

## Vermoeidheid; een differentiaal diagnostisch model vanuit een psycho-neuro-immunologische benadering

Leo Pruijboom  
Augustus 2001

### Inleiding

Een groot aantal mensen lijdt aan ziektebeelden, waarbij vermoeidheid een belangrijk symptoom is. Onderzoek gedaan door Buchwald et al in 1995 toont een incidentie voor chronische vermoeidheid (CV) van 1775 – 6321 per 100.000 inwoners en een frequentie van 75 – 267 per 100.000 inwoners voor chronic fatigue syndrome (CFS) (Buchwald 1995).

De belangrijkste ziektebeelden waarbij CV als symptoom een centrale rol speelt zijn:

Fibromialgie  
Myalgic Encephalomyelitis - Chronic Fatigue Syndrome  
Epstein-barr virus c.q. Mononucleose  
Influenza  
Depressie  
Kanker

Het is opvallend, dat bij al deze ziektebeelden vermoeidheid als risicofactor en als symptoom kan worden gezien (Hyde1992). Een goed voorbeeld hiervan zijn patiënten die lijden aan kanker. Onderzoek van Biondi (Biondi 1994) laat zien dat depressie en vermoeidheid kunnen worden beschouwd als risicofactoren voor het ontstaan van kanker, maar dat het tevens mogelijk is dat beide symptomen gevolg zijn van pre-neoplastische processen. Dit laatste is verklaarbaar door de invloed van een aantal interleukines (IL2, IL1) en tumor necrosis factor alfa (TNFalfa) op het gedrag van de mens.

Het immuunsysteem probeert d.m.v. up-regulation van pro-inflammatoire cytokinen pre-neoplastische cellen te doden c.q. te induceren tot zelfmoord (Souberbielle 1994). Deze cytokinen, te weten interleukine 1 en 2, 6 en 8 en TNF alfa, veroorzaken via invloed op bepaalde receptoren in het centrale zenuwstelsel gedragsveranderingen, zoals (Dantzer 2001):

- Apathie
- Eetlustveranderingen
- Moeheid
- Depressie
- Concentratiestoornissen
- Verhoogde pijngevoeligheid (Wallace 2001)
- Etc.

Deze cytokinen worden geproduceerd tijdens carcinogene ziekteprocessen, maar ook tijdens andere processen waarbij sprake is van een ontsteking. Onderzoek van Borish et al in 1998 toont een duidelijk verband aan tussen de geproduceerde cytokinen bij mensen die aan allergieën lijden en vermoeidheid. De onderzochte personen die aan dit onderzoek meededen en aan een CFS lijden bleken **allemaal** allergisch te zijn.

## Risicofactoren

Moeheid betekent eigenlijk bereidheid tot diepteslaap (Birbaumer 1999); chronische vermoeidheid betekent misschien wel een chronisch gebrek aan diepteslaap. Een goede graadmeter om de invloed van slaapkwaliteit op het dagelijks functioneren te meten is de bepaling van het alertsheidsniveau overdag in relatie met het aantal uren slaap (Bonnet 1995). Het blijkt, dat bij slechts 1,3 tot 1,5 uur minder slaap een alertheidsverlies kan optreden tot 32%. Slaapstoornissen gedurende een aantal weken zijn een risicofactor voor de ontwikkeling van depressie, somatische pijn, concentratiestoornissen en moeheid (Lichstein 1997).

Onderzoek bij kinderen laat zien (Altena 2001), dat slaapttekort kan leiden tot angst, agressie, depressie, geheugenstoornissen en motorische functiestoornissen.

Tabel 1 geeft een overzicht van de bestaande slaapstoornissen (ST). Idiopathische ST worden zo genoemd, omdat er geen duidelijke oorzaak voor is aan te geven. Deze ST treden vooral op bij overbezorgde mensen met een hoge spierspanning. Waarschijnlijk is er sprake van een dysbalans tussen mentale arousal en fysieke arousal, waardoor de reticulaire formatie in de hersenstam (één van de organen in het centrale zenuwstelsel met invloed op het dag-nachtritme) s' nachts overactief blijft.

<b>Primaire slaapstoornissen</b>	<b>Onderverdeling</b>
<i>Insomnia (in- en doorslaapstoornissen)</i>	Pseudoinsomnia Idiopathische insomnia Delayed sleep phase insomnia Drogen insomnia Insomnia door hyperactiviteit en affectieve storingen Slaapapneu
<i>Hypersomnia</i>	Narkolepsie Medicijn-hypersomnia Hypersomnia bij gedragsstoornissen Pickwick syndroom
<i>Slaapstadium gebonden storingen</i>	Slaapwandelen (Somnabilismus) Enuresis nocturna (bedplassen) Pavor nocturnus (angstdromen) Restless-leg slaapsyndroom Bruxismis nocturnus Lactatio Capitus Nocturnus (nachtelijke hoofd slaan) Somniloquie (praten tijdens de slaap)
<i>Storingen van het slaap-waak ritme</i>	Jet-lag Onregelmatig werkuren

Tabel 1. Een overzicht van primaire slaapstoornissen.

Pseudoinsomnia treedt vooral op bij oudere mensen, die "vinden" dat ze slecht slapen. Doet men bij deze mensen een slaapanalyse, dan blijkt er geen afwijking te worden gevonden. Er is vaak sprake van een foute interpretatie van een fysiologisch probleem; ouder worden gaat gepaard met lichter slapen.

Slaapstoornissen veroorzaakt door medicijnen is de belangrijkste iatrogene (door medisch ingrijpen veroorzaakt) storing van de menselijke gezondheid. Alle moderne slaapmiddelen, van barbituraten tot de benzodiazepinen, veroorzaken veranderingen in het slaaprofiel.

Deze veranderingen betreffen ten eerste een reductie van diepslaap (slow-wave-sleep) en REM (rapid-eye-movement) en een verlenging van tussenstadium slaap. Bepaalde drugs en ook alcohol veroorzaken vergelijkbare slaapveranderingen.

Bij wegnahme van medicijnen, alcohol of drugs treden vaak "rebound" mechanismen op; mechanismen die angst-dromen veroorzaken. Bij herinname van de genoemde stoffen verdwijnen die dromen dan weer, met op den duur verslaving als gevolg.

Het is opvallend, dat er geen verschil bestaat tussen de slaap van mensen die lijden aan insomnia en slaapmiddelen nemen en de slaap van mensen die aan slapeloosheid lijden en geen slaapmiddelen gebruiken (Coates 1981). Het feit, dat er na drie dagen slaapmiddelen gebruik al sprake is van *rebound-insomnia* geeft aanleiding tot de stelling dat chemische slaapregulatie eigenlijk **altijd** gecontraïndiceerd is.

Depressie en slaapstoornissen blijken bijna altijd hand in hand te gaan. De slaapstoornissen zijn meestal al jaren aanwezig voordat de depressie optreedt. Een reden om te stellen dat slaapstoornissen misschien ten grondslag liggen aan depressie en moeheid (Viot-Blanc, 1995). Slaapstoornissen kunnen veroorzaakt worden door een groot aantal factoren. Stoornissen in de aminozuurhuishouding (b.v. tryptofaan tekort, choline deficiëntie), een tekort aan co-enzymen (b.v. vitamine B6) om b.v. melatonine vanuit tryptofaan te kunnen produceren, overexpressie van NMDA receptoren (b.v. door een storing in de index glutamaat/GABA in de hersenen), een nachtelijke overexpressie van cortisol en catecholaminen (stress-reactie) en vele andere. Supplementatie van magnesium blijkt zeer goede effecten te hebben op de verbetering van slaapstoornissen door hyperactiviteit van NMDA receptoren. Magnesium functioneert waarschijnlijk als blokker van de NMDA receptoren en tegelijkertijd als agonist van GABA (Murck 1998).

Opvallend is, dat de bovengenoemde ziektebeelden die gepaard gaan met CV bijna allen ook slaapstoornissen als symptoom kennen. De vraag blijft natuurlijk of de slaapstoornissen oorzaak of gevolg van die ziektebeelden zijn.

Het lijkt duidelijk dat moeheid een symptoom is, dat door een zeer groot aantal factoren veroorzaakt kan worden. Het is dan ook van groot belang, om bij mensen die lijden aan CV een zo gedetailleerd mogelijke etiologische differentiaal diagnose te stellen. Des te duidelijker de risicofactoren des te eenvoudiger de keuze van het therapieplan. Navolgend zullen een reeks factoren behandeld worden die CV kunnen veroorzaken. Daarbij worden steeds een aantal mogelijke interventies besproken.

### **De immunologische factor van moeheid**

Vele onderzoeken naar de etiologie van CFS, ME en fibromyalgie zijn gericht op de mogelijke invloed van één of ander virus als trigger van deze ziektebeelden. Daarbij worden zeer tegenstrijdige resultaten geopenbaard. McArdle et al beschrijft in 1996 (McArdle 1996) een onderzoek bij patiënten met CFS en de mogelijke relatie met het al of niet aanwezig zijn van een enterovirus. Zijn conclusie is dat, ondanks dat 58% van de onderzoeksgroep aangaf dat hun ziekte is begonnen met een virale infectie, er geen antilichamen gevonden kunnen worden voor zo'n enterovirus. Daarentegen laat het onderzoek van Drago et al, in 1992 (Drago 1992), geen twijfel bestaan tussen het ontstaan van CFS en het Epstein-Barr virus bij een bepaalde groep patiënten.

Waarschijnlijk is het zo, dat een groot aantal patiënten die lijden aan CV tevens lijden aan een verhoogde virale ontstekingsgevoeligheid (Pruimboom 2001). Ook hier is het vaak niet duidelijk of men handelt over oorzaak of gevolg; desalniettemin is het noodzakelijk om bij de behandeling van patiënten met CV een mogelijke virale factor uit te sluiten.

Vitamine C wordt beschouwd als een belangrijke stof in de afweer tegen virussen. Het blijkt dan ook, dat vitamine C in staat is om de mitosecapaciteit van bepaalde virussen significant te remmen (Reddy 2001) en de apoptose van gevormde antilichamen die cytokinen blijven produceren stimuleert. Juist dit laatste effect, bewerkstelligd door vitamine C bij virale infecties, blijkt de belangrijkste reden te zijn voor de afname van CV bij patiënten die met hoge dosis vitamine C behandeld worden.

Het werkingsmechanisme waarop vitamine C invloed uitoefent op apoptose van de antilichamen (en op kankercellen die veroorzaakt worden door een virus) berust waarschijnlijk op zijn stabiliserende effect op het p53 proteïne (death protein), op verhoogde expressie van Bax (apoptose cascade stimulator) en op de verlaging van de expressie van Bcl-2 (anti-apoptose proteïne). Celzelfmoord is dan het gevolg.

Een andere immunologische verklaring voor de ontwikkeling van CV is de aanwezigheid van antilichamen tegen serotonine bij een grote groep van patiënten die lijden aan CFS en fibromyalgie (Klein 1995). Er lijkt sprake te zijn van een bepaalde genetische predispositie, daar bij dit onderzoek bleek dat de directe familieleden ook significant verhoogde antilichaam titers tegen serotonine te hebben.

Het is mogelijk, dat antilichamen gevormd worden tegen serotonine door een aantal stoornissen op genetisch niveau (Pruimboom 2001). Bepaalde mutaties, moleculair misreading-processen, stoornissen in codon-anticodon complexen en een ATP tekort kunnen ten grondslag liggen aan de vorming van deze antilichamen.

Van Leeuwen et al (Van Leeuwen 2000) tonen onomstotelijk aan, dat het DNA van neuronale en niet-neuronale cellen frequent onderhevig is aan moleculair misreading processen.

Antilichamen tegen serotonine kunnen een serotoninetekort veroorzaken in zowel de periferie als in het centrale zenuwstelsel. Een situatie die aanleiding kan geven tot CV, pijn, stijfheid, darmproblematiek, enz. Een symptoombeeld dat men ziet bij patiënten die lijden aan fibromyalgie en CFS.

De behandeling van patiënten met CV, waarbij antilichamen tegen serotonine zijn vastgesteld behoort gericht te zijn op 1. Voorkomen van productie van nog meer antilichamen en 2. Inductie van zelfmoord van cellulaire lymfocyten.

Het blijkt dat N-acetylcysteïne (NAC), dosisafhankelijk, beide effecten kan uitoefenen (Patrick 2000,). De optimale dosis ligt rond de 100 mg per kilo lichaamsgewicht per dag.

De werkingsmechanismen waarvan NAC zich bedient om de genoemde effecten te bewerkstelligen zijn velerlei.

- Bescherming van DNA tegen chemische schade, b.v. veroorzaakt door sigarettenrook (Yang 1999). Des te stabielere het DNA des te minder fouten worden er gemaakt in proteïneproductie processen via de activatie van DNA (Pruimboom 2001a)
- Inductie van genreparatie enzymen (Deutsch 2001). Dagelijks vinden er ontelbare DNA trauma's plaats in de menselijke cellen. Chemische carcinogenen, ultraviolet licht, psychische stress, een tekort aan beweging en slaapgebrek zijn slechts een aantal van de factoren die DNA schade kunnen veroorzaken. Schade die gerepareerd kan worden door bepaalde enzymen (b.v. poly-ADP ribose polymerase, PARP), geproduceerd door genen die verantwoordelijk zijn voor genreparatie. Er zijn momenteel 130 reparatie genen bekend (Wood 2001). Het is waarschijnlijk zo, dat NAC invloed uitoefent op de gecontroleerde activatie van één of meer van deze genen. Een functie die ondersteund wordt door niacine, vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12 (Jacob 1999).
- Cell-cycle arrest op G1. Het blijkt, dat NAC in staat is om zich vermenigvuldigende lymfocyten en fibroblasten te remmen in hun cel-cyclus (Sekarham 1998). Als een cel zich in een mitoseproces bevindt en lang genoeg daarin wordt

opgehouden, dan besluit de cel tot zelfmoord. Als agonist voor dit effect kent NAC vitamine E (Nargi 1999).

Allergieën blijken aanwezig te zijn bij de meeste patiënten (78%) die lijden aan CV (Matsumoto 1992). Opvallend is het feit, dat de allergische symptomen bij deze patiënten verminderen op het moment dat de moeheid zijn intrede doet. Behandeling met een fysiologische dosis glucocorticoïden geeft een significante verbetering van de moeheid en de allergische symptomen. Glucocorticoïden zijn bekend om hun antiallergische effect d.m.v. down-regulation van prostaglandines en leucotriënen en vermindering van histaminegehalten. Het lijkt er dus op, dat glucocorticoïden dus direct de allergie beïnvloeden en indirect de vermoeidheid. De rede op de hypothese "allergie staat gelijk aan chronische vermoeidheid" verder te toetsen.

Andere risicofactoren kunnen worden gevonden in neuro-endocriene storingen. Deze neuro-endocriene factoren worden uitgebreid behandeld in de tekst over fibromyalgie geschreven door de schrijver van dit artikel in het jaar 2000.

## Literatuur

- Altena, E.;** *Slaap en slaapstoornissen bij kinderen*; Neuropraxis 2001, 1: 3 – 9
- Biondi, M., Kotzalidis GD;** Psychoneuroimmunology today: current concepts and relevance to human disease; The Psychoimmunology of cancer; Oxford University, 1994: 3 – 54
- Birbaumer, N., Schmidt RF;** Biologische Psychologie; Springer Verlag, 1999: 545 – 564
- Bonnet MH, Arand DL;** *We are chronically sleep deprived*; Sleep 1995 Dec 18:908-11
- Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF;** *Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychological variables*; J Allergy Clin Immunol 1998 Aug 102:222-30
- Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL;** *Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system*; Ann Intern Med 1995 Jul 123:81-8
- Coates, T.J., Thoresen CE;** Treating sleep disorders: *Few answers, some suggestions and many questions*; Handbook of Clinical Behavior Therapy, Wiley New York, 1981
- Dantzer, R.;** *cytokine Effects on Behavior*; Psychoneuroimmunology, 2001: 703 – 727
- Drago F, Romagnoli M, Loi A, Reborja A;** *Epstein-Barr virus-related persistent erythema multiforme in chronic fatigue syndrome*; Arch Dermatol 1992 Feb 128:217-22
- Deutsch E, Dugray A, AbdulKarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S, M'Kacher R, Rasy SD, Eschwege F, Vainchenker W, Turhan AG, Bourhis J;** *BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs*; Blood 2001 Apr 97:2084-90
- Hyde, B.M.;** The clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome; The Nightingale Research Foundation, 1992
- Jacob, R.A.;** *The role of micronutrients in DNA synthesis and repair*; Adv Exp Med Biol 472: 101 – 113
- Klein R, Berg PA;** *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*; Eur J Med Res 1995 Oct 1:21-6
- Lichstein KL, Means MK, Noe SL, Aquillard RN;** *Fatigue and sleep disorders*; Behav Res Ther 1997 Aug 35:733-40
- Matsumoto Y, Ninomiya S;** *Allergy among Japanese patients with chronic fatigue syndrome*; Arerugi 1992 Dec 41:1722-5
- McArdle A, McArdle F, Jackson MJ, Page SF, Fahal I, Edwards RH;** *Investigation by polymerase chain reaction of enteroviral infection in patients with chronic fatigue syndrome*; Clin Sci (Colch) 1996 Apr 90:295-300
- Murck H, Steiger A;** *Mg<sup>2+</sup> reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men -- possible therapeutic implications*; Psychopharmacology (Berl) 1998 Jun 137:247-52
- Nargi JL, Ratan RR, Griffin DE;** *p53-independent inhibition of proliferation and p21(WAF1/Cip1)-modulated induction of cell death by the antioxidants N-acetylcysteine and vitamin E*; Neoplasia 1999 Dec 1:6 544-56
- Panzer A;** *Depression or cancer: the choice between serotonin or melatonin?*; Med Hypotheses 1998 May 50:5 385-7
- Park DS, Morris EJ, Greene LA, Geller HMG1/S** *cell cycle blockers and inhibitors of cyclin-dependent kinases suppress camptothecin-induced neuronal apoptosis*; J Neurosci 1997 Feb 15 17:4 1256-70
- Patrick L;** *Nutrients and HIV: part three - N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine*; Altern Med Rev 2000 Aug 5:4 290-.
- Pruimboom, L.;** *Fibromialgie, een PNI pathologie*; Arts en Apotheek, 2000, 3: 2 – 13
- Pruimboom, L.;** *Gene repair*; Nascholing Gen Reparatie, 2001a
- Reddy VG, Khanna N, Singh N;** *Vitamin C augments chemotherapeutic response of cervical carcinoma HeLa cells by stabilizing P53*; Biochem Biophys Res Commun 2001 Mar 282:409-15

**Redman DA**; *Ruscus aculeatus (butcher's broom) as a potential treatment for orthostatic hypotension, with a case report*; J Altern Complement Med 2000 Dec 6:539-49

**See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG**; *In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients*; Immunopharmacology 1997 Jan 35:229-35

**Sekharam M, Trotti A, Cunnick JM, Wu J**; *Suppression of fibroblast cell cycle progression in G1 phase by N-acetylcysteine*; Toxicol Appl Pharmacol 1998 Apr 149:210-6

**Souberbielle B., Dalgleish A**; *Anti-tumour mechanisms*; The psychoimmunology of cancer; Oxford Medical Publications, 1994; 267 – 290

**Van Leeuwen FW, Hol EM, Hermanussen RW, Sonnemans MA, Moraal E, Fischer DF, Evans DA, Chooi KF, Burbach JP, Murphy D**; *Molecular misreading in non-neuronal cells*; FASEB J 2000 Aug 14:11 1595-602

**Viot-Blanc V**; *Biological models of depression: effect of antidepressants on sleep*; Encephale 1995 Dec 21 Spec No 7:35-40

**Wessely S**; *Chronic fatigue syndrome: a 20th century illness?*; Scand J Work Environ Health 1997 23 Suppl 3:17-34

**Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH**; *Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study*; Rheumatology (Oxford) 2001 Jul 40:743-9

**Wood, R.D., Mitchell M, Sgourous J, Lindahl T**; *Human DNA Repair Gens*; Science, 2001, Vol 291; 5507: 1284 – 1289

**Yang Q, Hergenbahn M, Weninger A, Bartsch H**; *Cigarette smoke induces direct DNA damage in the human B-lymphoid cell line Raji*; Carcinogenesis 1999 Sep 20:1769-75