitochondrial dysfunction with muscular and cerebral signs and symptoms.

Causal therapy is directed toward restoring the T-cell function. Organotropic treatment aims at influencing the disorder of the immune system, and the suppression of inflammation and oxidative stress. Symptomatic treatment uses antidepressants, sedatives and pain killers.

In view of the chronic course of the disease and the need for long-term treatment, medication with potential harmful side effects should be avoided as much as possible. An acceptable therapeutic result, with – albeit commonly partial – work capacity is obtained by the combination of meditation, such as mindfulness, adaptation of lifestyle and nutrition, and complementary medicine including nutraceuticals and phytotherapy.

Considering the present knowledge on the pathogenesis it is preferable to call this disease “Systemic Immune Disorder” (SID) rather than “Chronic Fatigue Syndrome” (CFS).

## **In een oogopslag**

Het chronisch vermoeidheidssyndroom is het gevolg van ontregeling van de werking van de geheugen T-lymfocyten en het immuun systeem, met chronische inflammatie en oxidatieve overbelasting voor gevolg. De behandeling moet zich richten op de pathogenese eerder dan op de verschijnselen en de symptomen van de ziekte.