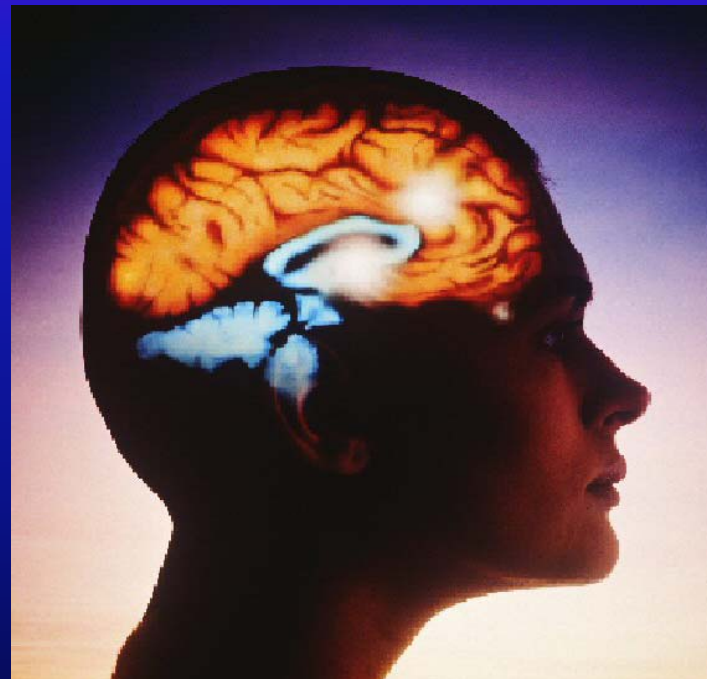


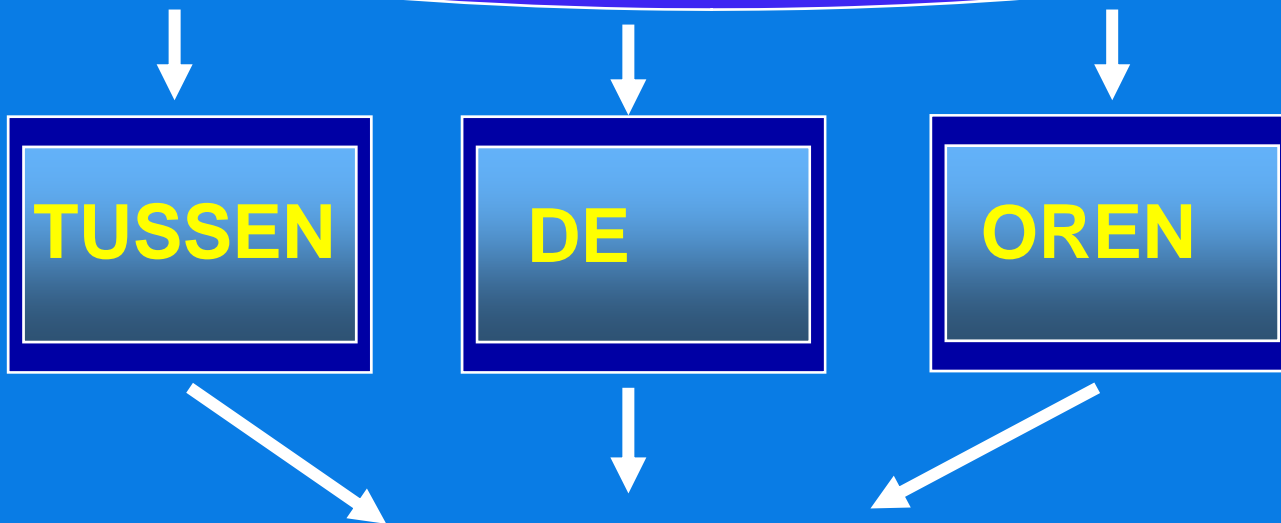
# Chronisch vermoeidheidssyndroom: een ontstekings-ziekte



[www.michaelmaes.com](http://www.michaelmaes.com)

# Interne and Externe stressoren

-virus, bacteria, psychologische stress, uitputting



Chronic fatigue  
chronic fatigue syndrome

# Casus: CVS Centrum Leuven

- Naar UZ Leuven: aanslepende vermoeidheid
- Werd vastgesteld
- - geen ontsteking
- - normale levertesten
- Aan patiente werd een behandeling met Rilatine voorgesteld
- Patiente werd doorverwezen naar de psychiatrie
- Die konden helaas geen diagnose maken omdat de resultaten van de interne geneeskunde er niet waren
- Wel werd CBT en graded exercise aangeraden.
- Direct hierna biedt patiente zich aan op mijn polikliniek en wordt een gespecialiseerde bloedafname verricht om CVS na te gaan

# Resultaten bloedonderzoek Kliniek Dr.M.Maes

- - zeer ernstige T cel activatie met toename CD38+, CD38CD4+, CD38+CD8+ en CD4+HLADR+ en CD8HLADR+ T cellen.
- - verhoogde gammaglobines, hoge IgG2, hoge IgG
- - lage carnitine, lage CoQ10
- - positieve immuuncomplexen
- - afwezige haptoglobine
- - zeer hoge peroxides
- - TPO-as gestegen
- - lage testosteron
- - verhoogde interleukin-1
- - verhoogde tumor necrosis factor alpha
- - verhoogde neopterine
- - serotonin antilichamen positief
- - lactulose test: ernstig gestoord; - fructose test: ernstig gestoord
- - verhoogde translocatie van LPS van Hafnia Alvei (met immuunresponse)
- - verhoogde IgM gemedieerde response tegen NO2-tyrosine, wijzend op een verhoogde beschadiging door oxidatieve stress

## CONCLUSIE:

- Patiente met zeer ernstige CVS veroorzaakt door ernstige ontstekingen, lekke darm, oxidatie en autoimmunititeit
- Wordt door de CVS Centra voorgesteld:
  - - behandeling met ritaline
  - - behandeling met CBT
- DUS: “HELAAS HET ZIT TUSSEN UW OREN”
- NONSENS BEHANDELINGEN
- MEDISCHE BLUNDERS/FOUTEN DOOR HET NIET ERKENNEN VAN DE BIOLOGISCHE OORZAKEN VAN CVS = INFLAMMATIE

# Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms

Michael Maes

From the Clinical Research Centre of mental Health (CRC-MH), Antwerp, Belgium

Correspondence to Prof Dr M. Maes, MD, PhD  
Director, M-Care4U Outpatient Clinics Olmenlaan 9,  
2610 Antwerp, Belgium  
Tel: +32 3 4809282; fax: +32 3 2889185;  
e-mail: www.michaelmaes.com, crc.mh@telenetbe

**Current Opinion in Psychiatry** 2008, 21:1–9

## **Purpose of review**

The aim of this paper is to review recent findings on inflammatory and oxidative and nitrosative stress (IO&NS) pathways in chronic fatigue and somatization disorder.

## **Recent findings**

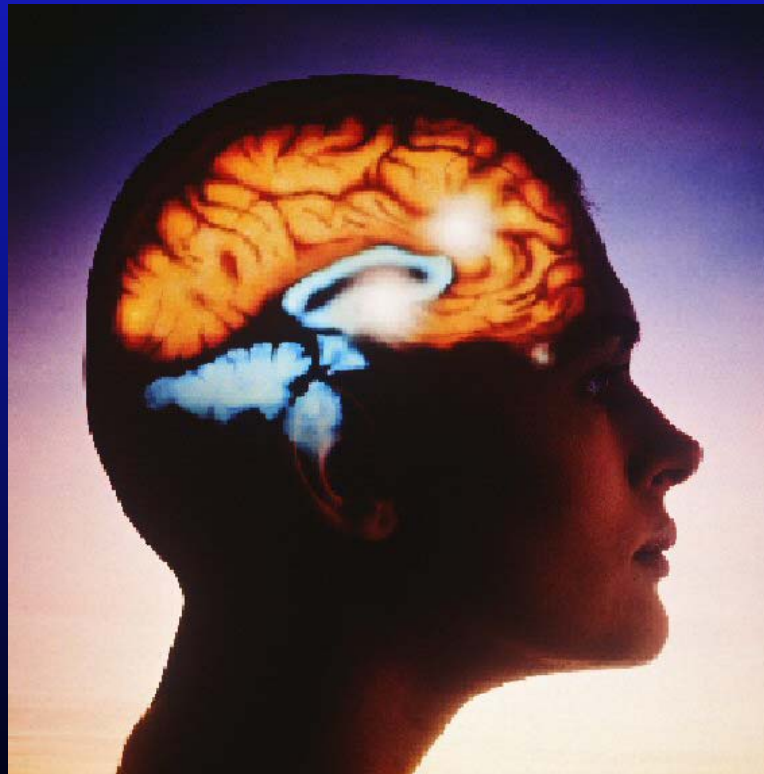
Activation of IO&NS pathways are the key phenomena underpinning chronic fatigue syndrome (CFS): intracellular inflammation, with an increased production of nuclear factor kappa beta (NF $\kappa$ β), cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and inducible NO synthase (iNOS); and damage caused by O&NS to membrane fatty acids and functional proteins. These IO&NS pathways are induced by a number of trigger factors, for example psychological stress, strenuous exercise, viral infections and an increased translocation of LPS from gram-bacteria (leaky gut). The 'psychosomatic' symptoms experienced by CFS patients are caused by intracellular inflammation (aches and pain, muscular tension, fatigue, irritability, sadness, and the subjective feeling of infection); damage caused by O&NS (aches and pain, muscular tension and fatigue); and gut-derived inflammation (complaints of irritable bowel). Inflammatory pathways (monocytic activation) are also detected in somatizing disorder.

## **Summary**

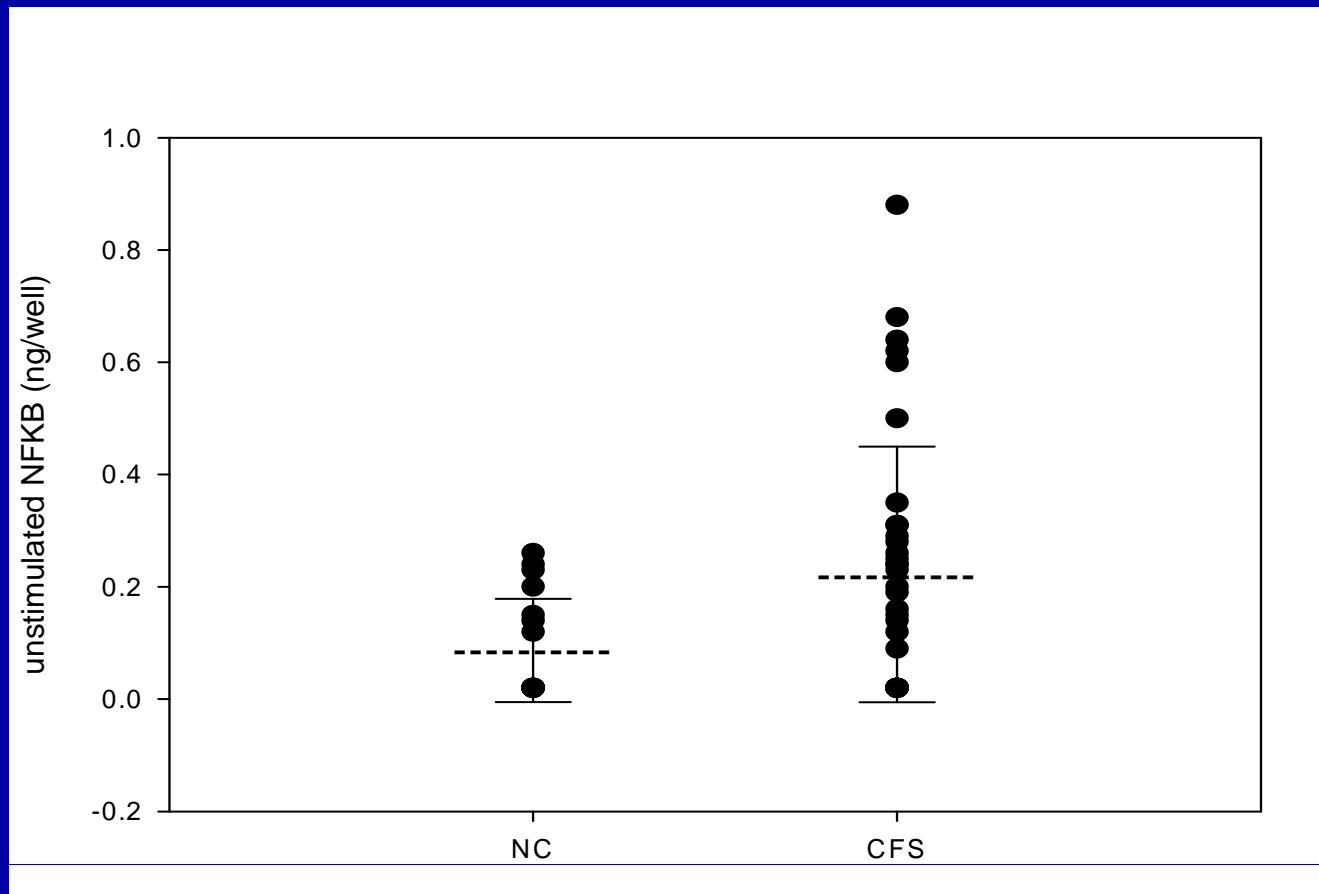
'Functional' symptoms, as occurring in CFS and somatization, have a genuine organic cause, that is activation of peripheral and central IO&NS pathways and gut-derived inflammation. The development of new drugs, aimed at treating those disorders, should target these IO&NS pathways.

# Nuclear Factor kappa beta

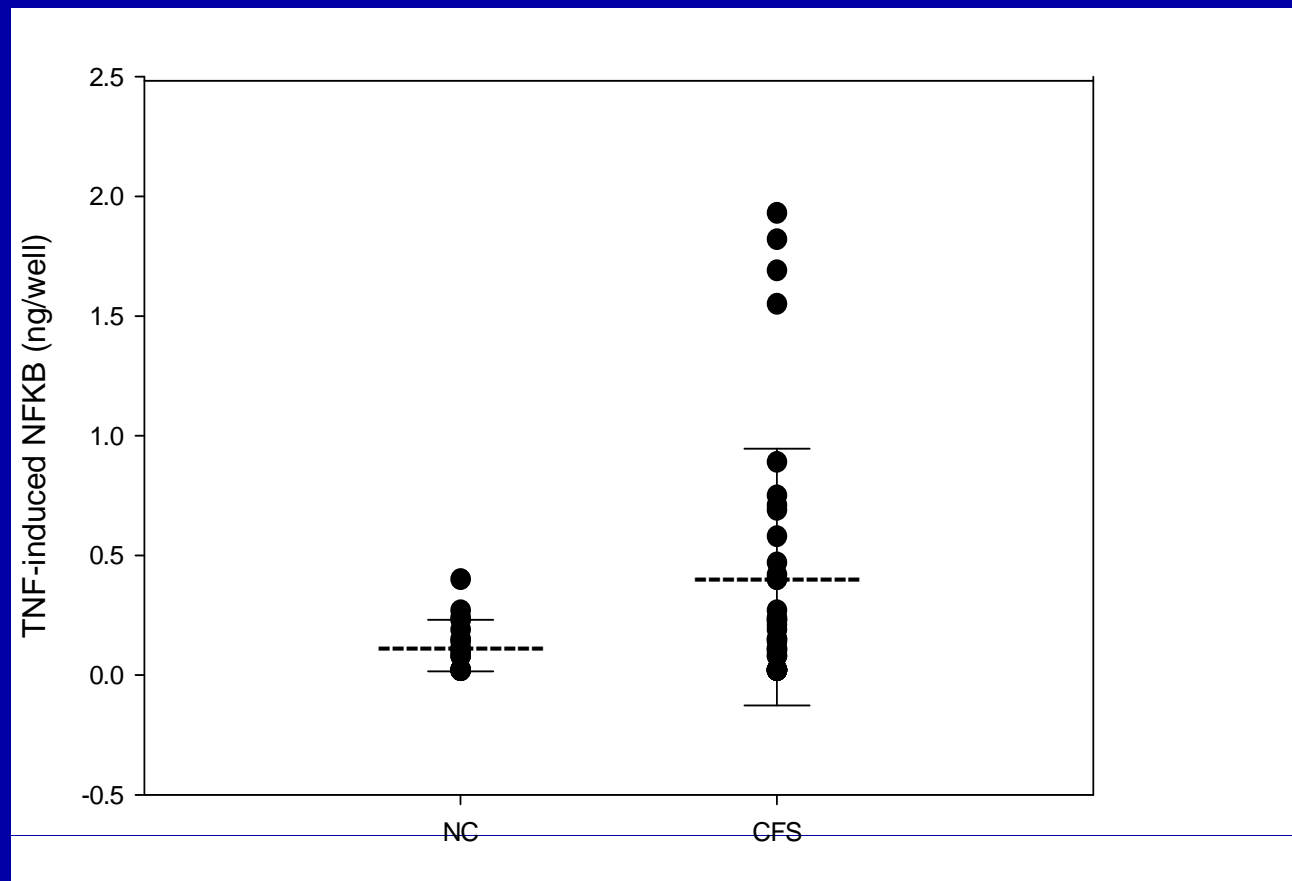
de belangrijkste stof in de cellen die ontstekingen regelt  
te veel prikkeling van NFkB doet ontstekingen ontstaan  
zowel in bloed, hersenen als alle organen  
NFkB is de CEO van de ontstekingen in het lichaam



# Unstimulated NFKB in CFS



# TNF-induced NFkB in CFS



# Correlaten van verhoogde NFKB in CFS

- Gebruik van de FibroFatigue schaal
- Pijn ( $r=0.63$ )
- Spier spanning ( $r=0.72$ )
- Moeheid ( $r=0.87$ )
- Prikkelbaarheid ( $r=0.56$ )
- Depressieve gevoelens ( $r=0.53$ )
- Malaise gevoel ( $r=0.93$ )
- **DUS: DEZE SYMPTOMEN WIJZEN OP EEN ONSTEKING IN DE CELLEN, NIET OP “TUSSEN DE OREN”**

# REMMERS VAN NFkB VERBETEREN DE SYMPTOMEN VAN CFS

- Messina (2006a): In muizen: (which lack the muscle protein dystrophin), de remmer van NFkb (IRFI-042, een sterk antioxidant) verbetert de spierkracht en vermindert de moeheid
- Messina (2006b): Blokkade van NFkb met pyrrolidine dithiocarbamate vermindert moeheid en verbetert de spierkracht
- Sterkste NFkb remmer: curcumine (5-HT1A, neuroregeneratie, anti-oxidant)
- Davis (2007): curcumine vermindert ontstekingen en daardoor verbetert curcumine de performantie tijdens inspanningen en vermindert de spierbeschadigingen

# Oorzaken van verhoogde NFkb

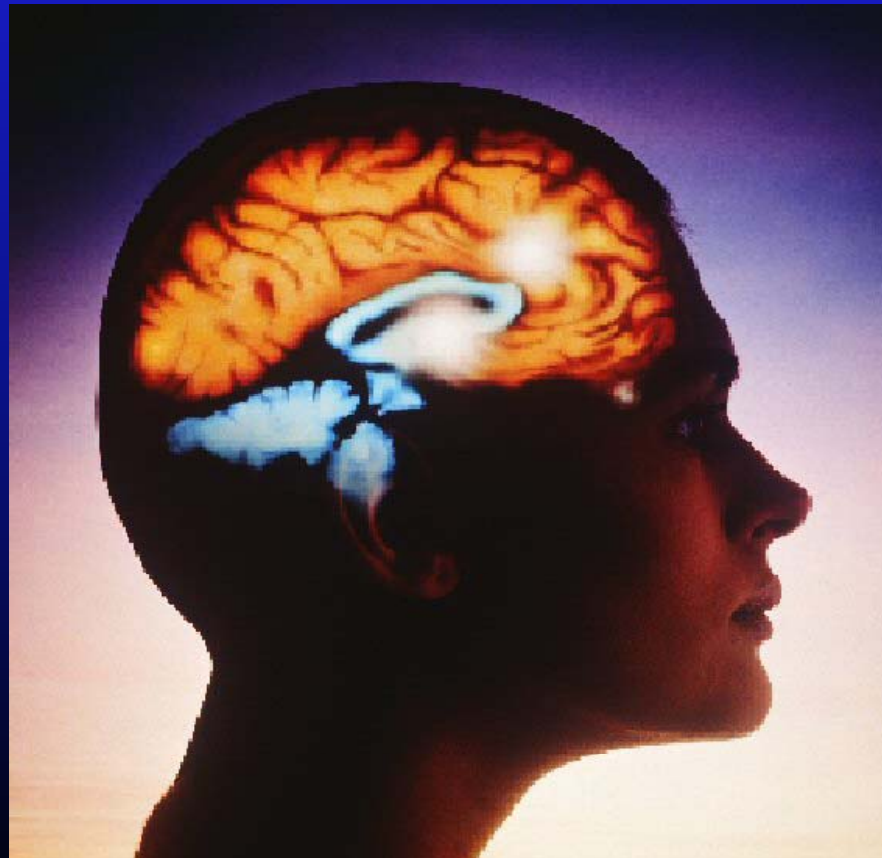
- virale infecties
- bacteriele infecties
- LPS van bacterieen
- Psychologische stress
- Zeer grote fysieke inspanningen
- **NFKB is zoals een rookdetector: begint te werken wanneer de voornoemde bedreigingen worden waargenomen om te reageren tegen indringers**
- **Maar wanneer teveel of te lang wordt er te veel NFkb aangemaakt.**

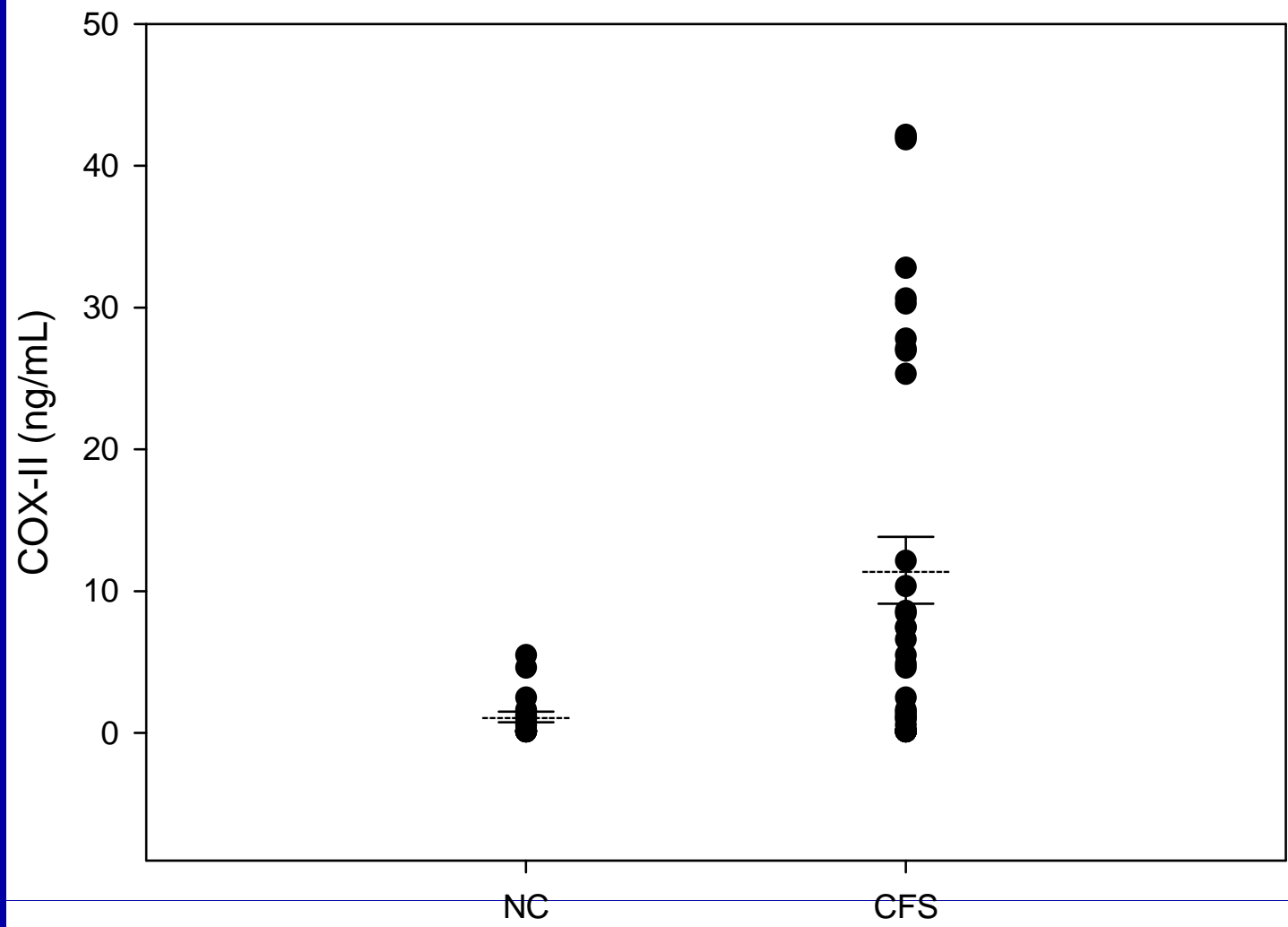
# COX-2 in CFS

COX-2 geeft de ontstekingspijn en geheugenstoornissen

COX-2 geeft spiermoeheid en spierpijn

COX-2 inhibitors: ontstekingsremmende medicijnen (NSAIDs)





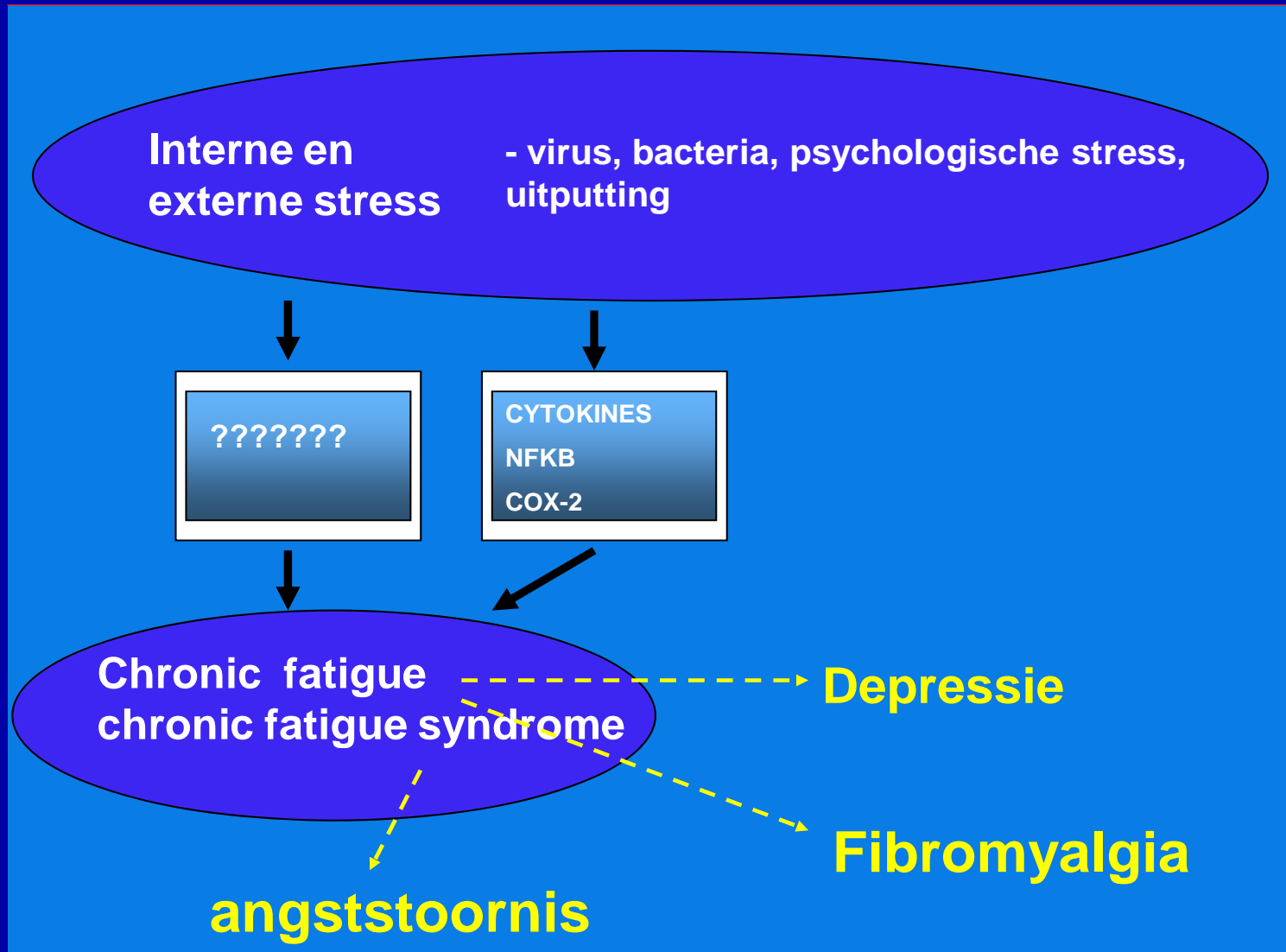
## Correlaten van COX-2 in CFS:

- pijn ( $r=0.51$ ,  $p=0.03$ )
- moeheid ( $r=0.82$ ,  $p=0.0001$ )
- Concentratie stoornissen ( $r=0.52$ ,  $p=0.02$ )
- Geheugenstoornissen ( $r=0.77$ ,  $p=0.0004$ )
- Depressie ( $r=0.47$ ,  $p=0.04$ )
- Malaise of griepaal gevoel ( $r=0.68$ ,  $p=0.002$ )
- **DUS DEZE SYMPTOMEN WEERSPIEGELEN  
ONTSTEKING IN DE CELLEN EN ZITTEN “NIET TUSSEN  
DE OREN”.**

# COX-2 inhibitoren verbeteren de symptomen van CFS

- Luan (2006): COX-2 inhibitie verbetert spierpijn
- Mets (2004): COX-2 inhibitors geven een goed effect op spiermoeheid
- Melnikova et al. (2006); en Cernak et al. (2002): COX-2 inhibitors verbeteren cognitieve functies.

# NIET TUSSEN DE OREN MAAR IN DE CEL: ONTSTEKING !!!!



Oxidatieve stress

OXIDATIE

VRIJE RADICALEN

ROS: reactieve oxygen species

zuurstof radicalen

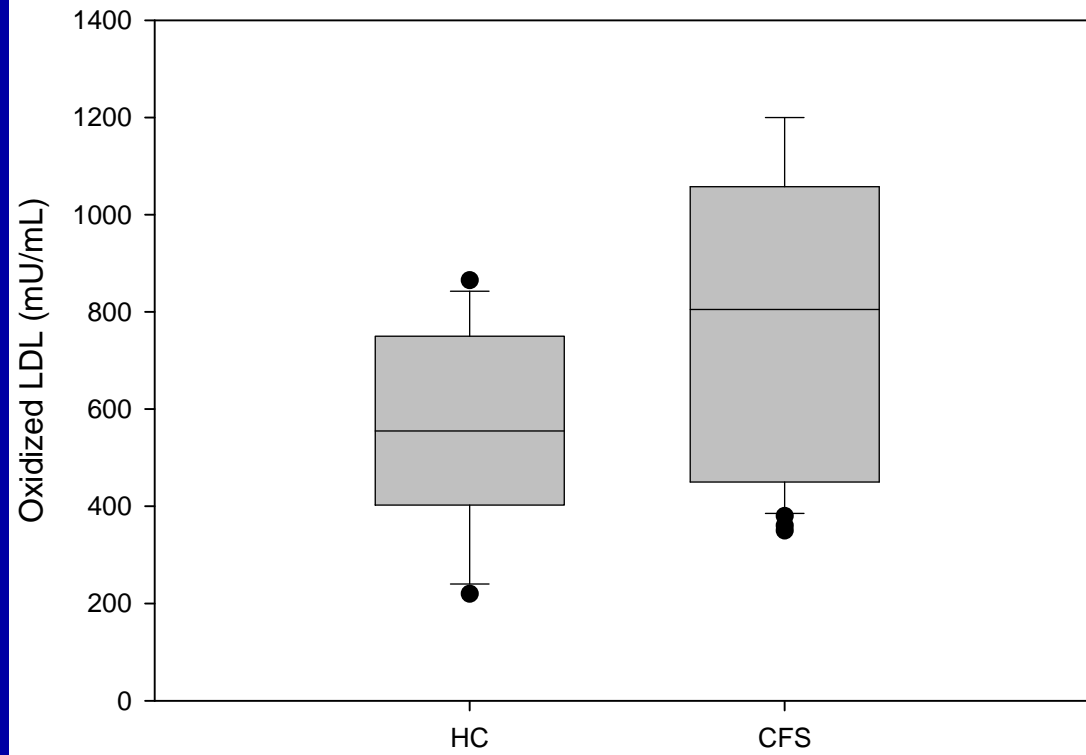
**STERK VERHOOGDE OXIDATIE IN CFS**



# Verschillende studies tonen verhoogde oxidatieve stress in CFS

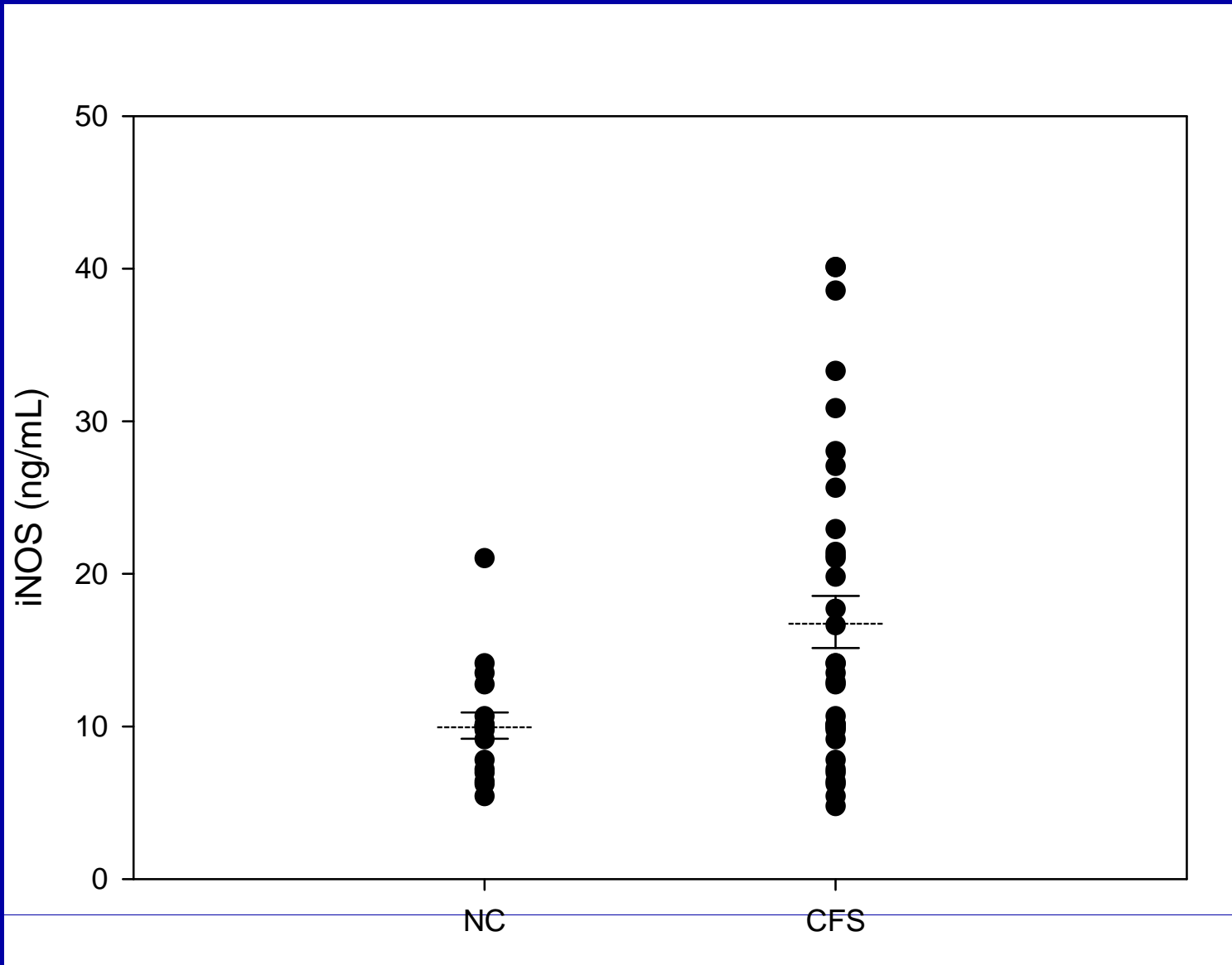
- Vecchiet (2003): Hoge LDL thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)
- Kennedy (2005): Verhoging isoprostane and oxidized low density lipoproteins (LDL)
- Smirnova (2003): Verhoogde protein carbonyl levels

### Oxidized LDL antibodies



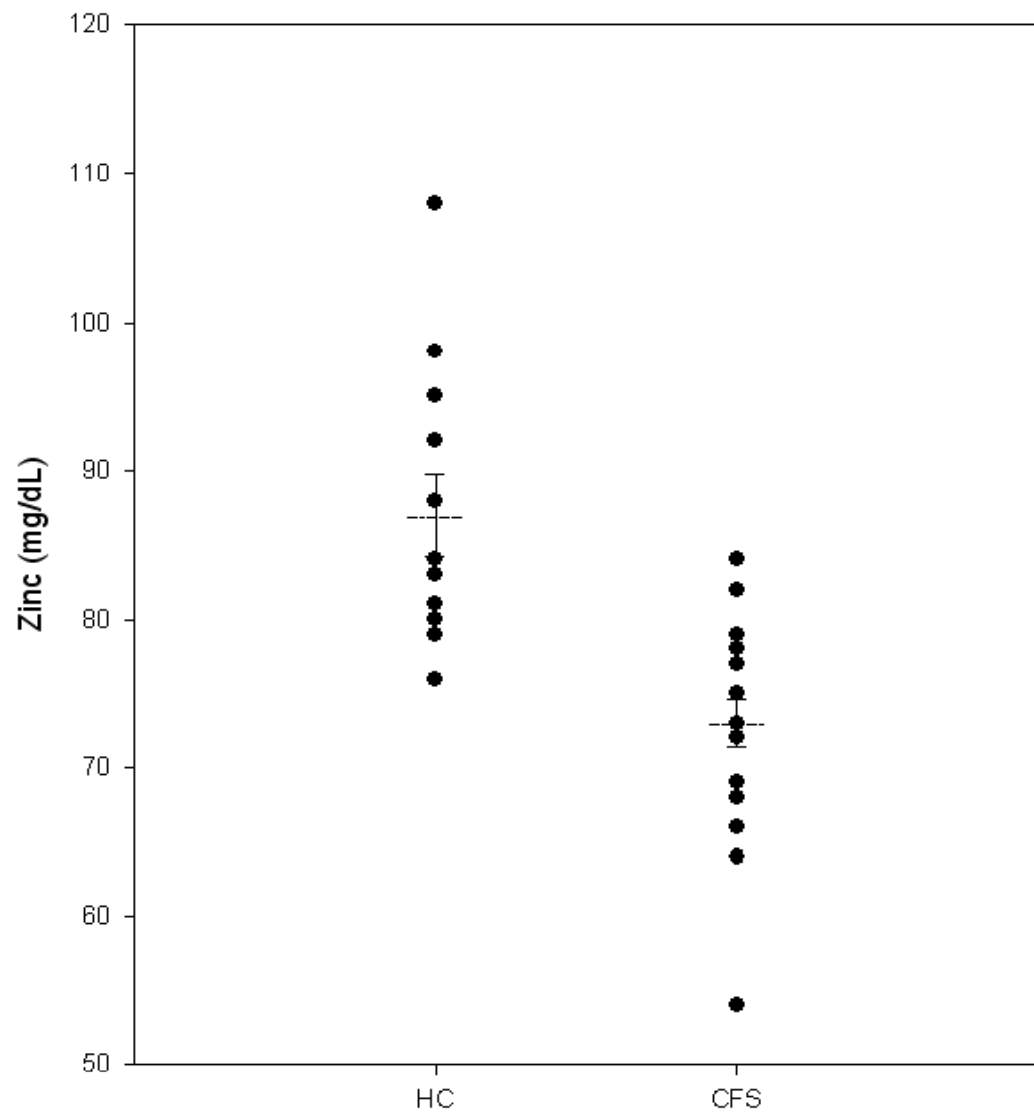
# Wat doet iNOS

- Zit in de witte bloed cellen en maakt nitric oxide (NO)
- NO is een zeer belangrijke molecule in zenuwcellen en het immuun systeem
- NO speelt een belangrijke rol in ontstekingen
- NO is een belangrijke stof in oxidatieve stress
- NO is nodig voor de immuun response tegen microorganismen (Fehr et al., 1997)
- NO geeft ontstekingspijn (Lipton et al., 1999; Brown, 1999)
- NO kan combineren met superoxide anions ( $O_2^-$ ) om peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) te maken
- $ONOO^-$  is een vrije radical die beschadigingen aan DNA, eiwitten en vetten kan veroorzaken (Murad, 1998; Lipton, 1999; Brown, 1999).



## Correlaten van iNOS in CFS:

- Moeheid ( $r=0.60$ ,  $p=0.008$ )
- Concentratie stoornissen ( $r=0.61$ ,  $p=0.007$ )
- Geheugenstoornissen ( $r=0.71$ ,  $p=0.001$ )
- Malaise en griepaal gevoel ( $r=0.61$ ,  $p=0.008$ )
- Dus verschillende symptomen in CFS zijn veroorzaakt door oxidatieve stress.



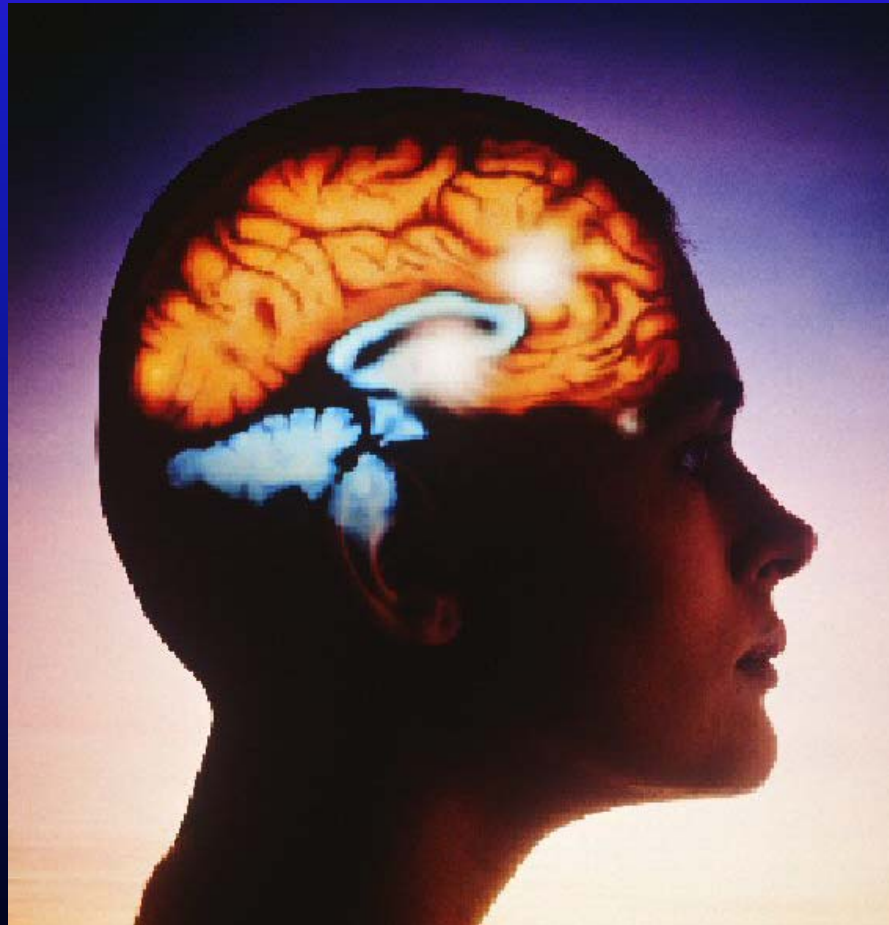
# OXIDATIEVE STRESS SPEELT EEN ROL IN HET ONTSTAAN VAN CFS-FM SYMPTOMEN EN ANTI-OXIDANTEN GEVEN BESCHERMING

- Maes et al: hoe meer oxidatieve stress hoe meer pijn, spierspanning, en moeheid in CFS
- Vecchiet et al: hoe meer oxidatieve stress hoe sterker de moeheid uitgesproken is in CFS
- Vecchiet et al.: hoe minder antioxidanten hoe sterker de moeheid uitgesproken is in CFS
- Kennedy et al.: hoe meer oxidatieve stress hoe meer gewrichtspijn en malaise na inspanning

# OXIDATIE SPEELT EEN ROL IN HET ONTSTAAN VAN CFS-FM SYMPTOMEN EN ANTI-OXIDANTEN GEVEN BESCHERMING

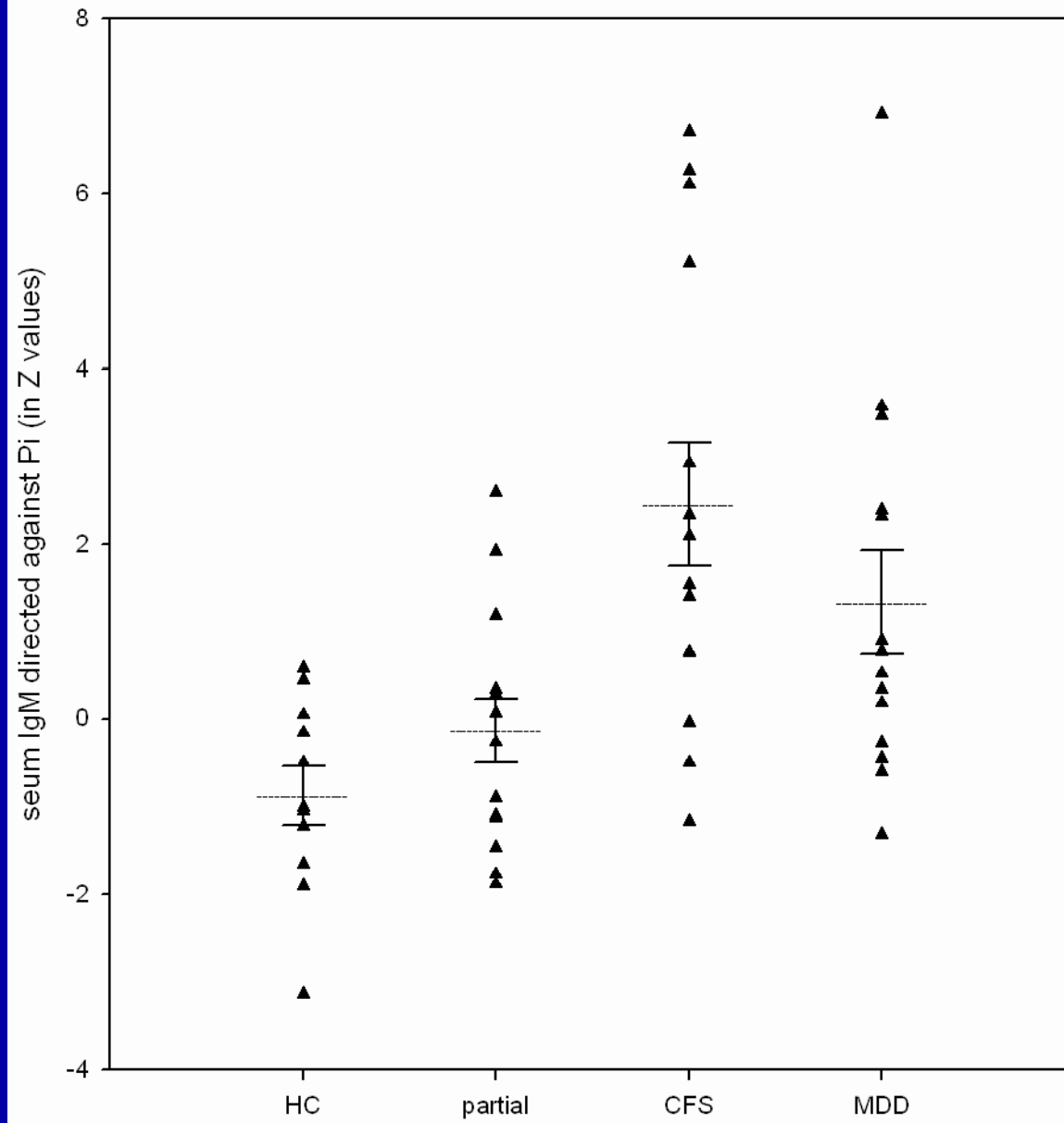
- Jammes et al.: patienten met CFS hebben bij inspanningen veel vlugger en veel meer oxidatieve stress en prikkelingen in hun spieren (muscle membrane excitability)
- Matuszak et al.: Behandeling met N-acetylcysteine (NAC), een sterk antioxidant, gaat spiermoeheid tegen (during repetitive handgrip exercise), wat aantoont dat oxidatieve stress een oorzaak van spiermoeheid is

# BESCHADIGINGEN DOOR OXIDATIEVE STRESS sterk verhoogd in CFS



# IgM against lipids

<b>IgM levels against:</b>	<b>Normal Controls</b>	<b>Partial CFS</b>	<b>CFS</b>	<b>p-values</b>
<b>oleic acid</b>	<b>-0.68 (1.04)</b>	<b>0.43 (1.52)</b>	<b>3.25 (2.11)**</b>	<b>0.00003</b>
<b>palmitic acid</b>	<b>-0.91 (0.90)</b>	<b>0.26 (1.42)</b>	<b>3.15 (2.51)**</b>	<b>0.00005</b>
<b>myristic acid</b>	<b>-0.95 (0.60)</b>	<b>0.32 (1.60)</b>	<b>3.46 (2.96)**</b>	<b>0.00008</b>



# IgM against NO-derivates

<b>IgM levels against:</b>	<b>Normal Controls</b>	<b>Partial CFS</b>	<b>CFS</b>	<b>p-values</b>
<b>NO-tyrosine</b>	<b>-0.34 (0.61)</b>	<b>-0.14 (1.34)</b>	<b>1.65 (2.78)**</b>	<b>0.03</b>
<b>NO<sub>2</sub>-tyrosine</b>	<b>0.38 (2.44)</b>	<b>-0.09 (1.14)</b>	<b>0.78 (1.44)</b>	<b>0.6</b>
<b>NO-phenylalanine</b>	<b>-0.64 (0.59)</b>	<b>0.30 (1.15)</b>	<b>1.37 (2.62)**</b>	<b>0.01</b>
<b>NO-histidine</b>	<b>-0.02 (0.70)</b>	<b>0.18 (1.47)</b>	<b>1.26 (2.26)</b>	<b>0.15</b>
<b>NO-arginine</b>	<b>-0.63 (0.59)</b>	<b>0.30 (1.85)</b>	<b>1.86 (3.13)*</b>	<b>0.03</b>
<b>NO-tryptophan</b>	<b>-0.30 (0.60)</b>	<b>0.06 (1.54)</b>	<b>1.80 (2.45)**</b>	<b>0.01</b>
<b>NO-methionine</b>	<b>-0.50 (0.50)</b>	<b>0.05 (1.40)</b>	<b>1.47 (2.83)</b>	<b>0.051</b>
<b>NO-cysteine</b>	<b>-0.36 (0.46)</b>	<b>-0.19 (1.21)</b>	<b>2.06 (3.16)**</b>	<b>0.008</b>

# Symptoom correlaten van oxidatieve stress

- **Oxidatieve stress: eerste PC van de IgM data tegen oleic acid, palmitic acid, myristic acid, MDA and azelaic acid**
- Oxidatieve stress is gecorreleerd met:
  - De FibroFatigue schaal ( $r=0.59$ ,  $p=0.001$ )
  - Pijn ( $r=0.65$ ,  $p=0.0003$ )
  - Spierspanning ( $r=0.55$ ,  $p=0.003$ )
  - Moeheid ( $r=0.53$ ,  $p=0.004$ )
- **Nitrosatieve stress: eerste PC van de nitro-waarden**
- Nitrosatieve beschadiging is gecorreleerd met:
  - De FibroFatigue schaal ( $r=0.45$ ,  $p=0.02$ )
  - pijn ( $r=0.64$ ,  $p=0.0004$ )
  - Spierspanning ( $r=0.52$ ,  $p=0.005$ ).

# Interne en Externe stress

-virus, bacteria, psychologische stress, uitputting

NFKB

Oxidatie  
iNOS

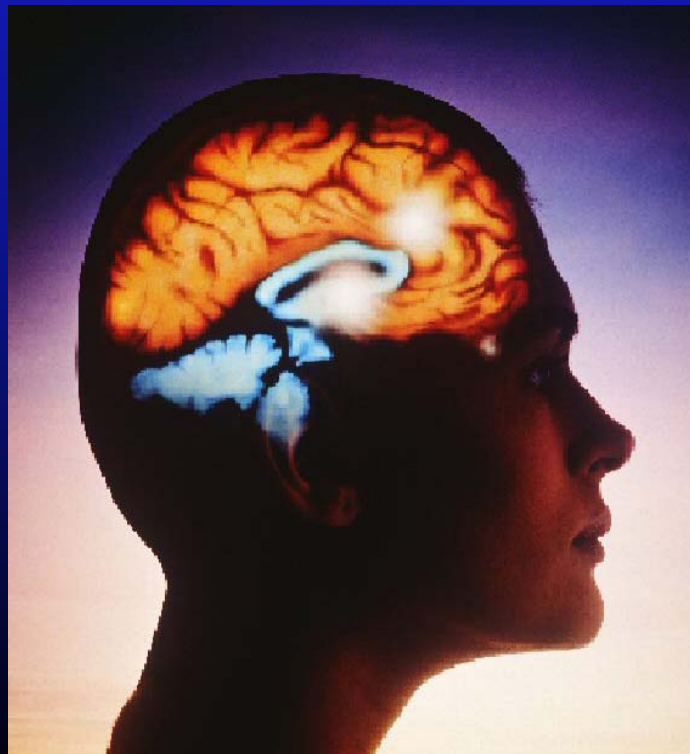
Cytokines  
COX-2

?????????

Oxidatieve  
Beschadiging

chronic fatigue syndrome

# LEAKY GUT VERHOOGDE TRANSLOCATIE VAN GRAM NEGATIEVE BACTERIA



# Metingen van lekke darm

- Lactulose - mannitol test
- IgM and IgA against LPS van gram negative bacteria (Hafnia Alvei; Pseudomonas Aeruginosa, Morganella Morganii, Proteus Mirabilis, Pseudomonas Putida, Citrobacter Koseri, and Klebsielle Pneumoniae ) = reacties van het immuun systeem tegen bacteria
- Wijst erop dat er stukjes bacteria vanuit de darm in de bloedbaan komen
- Lekke darm = verhoogde doorlaatbaarheid van de darmen

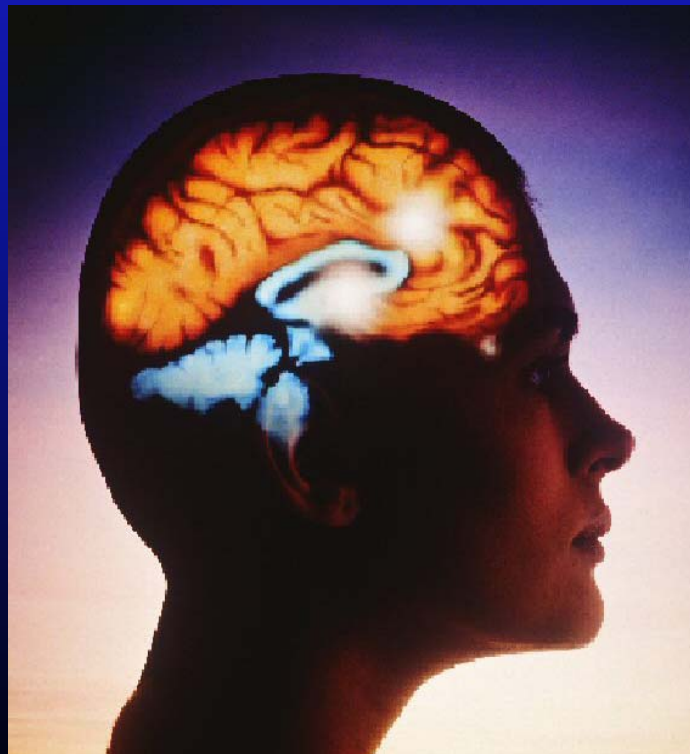
## IgA en IgM tegen LPS van enterobacteria

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

# Correlations of increased IgM and IgA against LPS

<b>IgM</b>	<b>-0.28</b>	<b><u>0.99</u></b>
<b>IgA</b>	<b><u>0.99</u></b>	<b>0.14</b>
<b>Aches &amp; pain</b>	<b>0.28</b>	<b><u>0.45</u></b>
<b>Muscular tension</b>	<b><u>0.44</u></b>	<b>0.40</b>
<b>Fatigue</b>	<b><u>0.47</u></b>	<b>0.26</b>
<b>Concentration difficulties</b>	<b>0.26</b>	<b>-0.01</b>
<b>Failing memory</b>	<b>0.26</b>	<b>0.22</b>
<b>Irritability</b>	<b>0.31</b>	<b><u>0.47</u></b>
<b>Sadness</b>	<b>0.34</b>	<b>0.28</b>
<b>Sleep disturbances</b>	<b>0.34</b>	<b>-0.01</b>
<b>Autonomic disturbances</b>	<b><u>0.51</u></b>	<b>0.14</b>
<b>Irritable bowel</b>	<b><u>0.69</u></b>	<b>0.20</b>
<b>Headache</b>	<b>-0.16</b>	<b><u>0.62</u></b>
<b>Subjective experience of infection</b>	<b><u>0.48</u></b>	<b>0.28</b>
<b>Canonical correlation coefficient</b>	<b>r=0.83</b>	<b>r=0.67</b>

CASE REPORT: SORRY HET ZIT TUSSEN  
UW OREN, U HEBT HYSTERIE  
[www.michaelmaes.com](http://www.michaelmaes.com)



# CASE REPORT

- Meisje van 13 jaar oud
- Begin: langdurige keelontsteking
- Ontwikkeld moeheid, concentratiestoornissen,
- Hoofdpijn en buikpijn (opgeblazen gevoel)
- Meer en meer spierpijnen, niet kunnen recupereren na inspanning
- Stopt op school: concentratiestoornissen, geheugenstoornissen, moe, spierpijn, buikpijn
- Verlamming, rolstoel
- **DUS ERNSTIGE CVS**

# Sorry, maar het zit enkel tussen uw oren

- **Katholieke Universiteit Leuven:**
- Mycoplasma: Biclax
- Niet gedacht aan CVS
- “Psychogene component” = zit tussen de oren
- Doorgestuurd naar de psychiater
- **Neuroloog**
- Zeker geen CVS
- “CONVERSIE HYSTERIE”
- “La belle Indifference”
- Doorgestuurd naar psychiatrie

# CASE REPORT: BLOED RESULTATEN

- **Ontsteking**
- serum IgM; immuun complexen; complement C3
- **Uitputting energiecentrales**
- lage carnitine, lage CoQ10
- **Oxidatieve stress**
- Beschadigingen aan vetten en eiwittenation, peroxides, geoxideerde LDL antibodies
- **Zeer ernstige lekke darm**
- **Herhoogde translocatie van LPS**

# CASE REPORT: BLOED RESULTATEN

- **Antiontsteking**
- IgIV: immunoglobins IV of SC
- Anti-oxidanten
- **Verbeteren van de energiecentrales:**
- Carnitine, CoQ10, liponzuur
- **Anti-oxidanten voor lekke darm:**
- zinc-carnosine, glutamine, acetylglucosamine

# Start behandeling 5-10-2005

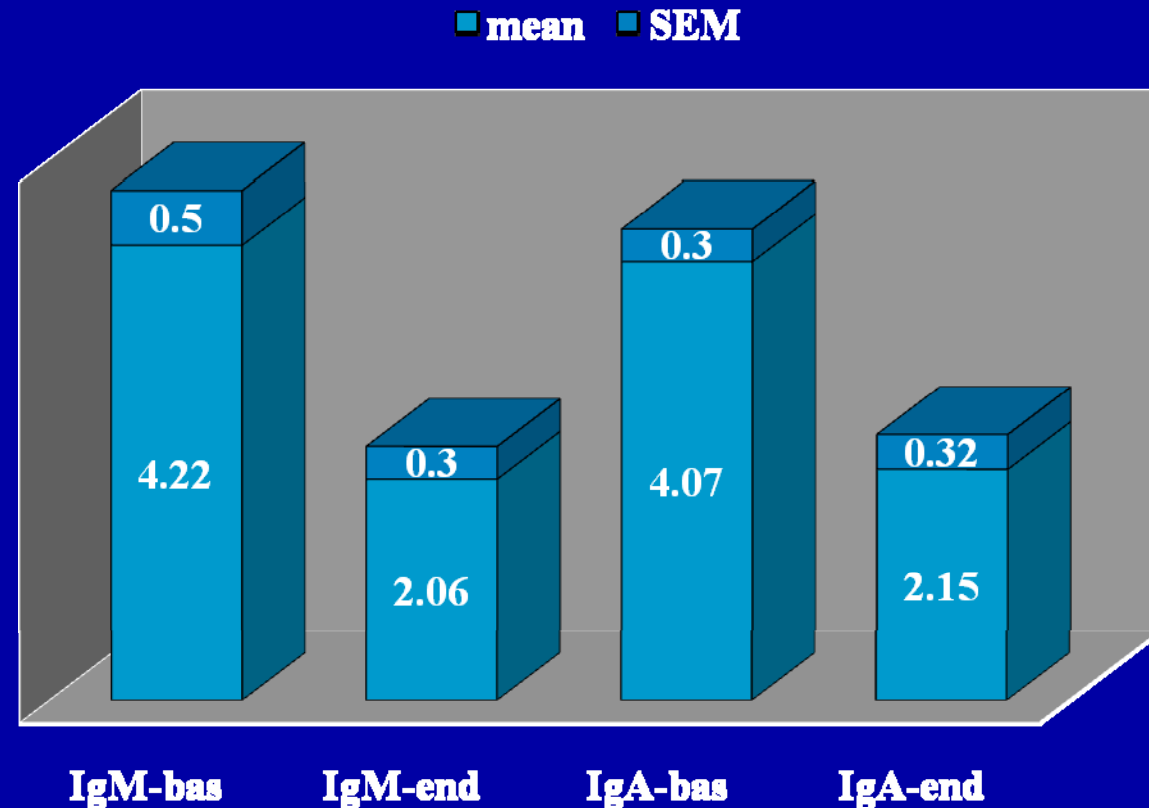
<b>Variables</b>	<b>06-04- 2005</b>	<b>08-06- 2005</b>	<b>13-01- 2006</b>	<b>22-03- 2006</b>	<b>18-08- 2006</b>	<b>15-11- 2006</b>	<b>26-06- 2007</b>
<b>Hafnia Alvei</b>	<b>3.9</b>	<b>12.8</b>	<b>6.8</b>	<b>7.6</b>	<b>7.5</b>	<b>5.6</b>	<b>1.8</b>
<b>Pseudomonas Aeruginosa</b>	<b>0.4</b>	<b>4.5</b>	<b>5.6</b>	<b>4.7</b>	<b>4.4</b>	<b>2.6</b>	<b>1.6</b>
<b>Morganella Morganii</b>	<b>5.8</b>	<b>9.4</b>	<b>6.2</b>	<b>5.6</b>	<b>4.7</b>	<b>3.1</b>	<b>2.4</b>
<b>Pseudomonas Putida</b>	<b>5.5</b>	<b>11.4</b>	<b>10.6</b>	<b>8.7</b>	<b>8.5</b>	<b>9.8</b>	<b>2.2</b>
<b>Citrobacter Koseri</b>	<b>3.5</b>	<b>9.3</b>	<b>5.7</b>	<b>4.7</b>	<b>3.4</b>	<b>3.3</b>	<b>2</b>
<b>Klebsiella Pneumoniae</b>	<b>1.8</b>	<b>16.2</b>	<b>7.1</b>	<b>6.8</b>	<b>4.3</b>	<b>2.2</b>	<b>2.2</b>
<b>Total sum</b>	<b>20.9</b>	<b>63.6</b>	<b>42</b>	<b>38.1</b>	<b>32.8</b>	<b>26.6</b>	<b>12.2</b>

26-06-2007: volledig genezen

# Behandeling van leaky gut in 41 patienten met CFS

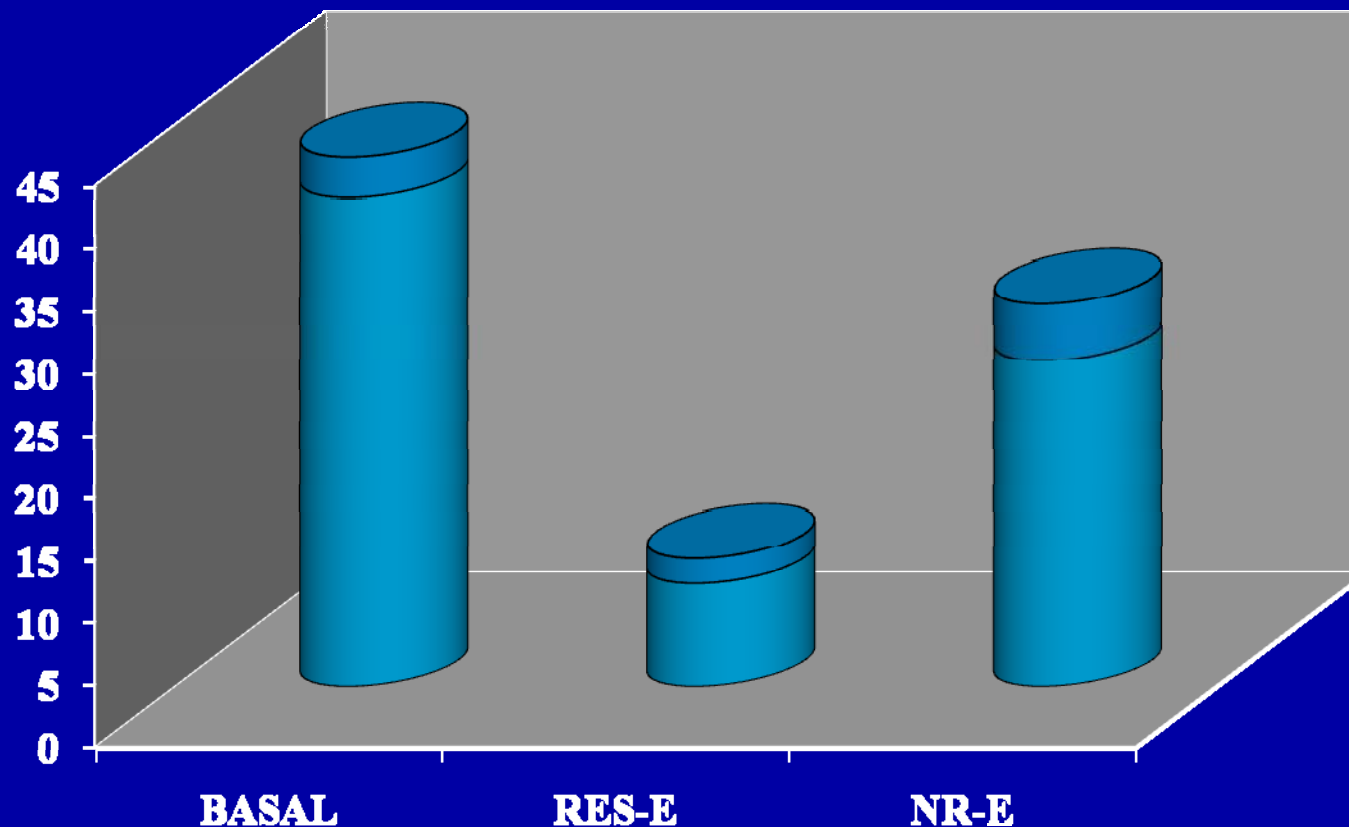
- 41 patienten met CFS met een initiele leaky gut (verhoogde IgM/IgA tegen LPS)
- Behandeling gedurende 10-14 maanden met antioxidanten
- Geen andere medicatie
- Carnitine, CoQ10, lipoic acid, curcumin
- zinc-carnosine, glutamine, acetylglucosamine

# Normalisatie van leaky gut gedurende de behandeling



- $F(\text{IgM})=19.6$ ,  $df=1/39$ ,  $p=0.0002$
- $F(\text{IgA})=13.7$ ,  $df=1/39$ ,  $p=0.0009$

## FibroFatigue Schaal in 41 CFS patienten



- $P < 10^{-5}$ ; 26 responders, 15 non-responders; interaction:  $p = 0.005$

<b>FF endpoint</b>		<b>p-value</b>
<b>Duur van de CFS</b>	<b>(+ loaded)</b>	<b>0.0001</b>
<b>FF basaal</b>	<b>(+ loaded)</b>	<b>0.001</b>
<b>Normalisatie van IgA</b>	<b>(+ loaded)</b>	<b>0.01</b>
<b>R<sup>2</sup>=59.3%, df=3/40</b>		<b>0.000007</b>

- Een goede uitkomst van CFS tijdens anti-oxidanten wordt voorspeld door:
  - Kortere duur van de ziekte (<5 jaar)
  - Ernst van de ziekte
  - Normalisatie van de leaky gut tijdens anti-oxidanten

# Interne en Externe stress

-virus, bacteria, psychologische stress, uitputting

