

Dit artikel is gebaseerd op de publicatie "[A Novel Neuroinflammatory Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome \(ME/CFS\)](#)" van Cort Johnson, HealthRising over:

*Mackay A, Tate WP. A compromised paraventricular nucleus with a dysfunctional hypothalamus: a novel neuro-inflammatory paradigm for ME/CFS. Int J Immunopathol Pharmacol. 2018;32:1-8.*

## **Is een disfunctionele HPA de oorzaak van neuro-inflammatie bij ME/CVS?**

**De Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as (HPA-as) verbindt twee belangrijke systemen - de stress respons en het immuunsysteem, die beide lijken te zijn aangetast in ME/CVS. Twee onderzoekers uit Nieuw-Zeeland Mackay en Tate veronderstellen een disfunctie van een bepaald deel van deze HPA-as – de paraventriculaire kern, gelegen in de hypothalamus. Hun hypothese koppelt problemen in de HPA-as met neuro-inflammatie, een onderwerp met veel belangstelling in het kader van ME/CVS.**

Mackay heeft zelf al 15 jaar ME/CVS en vroeg zich af wat de oorzaak zou kunnen zijn van zijn omvangrijke reeks symptomen (pijnlijke ogen, slapen en ruggengraat, hersenmist, gebrek aan coördinatie, angst, depressie en terugtrekking, slopende vermoeidheid overdag, slapeloosheid 's nachts, temperatuurregeling en darmproblemen). Het antwoord, veronderstelde hij, was een ontsteking in het limbisch systeem.

### **De grote invloed van de kleine hypothalamus**

Het limbisch systeem is evolutionair gezien één van de oudste structuren in de hersenen. Het is een groep van samenwerkende structuren die betrokken zijn bij emotie, motivatie, genot en het emotioneel geheugen.

De hypothalamus is onderdeel van het limbisch systeem. Ondanks dat het de omvang heeft van een amandel, is het de verbinding van het zenuwstelsel met het endocriene systeem. Het regelt onder meer de lichaamstemperatuur, vermoeidheid, slaap en ons 24-uur ritme. Een gebrek aan verfrissende slaap, slapeloosheid, moeilijk te verdragen temperaturen, lage cortisol, lage bloeddruk en hartslag, laag bloedvolume en darmproblemen zoals een opgeblazen gevoel, kunnen allemaal mogelijk verband houden met een verstoorde functie van de hypothalamus.

Mackay en Tate veronderstellen dat er slechts een klein deel van de toch al kleine hypothalamus betrokken is bij ME/CVS: de paraventriculaire kern (PVN) van de hypothalamus.

Iedere stimulant - fysiologisch of emotioneel - wordt eerst naar de PVN geleid, wat vervolgens de binnenkomende gegevens integreert en besluit wat ermee te doen. Het geeft dan een signaal aan het autonome zenuwstelsel en de HPA-as hoe het lichaam moet reageren. Voor een ziekte die wordt gekenmerkt door een lage tolerantie voor vrijwel iedere vorm van stress, lijkt de PVN een primaire verdachte.

Vrijwel iedere fysieke of mentale inspanning of emotionele stressor lijkt het potentieel te hebben om een effect te veroorzaken bij ME/CVS. Het feit dat een minimale actie - een korte wandeling, mentaal werk, een chemische geur, emotionele stress of een onschadelijk supplement of medicijn - een negatief effect kan hebben, suggereert zeker dat een deel van het stressreactiesysteem in de war is geraakt.

*'... als een bepaalde drempel voor inkomende spanningssignalen wordt overschreden, kan dat een opflakking veroorzaken die afkomstig is van de hypothalamus, maar zich als een vloedgolf uitbreidt naar specifieke receptoren in de hersenen en het centrale zenuwstelsel?', vraagt Mackay zich af*

### **De koppeling met neuro-inflammatie**

Mackay en Tate stellen dat het overschrijden van een stress-tolerantieniveau ervoor zorgt dat de PVN in de hypothalamus van ME/CVS-patiënten op hol slaat in een poging zichzelf te verdedigen. Het stuurt de gliacellen, de immuunkanonnen in de hersenen, aan om in actie te komen en pro-inflammatoire cytokines te produceren.

Volgens Mackay en Tate wordt het stressreactiesysteem iedere keer dat de PVN doorslaat een beetje gevoeliger. Naarmate de neuro-inflammatie toeneemt, wordt de grens voor overschrijding van het stress-tolerantieniveau verlaagd en zullen gliacellen eerder tot actie worden gezet. Hogere hoeveelheden neuro-inflammatie en de gevoeliger PVN die daarbij hoort, vereisen langere herstelperiodes van de stressreactie.

In de hypothese van Mackay en Tate hoeven er geen varianten van ME/CVS te bestaan voor de verschillende triggers van de ziekte, of het nu begon met een virusinfectie, een allergische reactie, stress of een heel andere aanzet (zoals een trauma of operatie). Er is alleen een gevoelige PVN die het systeem uit balans houdt. Mackay en Tate zien ME/CVS, en ook fibromyalgie, als een "spectrumstoornis", waarbij het brede scala aan symptomen en het karakteristieke terugvallen kunnen worden verklaard door hun eenvoudige theorie over de wisselwerking tussen een overgevoelige PVN en neuro-inflammatoire respons.

### **Wetenschappelijk bewijs neuro-inflammatie bij ME/CVS**

Hoewel hersenonderzoek naar neuro-inflammatie zeldzaam is, levert het wel eenduidige bevindingen rondom ME/CVS. Uit de volgende onderzoeken kan worden afgeleid dat neuro-inflammatie aanwezig zou kunnen zijn:

- Shungu's bevindingen van verhoogde lactaatsniveaus in de ventrikel van de hersenen;
- Miller's bevindingen van deactivering van basale ganglia;
- Hornig's bevindingen van gewijzigde cerebrale spinale vloeistofcytokine en
- Baraniuk's gewijzigde CSF miRNA-niveaus

In de PET-scans van Nakatomi en Watanabe (2014) vond men direct bewijs voor neuro-inflammatie. Destijds werd de studie als doorbraak geprezen, maar is inmiddels al weer 6 jaar geleden uitgevoerd. Helaas heeft dit veld weinig financiering om binnen een redelijke termijn potentieel fundamentele bevindingen verder te onderzoeken. Tal van onderzoekers roepen op voor meer aandacht en steun voor de 'neurologische pathofysiologie' van ME/CVS.

Mackay en Tate suggereren een verwantschap met ziekten van het grote zenuwstelsel (de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, amyotrofe laterale sclerose, multiple sclerose). Hoewel de neurodegeneratieve ziekten verschillende initiële triggers hebben, zouden ze allemaal een gemeenschappelijke neuro-inflammatoire respons hebben (via hyperactieve gliacellen).

### **Hoopvol nieuws voor ME/CVS**

De gemeenschappelijke link is neuro-inflammatie, waarbij verschillende 'in situ' drivers bepalen

wat de uiteindelijke ziekte-toestand zal zijn. De daadwerkelijke 'driver' - de neurologische factor die het proces aandrijft bij ME/CVS en FM - is onduidelijk. Het goede nieuws voor ME/CVS is dat de afwezigheid van zenuwbeschadiging (in tegenstelling tot andere neurodegeneratieve ziekten) betekent dat het mogelijk omkeerbaar kan zijn.

Er is meer goed nieuws. De auteurs wezen erop dat technieken voor hersenbeeldvorming snel verbeteren. Het was juist die verbetering die onderzoekers in staat stelden om eerst bewijs te vinden van neuro-inflammatie bij ME/CVS.

Mackay en Tate verwachten dat de komende ME/CVS-studie van Watanabe met geavanceerdere PET/MRI-technieken betrouwbaardere en nauwkeurigere resultaten zal bevatten. De snelle groei van technologie op dit gebied en 'de race' om de beste hersensignaturen voor verschillende ziekten te produceren, zou volgens hen 'flink in het voordeel zijn voor ME/CVS en fibromyalgie-onderzoek'. Aangezien deze technieken voortdurend worden verbeterd, zullen ook lagere niveaus van neuro-inflammatie kunnen worden gedetecteerd. Ze verwachten ook dat er een snelle diagnostische hersenscantest komt.

### **Meer investeringen in ME/CVS-onderzoek**

Ondertussen financiert MERUK (ME Research UK) de onderzoeker Jarred Younger om op zoek te gaan naar immuun-infiltraten die ontstekingen zouden kunnen veroorzaken in de hersenen van ME/CVS-patiënten, wat een game-changer kan zijn. Ook het door OMF gefinancierde Harvard Collaborative Center en Michael Van Elzackers investeren in ME/CVS-hersenbeeldvorming onderzoek.

Het artikel van Mackay en Tate gaat niet in op behandelingen. HealthRising verwijst naar onderzoek van Jarred Younger naar behandelingen om neuro-inflammatie te verminderen met behulp van plantaardige middelen en medicijnen. Daarnaast verwijst het naar de klinische onderzoeken van Dr. Klimas over Golffoorlogziekte en ME/CVS die zowel de neuro-inflammatie (met medicatie als Etanercept) willen verminderen als de HPA-as ( medicatie Mifepriston) willen resetten. Ze zoekt ook naar een antioxidant in combinatie met intranasale insuline in GWI.

*HealthRising publiceert een lange lijst met mogelijke medicijnen en andere stoffen, waaronder nieuwe microgliale remmende medicijnen die in ontwikkeling zijn, supplementen en plantaardige middelen om neuro-inflammatie te bestrijden.*

*(<https://www.healthrising.org/treating-chronic-fatigue-syndrome/drugs/microglial-inhibiting-drugs-combat-neuroinflammation/>)*