

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

FACULTEIT PSYCHOLOGIE EN  
PEDAGOGISCHE WETENSCHAPPEN

**CVS: BESTAAN ER SUBGROEPEN?**

Een exploratieve literatuurstudie

Verhandeling aangeboden tot  
het verkrijgen van de graad van  
Licentiaat in de Psychologie  
door  
**Astrid Keppens**

o.l.v. Prof. dr. B. Van Houdenhove

2006

Het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) is een aandoening die een grote groep patiënten treft. Deze patiënten worden vaak ernstig aangetast in hun functioneren: ze hebben niet alleen ernstige symptomen maar ook ernstige beperkingen op diverse domeinen van het leven. Het chronische vermoeidheidssyndroom heeft bovendien zijn weerslag op zowat alle belangrijke systemen in het lichaam: zowel neurologisch, immunologisch, hormonaal, gastrointestinaal als musculoskeletaal worden klachten beschreven.

Binnen het CVS-onderzoek bestaat een van de uitdagingen erin de heterogeniteit binnen de grote groep van patiënten nader te definiëren. Uit het voorbije CVS-onderzoek kwamen immers geregeld discrepante en zelfs contradictorische resultaten naar voor. Dit doet onderzoekers vermoeden dat ‘de ene CVS patiënt de andere niet is’ en er dus sprake kan zijn van subgroepen. In onderzoek brengt men niet altijd de uiteenlopende profielen van CVS-patiënten in rekening: de patiënten opgenomen in studies variëren immers wat betreft geslacht, etniciteit, socio-economische status, ernst van de symptomen, aard van ziektebegin, functionele beperkingen, psychiatrische comorbiditeit, copingstijl... Juist deze heterogeniteit zou er toe bijdragen dat men in het onderzoek over CVS geen duidelijk zicht krijgt op de epidemiologie, diagnose, etiologie en behandelingsmogelijkheden.

De precieze definiëring van subgroepen binnen de brede populatie van CVS-patiënten is echter geen gemakkelijke opdracht. Onderzoekers hebben op dit vlak dan ook verschillende meningen. Het ontbreken van een meetbare pathologie bij CVS draagt daar nog extra toe bij, want men kan zich enkel baseren op klinische gegevens.

Deze licentiaatsverhandeling heeft zich als doel gesteld een kritische bespreking te wijden aan de uiteenlopende criteria op basis waarvan CVS-patiënten kunnen onderverdeeld worden in verschillende subgroepen, in de hoop hiermee een bijdrage te leveren aan het toekomstig onderzoek.



## EEN WOORD VAN DANK

---

Eerst en vooral wil ik graag mijn promotor prof. dr. Van Houdenhove bedanken voor zijn goede raad, voor het aanreiken van interessante referenties en voor het nalezen en verbeteren van deze scriptie.

Ook mijn ouders komt een woordje van dank toe. Niet alleen hebben zij mij de mogelijkheid gegeven om verder te studeren, zij stonden ook jarenlang met raad en daad aan de zijlijn te supporteren. Moeke en vake, bedankt voor alles wat ik van jullie heb meegekregen.

Iemand die ik zeker niet mag vergeten in dit dankwoord is Rubia: zij heeft mij de voorbije jaren ontelbaar veel informatie bezorgd. Bovendien is zij voor mij als CVS-patiënte steeds de mens achter mijn thesis geweest. Rubia, jouw vecht- en levenslust zullen mij blijvend inspireren.

Ook mijn medestudenten, mijn zus Jozefien en mijn beste vriendinnen Lise en Joke wil ik graag bedanken. Hun hulp, aanmoedigen en tips, alsook de leerrijke discussies en de ontspannende gesprekken hebben wonderen gedaan.

Ook Lieve komt een woordje van dank toe. Voor de aanmoedigen en voor het mogen printen van mijn thesis: bedankt.

Een laatste woord van dank heb ik bewaard voor mijn vriend Peter: voor het nalezen en lay-outen van mijn verhandeling, maar vooral voor alle uren in een dag waarop ik bij hem terecht kan. Peter, bedankt voor je eindeloze geduld en je onvoorwaardelijk er zijn!

Leuven, mei 2006



## INHOUD

---

SAMENVATTING .....	1
EEN WOORD VAN DANK.....	3
INHOUD .....	5
DEEL 1 INLEIDING EN SITUERING.....	9
<b>A Historisch overzicht.....</b>	<b>9</b>
<b>B Probleemstelling: heterogeniteit.....</b>	<b>11</b>
DEEL 2 VERSCHILLENDE CRITERIA.....	13
<b>A Bestaande definities van CVS.....</b>	<b>13</b>
I. Verschillende operationele definities.....	13
<i>a. Wat vooraf ging: het chronische Epstein-Barr virus syndroom .....</i>	<i>13</i>
<i>b. Holmes' criteria .....</i>	<i>13</i>
<i>c. Oxford criteria.....</i>	<i>15</i>
<i>d. De 1994 Fukuda-criteria voor CVS .....</i>	<i>16</i>
<i>e. Myalgische encephalomyelitis of ME.....</i>	<i>17</i>
<i>f. The London criteria.....</i>	<i>18</i>
<i>g. Canadese criteria .....</i>	<i>18</i>
II. Betrouwbaarheid en validiteit.....	19

<i>a. Inleiding</i> .....	19
<i>b. Empirisch afgeleide symptoomcriteria</i> .....	19
<i>c. Classificaties naargelang ernst van de symptomen</i> .....	21
III. Vergelijking van de bestaande operationele definities.....	22
<i>a. Fukuda criteria voor CVS vs London ME criteria</i> .....	22
<i>b. Fukuda criteria vs Canadese criteria</i> .....	23
IV. Gevolgen naamsverandering? .....	23
V. Prevalentie volgens de verschillende criteria .....	24
<b>B Biologische markers</b> .....	<b>25</b>
I. Endocrinologisch .....	26
<i>a. Tryptofaan</i> .....	26
<i>b. Cortisol</i> .....	27
II. Infectie/ontsteking .....	27
III. RNase L.....	28
IV. Neurologische afwijkingen .....	29
V. Spinaal vocht .....	30
<b>C Functionele status</b> .....	<b>30</b>
<b>D Sociodemografisch</b> .....	<b>31</b>
I. Geslacht.....	31
II. Leeftijd.....	32
III. Werk en sociale status .....	33

<b>E Kwetsbaarheid .....</b>	<b>34</b>
I. HPA-as .....	34
II. Genetisch .....	35
III. Early Life Stress (ELS) .....	36
<b>F Ontstaan.....</b>	<b>38</b>
I. Plots vs gradueel .....	38
II. Na virus/infectie .....	39
III. Stress .....	40
<b>G Verloop.....</b>	<b>41</b>
<b>H Verschillende uitkomsten van behandelingen .....</b>	<b>42</b>
<b>I Comorbiditeit .....</b>	<b>43</b>
<b>DEEL 3 DISCUSSIE .....</b>	<b>47</b>
<b>A Verschillende invalshoeken, verschillende meningen .....</b>	<b>47</b>
<b>B Patiëntengroepen .....</b>	<b>47</b>
<b>C Overheid .....</b>	<b>50</b>
I. De terugbetaling van medische kosten door het RIZIV .....	50
II. De arbeidsongeschiktheidsregeling .....	51
III. De referentiecentra .....	52
IV. Het maatschappelijk debat .....	53
<b>D Media .....</b>	<b>53</b>

DEEL 4 BESLUI.....	55
DEEL 5 LITERATUURLIJST.....	57
DEEL 6 BIJLAGEN.....	67

## A Historisch overzicht

In het Verenigd Koninkrijk werd de term myalgische encephalomyelitis voor het eerst gebruikt in een anonieme publicatie in *The Lancet* in 1956 (Anon., 1956). In dit artikel gebruikte men ME als verzamelnaam voor een reeks van besmettelijke aandoeningen die de afgelopen drie decennia over de gehele wereld waren opgetreden. Een aantal van deze aandoeningen werden vernoemd naar de plaats van uitbreken. Een voorbeeld hiervan is de IJsland-ziekte. Andere benamingen verwezen naar de neuromusculaire zwakte die vaak optrad, zoals neuromyasthenie, of duiden op de veronderstelde relatie met poliomyelitis zoals bij atypische polio.

Twee belangrijke epidemieën bepaalden het debat: De eerste brak uit in het Los Angeles County Hospital (LAC) in 1934. De tweede vond plaats in het Royal Free Hospital (RFH) in Londen in 1955. Bij deze twee epidemieën vertoonde het verplegend en medisch personeel verscheidene motorische en sensorische symptomen, myalgie en tekenen van emotionele distress en labiliteit.

Al snel werd de link met poliomyelitis gelegd. Voor de LAC-epidemie was de incidentie van polio in Californië namelijk gedurende verschillende jaren gedaald. Nieuwe aandoeningen werden hierdoor steeds bekeken met polio in het achterhoofd. Men sprak van atypische poliomyelitis hoewel de gevallen duidelijk van polio verschilden: de symptomen waren milder, de mortaliteit lag veel lager, er trad zelden verlamming of musculaire atrofie op en het spinaal vocht was normaal.

Ondanks een gebrek aan objectieve bewijzen werd ook het mogelijke verband met een infectie niet uitgesloten. Bovendien legden onderzoekers de observatie dat emotionele problemen een integraal deel uitmaakten van bijna alle gevallen, naast zich neer. Ze bleven de nadruk leggen op een organische etiologie waarbij ze namen als neuromyasthenie of myalgische encephalomyelitis gebruikten. Dit standpunt bleef verscheidene jaren overeind.

De meest invloedrijke kritiek kwam van McEvedy en Beard (1970a; 1970b). Zij stelden dat bepaalde epidemieën (zoals die van de Royal Free) veroorzaakt werden door massahysterie: emotionele distress die als een lopend vuurtje van de ene persoon op de andere werd

overgezet. Andere bleken geen epidemieën maar op zich staande aandoeningen die geclusterd waren vanuit een medisch oogpunt. McEvedy en Beard haalden hun evidentie uit het feit dat voornamelijk vrouwelijk personeel besmet werd, en geen mannen of patiënten. De twee epidemieën werden op die manier gelinkt aan het angstig klimaat dat in die tijd leefde naar aanleiding van de bedreiging van polio.

Hoewel we nooit zullen weten wat er precies is gebeurd, lijkt de conclusie van Jenkins (1991) de meest redelijke: hij stelt dat het merendeel van de gevallen een hysterische reactie was op een klein aantal gevallen van polio onder het medisch personeel. Het is wel duidelijk dat de verschillende gevallen die onder de noemer ME / neurasthenie geplaatst worden, een heterogene groep vormen (Briggs, N.C. & Levine, P.H., 1994). De hypothese van massahysterie leidde tot een gepolariseerd, bitter debat met de aanhangers van de organische hypothese.

Dit debat gaat tot op de dag van vandaag in alle hevigheid door. Sinds de jaren '60 en '70 van de vorige eeuw verdwenen de ME- en neuromyastenie-epidemieën stilaan naar de achtergrond. In de literatuur verschoof de aandacht van de epidemische vorm myalgische encephalomyelitis naar sporadische gevallen van chronische vermoeidheid.

Toch duurde het nog tot het begin van de jaren '80 alvorens onderzoekers zich toeleiden op de sporadische voorvallen van chronische vermoeidheid. Voornamelijk vanaf 1985 wekte een syndroom waarvan men de oorzaak niet kende, de belangstelling van de medische en populaire literatuur. Kenmerkend was een combinatie van een aantal non-specifieke symptomen waarbij noch fysiek noch laboratoriums objectief aantoonbare eigenaardigheden werden vastgesteld. Patiënten kloegen onder meer van ernstige vermoeidheid, malaisegevoel, koorts, keelpijn, pijnlijke lymfeklieren, verminderd geheugen, verwarring, depressie en verminderde concentratie. Gezien de link met het Epstein-Barr virus, had men het over het chronische Epstein-Barr virus of chronische mononucleose. Vele van de patiënten bleken immers antistoffen tegen dit virus te hebben. Men vermoedde hierdoor dat er sprake was van een reactivatie van de latente infectie.

## **B Probleemstelling: heterogeniteit**

Aanvankelijk werden mensen met het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) als één heterogene groep onderzocht. Deze studies deden onderzoekers vermoeden dat er sprake kon zijn van subclassificaties. Uit het voorbije CVS-onderzoek kwamen immers geregeld discrepante en zelfs contradictorische resultaten naar voor. Dit doet onderzoekers vermoeden dat ‘de ene CVS patiënt de andere niet is’ en er dus sprake kan zijn van subgroepen. In onderzoek brengt men niet altijd de uiteenlopende profielen van CVS-patiënten in rekening: de patiënten opgenomen in studies variëren immers wat betreft geslacht, etniciteit, socio-economische status, ernst van de symptomen, aard van ziektebegin, functionele beperkingen, psychiatrische comorbiditeit en copingstijl (Friedberg, F. & Jason, L.A., 1998). Juist deze heterogeniteit zou er toe bijdragen dat men in het onderzoek over CVS geen duidelijk zicht krijgt op de epidemiologie, diagnose, etiologie en behandelingsmogelijkheden.

Het voordeel van patiënten onder te verdelen in diagnostische categorieën, is dat het een aantal dingen vergemakkelijkt. Zo loopt de communicatie tussen clinici en onderzoekers vlotter, is het eenvoudiger behandelmethoden uit te kiezen en kan men gemakkelijker voorspellen wat het resultaat van een behandeling zal zijn (King, C. & Jason L.A., 2005).

Het bepalen van kritieke variabelen die meer homogene subgroepen aan het licht zouden kunnen brengen, kan niet alleen de accuraatheid van de diagnose verbeteren, maar kan ook een betekenis krijgen in de zoektocht naar mogelijke oorzakelijke factoren.

De grote uitdaging binnen de zoektocht naar subgroepen, is het vinden van de meest werkbare criteria op basis waarvan verschillende patiënten kunnen worden ingedeeld.



## A Bestaande definities van CVS

### I. Verschillende operationele definities

#### *a. Wat vooraf ging: het chronische Epstein-Barr virus syndroom*

Tot voor 1988 werd er in de literatuur melding gemaakt van het chronische Epstein-Barr virus syndroom of chronische mononucleose. Dit syndroom bestond uit een combinatie van een aantal non-specifieke symptomen waarbij noch fysiek noch laboratoriums objectief aantoonbare eigenaardigheden werden vastgesteld. De naam chronische Epstein-Barr virus syndroom kwam onder vuur te liggen toen de vermeende relatie tussen de chronische vermoeidheidssymptomen en het Epstein-Barr virus niet zo eenduidig bleek (Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Stewart, J.A., Hunt, B., Pinsky, P.F. et al., 1987). Bovendien bleek het verband tussen het syndroom en het cytomegalovirus, herpes simplex types 1 en 2 en het mazelenvirus, even sterk of sterker dan dat met het Epstein-Barr virus. Het leek dus niet aangewezen voor dit syndroom een naam te gebruiken die een causale relatie met het virus insinueerde.

Gezien het niet-specifieke karakter van de symptomen en het gebrek aan diagnostische tests, was het voor onderzoekers niet eenvoudig het ziektebegrip (case definition) te bepalen voor het chronische Epstein-Barr virus syndroom. De verschillende definities die in verschillende studies gebruikt werden, zorgden dan ook voor veel verwarring en maakten directe vergelijkingen van studieresultaten er niet eenvoudiger op.

#### *b. Holmes' criteria*

Om die reden besloten de U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 1988 een *case definition* van het syndroom te omschrijven (Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M., Komaroff, A.L., Schonberger, L.B. et al., 1988). Met deze klinisch afgeleide diagnostische criteria trachtten zij klinici en onderzoekers te ondersteunen in het op een meer uniforme manier stellen van de diagnose. Bovendien lieten ze de naam chronische Epstein-Barr virus syndroom vallen en besloten ze – om verwarring te voorkomen – om van dan af over het chronische vermoeidheidssyndroom te spreken.

Omdat er nog steeds geen diagnostische tests voor handen waren, werd de definitie ontwikkeld op basis van consensus van een comité van experts. De omschrijving van deze symptomen werd ook met opzet beperkt: op die manier hoopte men de kansen op het vinden van significante verbanden, te vergroten.

Om van het chronische vermoeidheidssyndroom te kunnen spreken, moet er volgens Holmes voldaan worden aan bepaalde criteria. Het CDC deelt deze criteria in 2 'major' criteria en een aantal 'minor' criteria in.

Major criteria:

1. Het voor het eerst optreden van hardnekkige of terugkerende vermoeidheid bij een persoon die geen voorgeschiedenis heeft van gelijkaardige symptomen. De vermoeidheid verbetert niet door bedrust en is erg genoeg om de dagelijkse activiteiten tot de helft te verminderen. De klachten moeten gedurende ten minste 6 maanden aanhouden;
2. Uitsluiting van andere klinische aandoeningen die gelijkaardige symptomen veroorzaken. Deze uitsluiting is gebaseerd op anamnese van de voorgeschiedenis, medisch en laboratoriumonderzoek.

Specifieke laboratoriumtests of klinische vaststellingen zijn niet nodig om aan de voorwaarden van het chronische vermoeidheidssyndroom te voldoen. Toch raadt men artsen aan verschillende dingen na te gaan om op die manier andere verklaringen voor de aanhoudende vermoeidheid te kunnen uitsluiten.

Naast de major criteria moet er ook sprake zijn van een aantal minor criteria. Om de diagnose te kunnen stellen, moet de patiënt voldoen aan:

- 6 of meer van de 11 symptoomcriteria (lichte koorts of rillingen, keelpijn, pijnlijke lymfeklieren, onverklaarde algemene spierzwakte, spierpijn of myalgie, aanhoudende vermoeidheid na inspanning die voordien geen problemen opleverde, algemene hoofdpijn die van een andere aard is dan vóór de ziekte het geval was, gewrichtspijn, neuropsychologische klachten, verstoorde slaap) en 2 of meer van de 3 fysieke criteria (lichte koorts, niet-exudatieve faryngitis, tastbare of gevoelige anterieure of posterieure hals- of oksellymfeklieren); of

- 8 of meer van de 11 symptoomcriteria.

*c. Oxford criteria*

Het kunnen uitsluiten van fysische of psychiatrische aandoeningen is volgens de Holmes' criteria een belangrijke voorwaarde om de diagnose CVS te kunnen stellen. Omwille van de controverse die rond dit topic ontstond, besloten Michael Sharpe en zijn collega's in 1991 nieuwe criteria te formuleren die ze de Oxford criteria noemden (Sharpe, M.C., Archard, L.C., Banatvala, J.E., Borysiewicz, L.K., Clare, A.W. et al., 1991).

- CVS is een syndroom met vermoeidheid als belangrijkste symptoom;
- Er is een duidelijk begin van de vermoeidheid vast te stellen, de vermoeidheid is niet het gehele leven al aanwezig;
- De vermoeidheid is ernstig, invaliderend, en beïnvloedt het lichamelijk en geestelijk functioneren;
- De vermoeidheid moet ten minste zes maanden duren en in deze periode moet ze ten minste 50% van de tijd aanwezig zijn;
- Er kan ook sprake zijn van andere symptomen, met name van myalgie, wisselende stemmingen en een verstoorde slaap;
- Differentiaaldiagnostisch wordt gesteld dat:
  - (a) bij patiënten waarvan is vastgesteld dat zij een aandoening hebben die met chronische vermoeidheid gepaard gaat (bv. ernstige anemie), de diagnose CVS niet weerhouden kan worden, ongeacht wanneer de diagnose van de aandoening wordt gesteld (op het moment zelf of nadien). Om deze reden moeten alle patiënten anamnestic en lichamelijk door een deskundige arts worden onderzocht;
  - (b) patiënten waarbij de diagnose schizofrenie of manisch depressieve psychose is gesteld, patiënten met een verslaving, een eetstoornis, of een organische hersenaandoening (oa depressie, angststoornissen en hyperventilatiesyndroom) wél in aanmerking komen voor een comorbide diagnose van CVS.

*d. De 1994 Fukuda-criteria voor CVS*

Aangezien er veel onduidelijkheid en controverse bleef bestaan over wat het chronische vermoeidheidssyndroom nu precies inhield, ontwikkelden Fukuda en collega's in 1994 een nieuw ziektebegrip (Fukuda, K., Strauss, S.E., Hickie, I., Sharpe, M.C., Dobbins, J.G. et al., 1994). Deze definitie staat bekend als de 1994 Fukuda criteria voor CVS. Om tot de diagnose van CVS te komen, moet volgens deze criteria voldaan worden aan:

- klinisch geëvalueerde vermoeidheid die onverklaarbaar is, persisteert of recidiveert, en die nieuw is of een duidelijk begin heeft; die niet het gevolg is van voortdurende inspanning; die niet aanzienlijk vermindert door rust; en die een aanzienlijke vermindering van het vroegere activiteitsniveau op het gebied van werk, studie of persoonlijke activiteiten tot gevolg heeft; en
- het tegelijkertijd voorkomen van ten minste vier van de volgende symptomen. Deze symptomen moeten allemaal een periode van tenminste zes achtereenvolgende maanden aanhouden of gedurende deze periode steeds weer terugkeren. Ze mogen niet reeds hebben bestaan voor de vermoeidheid begon: verslechtering van het kortetermijn geheugen of van het concentratievermogen, keelpijn, gezwollen cervicale of axillaire lymfeklieren, spierpijn, gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid, hoofdpijn die qua vorm, patroon en ernst nieuw is, niet-verkwikkende slaap en malaisegevoel na inspanning (die langer dan 24h aanhoudt).

De diagnose mag niet worden gesteld wanneer de vermoeidheid veroorzaakt kan zijn door:

- een onbekende aandoening die vermoeidheid tot gevolg heeft;
- een ernstige depressie met psychotische of melancholische kenmerken;
- vermoeidheid veroorzaakt door medicatie;
- een eetstoornis;
- misbruik van alcohol of andere middelen binnen 2 jaar voor het ontstaan van de vermoeidheidsproblematiek.

In hun artikel uit 1994 hebben Fukuda en collega's het reeds over subtypes binnen de groep van CVS-patiënten. Hierdoor blijkt dat ze zich er wel degelijk van bewust waren dat met hun criteria een heterogene groep van patiënten wordt geselecteerd.

In tegenstelling tot de eerder gepubliceerde CVS-criteria door Holmes en zijn collega's (1988), is de aanwezigheid van angststoornissen, somatoforme stoornissen, en niet-psychotische of niet-melancholische depressie in de aanloop naar de chronische vermoeidheid, voor Fukuda geen reden om CVS uit te sluiten.

#### *e. Myalgische encephalomyelitis of ME*

Ondanks het algemeen aanvaard zijn van de Fukuda-definitie, blijven verschillende patiëntengroepen in Groot-Brittannië, de Verenigde Staten en andere landen, een voorkeur houden voor de term 'myalgische encephalomyelitis' of kortweg ME. Deze term werd voor het eerst gebruikt in *The Lancet* van 1956 (Anon., 1956). Een jaar later gebruikte Deisher (1957) de term 'benign myalgic encephalomyelitis' om een epidemie te beschrijven die plaatsvond in Alaska tijdens de zomer van 1954. In 1959 maakte Acheson een overzicht van de verschillende gevallen van ME die de voorgaande jaren hadden plaatsgevonden. Acheson besprak uitvoerig de epidemiologische en klinische bevindingen van deze gevallen van ME die wereldwijd uitbraken. Zo was er in 1955 de uitbraak van deze ziekte in het Royal Free Hospital in Londen (Ramsay, M., 1988). In 1981 en opnieuw in 1988 publiceerde Ramsay een definitie van deze uitbraak onder de naam 'myalgische encephalomyelitis'.

Om van ME te spreken moet er volgens Ramsay voldaan worden aan de volgende criteria:

- vermoeidheid na minimale inspanning en een vertraagd herstel van spierkracht na de inspanning;
- één of meerdere symptomen die wijzen op een verstoorde bloedsomloop;
- één of meerdere symptomen die wijzen op problemen van het centrale zenuwstelsel;
- fluctuerende symptomen.

Een bijkomende moeilijkheid van de term myalgische encephalomyelitis is dat deze benaming verkeerd zou geïnterpreteerd kunnen worden. Het achtervoegsel –myelitis duidt namelijk op een ontsteking van de hersenen en het ruggenmerg, wat geen symptoom van het chronische

vermoeidheidssyndroom is. Als alternatief werd ‘myalgische encephalopathie’ gesuggereerd. Deze term beperkt zich immers tot het benoemen van de pathologie van de hersenen en het ruggenmerg.

*f. The London criteria*

In 1992 ontwikkelden Dowsett, Goudsmit en hun collega’s de “London criteria”. Deze criteria houden in (Dowsett, E.G., Goudsmit, E.M., Macintyre, E., Shepherd, C. et al., 1992):

- vermoeidheid die volgt op beperkte fysieke of mentale inspanning die voorheen zonder problemen verdragen werd;
- neurologische problemen, voornamelijk verstoord geheugen en verstoorde concentratie;
- fluctueren van de symptomen, veroorzaakt door lichamelijke of geestelijke activiteit.

Deze symptomen moeten ten minste zes maanden aanhouden.

*g. Canadese criteria*

Recent werd in Canada een nieuwe definitie voor CVS/ME ontwikkeld (Carruthers, B.M., Jain, A.K., De Meirleir, K.L., Peterson, D.L., Klimas, N.G. et al., 2003). Volgens deze klinische definitie, moet een patiënt voldoen aan:

- ernstige mate van nog niet eerder opgetreden, onverklaarde aanhoudende of terugkerende lichamelijke of mentale vermoeidheid, die de persoon in grote mate beperkt in zijn activiteiten;
- malaisegevoel na inspanning waarbij er sprake is van een verlies aan fysiek of mentaal uithoudingsvermogen, snelle afname van spierkracht of cognitieve uitputting waarbij de patiënt doorgaans 24 uur of langer nodig heeft om te recupereren;
- niet-verkwikkende slaap of verstoorde hoeveelheid slaap en slaapritme;
- aanzienlijke mate van spier- en gewrichtspijn;

- twee of meer neurocognitieve disfuncties (bv. verwardheid, verstoorde concentratie en korte termijngeheugen);
- een symptoom uit twee van de volgende categorieën: symptomen gelinkt aan het autonome zenuwstelsel (bv. neurologisch gemedieerde hypotensie, ijl gevoel in het hoofd), neuro-endocriene verschijnselen (bv. terugkerend koortsgevoel en koudegewaarwordingen), en immunologische verschijnselen (bv. terugkerende keelpijn);
- de klachten moeten ten minste zes maanden aanhouden.

In deze criteria krijgen symptomen als inspanningstolerantie en pijn, evenals verstoringen van het autonoom zenuwstelsel meer gewicht. Het is dan ook niet verwonderlijk dat verschillende patiëntengroepen veel verwachten van deze recente klinische definitie.

## II. Betrouwbaarheid en validiteit

### *a. Inleiding*

Belangrijk te onthouden is dat noch het huidige Amerikaanse ziektebegrip, noch de herziende *case definitions* voor CVS, empirisch afgeleid zijn (Jason, L.A., Richman, J.A., Friedberg, F., Wagner, L., Taylor, R.R. et al., 1997). Toch is er enige bezorgdheid wat betreft de sensitiviteit (worden patiënten die aan CVS lijden door deze criteria herkend?), specificiteit (worden mensen die niet aan deze aandoening lijden correct geïdentificeerd?) en diagnostische betrouwbaarheid van de Fukuda-criteria.

Een manier om zowel de specificiteit als de sensitiviteit van de diagnostische criteria te verbeteren, bestaat er in empirisch afgeleide symptoomcriteria te ontwikkelen. Vervolgens is het ook belangrijk gebruik te maken van classificaties naargelang de ernst van de symptomen.

### *b. Empirisch afgeleide symptoomcriteria*

In een poging het huidige Amerikaanse ziektebegrip empirisch te valideren, onderzochten Komaroff en collega's welke specifieke symptomen bijgevoegd of weggelaten zouden moeten worden om de sensitiviteit en de specificiteit van de criteria te verbeteren (Komaroff, A.L., Fagioli, L.R., Geiger, A.M., Doolittle, T.H., Lee, J. et al., 1996). Uit de onderzoeksresultaten bleek dat het grootste deel van de minor-criteria symptomen van de Fukuda definitie, een

duidelijk onderscheid kon maken tussen patiënten met CVS en patiënten met MS of depressie en tussen CVS-patiënten en gezonde proefpersonen. Spierzwakte, pijnlijke gewrichten en verstoorde slaap bleken maar weinig te differentiëren. Op basis van deze resultaten leek het voor Komaroff en collega's aangewezen deze symptomen uit het ziektebegrip weg te laten.

In 2005 werden de resultaten van dit onderzoek tegengesproken (King, C. & Jason L.A., 2005). Caroline King en Leonard Jason vonden in hun onderzoek dat spierzwakte, pijnlijke gewrichten en slaapstoornissen wel degelijk differentieerden tussen CVS-patiënten en mensen die lijden aan een *major depressive disorder* (MDD) en tussen CVS-patiënten en gezonde proefpersonen.

Op basis van hun onderzoeksresultaten stelden Komaroff en zijn collega's in 1996 ook voor om twee nieuwe symptomen op te nemen: uit hetzelfde onderzoek bleek namelijk dat zowel verstoorde eetlust als misselijkheid differentieerde tussen de verschillende patiëntengroepen en tussen patiënten en gezonde proefpersonen (Komaroff et al., 1996).

In 1998 stelden ook Hartz en collega's voor om vier bijkomende symptomen op te nemen in het ziektebegrip voor CVS (Hartz, A., Kuhn, E. & Levine, P.H., 1998). Uit hun onderzoek bleek namelijk dat het regelmatig hebben van koorts of koude rillingen, spierzwakte en gevoeligheid voor alcohol, een onderscheid kan maken tussen CVS-patiënten en mensen met idiopathische vermoeidheid en tussen CVS-patiënten en gezonde mensen.

Ook deze bevindingen werden niet ondersteund door het onderzoek uit 2005: King en Jason vonden geen reden om aan te nemen dat misselijkheid, koorts of koude rillingen en gevoeligheid voor alcohol zou differentiëren tussen CVS, MDD of controlegroepen.

In 2002 tenslotte, stelden Leonard Jason en zijn collega's vast dat mensen die lijden aan CVS wel degelijk significant meer voldeden aan de Fukuda-criteria (Jason, L.A., Torres-Harding, S.R., Carrico, A.W. & Taylor, R.R., 2002). Daarnaast werd ook duidelijk dat er nog andere symptomen een onderscheid maakten tussen de CVS groep en proefpersonen uit de controlegroep die niet aan de Fukuda-criteria voldeden. Mensen met CVS bleken significant meer last te hebben van kortademigheid, pijn op de borst, duizeligheid na langdurig rechtstaan, huidgevoeligheden, veralgemeende duizeligheid, duizelig gevoel bij het bewegen van het hoofd en het moeilijk verdragen van alcohol.

*c. Classificaties naargelang ernst van de symptomen*

Een tweede invalshoek om de sensitiviteit en de specificiteit van de CVS-criteria te verbeteren, is het indelen van de symptomen al naargelang de ernst ervan. Tot nu toe werd enkel gekeken naar de aan- of afwezigheid van symptomen bij het stellen van de diagnose. Het is niet moeilijk in te zien dat deze benadering vaak voor problemen zorgt: iedereen heeft immers wel eens last van de symptomen die beschreven staan onder de CVS-criteria. Een bijkomend struikelblok is het feit dat ook mensen die lijden aan andere medische of psychiatrische aandoeningen de symptomen van het ziektebegrip beschrijven. Zo vertonen ook mensen met multiple sclerose of een depressie symptomen van vermoeidheid, hoofdpijn, niet-verkwikkende slaap, spierpijn en verminderde concentratie- en geheugenfuncties. Het gebruik van classificaties met cut-off scores naargelang de ernst van de symptomen, kan dus van belang zijn in het differentiëren tussen CVS en andere aandoeningen met gelijkaardige symptomen.

In 2000 bleek uit onderzoek van Jason en collega's dat het indelen in categorieën naargelang de ernst van de symptomen, wel degelijk zijn nut bewees (Jason, L.A., King, C., Taylor, R. & Kennedy, C., 2000a). In deze studie onderscheidde men op basis van de ernst van de symptomen CVS-patiënten van mensen met een psychiatrische aandoening waarbij vermoeidheid een deel uitmaakt van de klachten (bv. melancholische depressie). Wanneer de patiënten enkel op basis van de Fukuda-criteria werden ingedeeld, bleek dat ze slechts op één symptoomcriterium significant verschilden.

In 2005 werden deze onderzoeksresultaten bevestigd (King, C. & Jason L.A., 2005). Caroline King en Leonard Jason stelden vast dat de mate van spierzwakte, gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid en niet-verkwikkende slaap differentieerden tussen CVS-patiënten, mensen met een majeure depressieve stoornis en gezonde proefpersonen. Het gebruik van ernst-classificaties kan dus een belangrijke rol spelen in het onderscheiden van CVS-patiënten en ernstig depressieve patiënten. Wanneer enkel gekeken wordt naar het voorkomen van bepaalde symptomen, is het onderscheid namelijk niet altijd eenvoudig te maken.

Wanneer we zowel rekening houden met het voorkomen van symptomen als met de ernst ervan, blijkt dat tien symptomen differentieëren tussen CVS, depressie en gezondheid (King, C. & Jason L.A., 2005): spierzwakte, behoefte aan een middagdutje, regelmatig de rode draad

verliezen, woordvindingsmoeilijkheden, verwarring/desoriëntatie, rillingen, koud gevoel, nachtelijk zweten, kortademigheid en troebel zicht.

### III. Vergelijking van de bestaande operationele definities

#### *a. Fukuda criteria voor CVS vs London ME criteria*

Het grote verschil tussen de Fukuda criteria voor CVS en de criteria voor ME, is het belang dat gehecht wordt aan het malaisegevoel na inspanning en de beperkingen op vlak van geheugen en concentratie. Volgens de ME-criteria zijn deze twee symptomen noodzakelijk om van de ziekte te spreken. Fukuda daarentegen neemt ze op in een lijst van 8 symptomen. Pas wanneer een patiënt aan vier van de acht symptomen voldoet, wordt de diagnose CVS gesteld.

In 2003 onderzochten Jason en collega's wat de verschillende criteria die bepalen of iemand lijdt aan CVS of ME, als uitkomst hebben (Jason, L.A., Helgerson, J., Torres-Harding, S.R., Carrico, A.W. & Taylor, R.R., 2003a). Men stelde zich in deze studie de vraag of er sociodemografische verschillen zouden gevonden worden naargelang iemand voldoet aan de Fukuda- of de London-criteria. Verder ging men ook het effect op de symptoomfrequentie en functionele beperkingen na. Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van drie groepen: patiënten met CVS die voldeden aan de Fukuda-criteria, patiënten met ME die voldeden aan de London-criteria en een laatste groep van patiënten met chronische vermoeidheid die samenhang met een psychiatrische stoornis.

Wanneer de patiënten die voldeden aan de CVS-criteria werden vergeleken met diegenen die voldeden aan de ME-criteria, werd er geen verschil gevonden op sociodemografisch of psychiatrisch vlak. Op vlak van algemene vermoeidheid en beperkingen daarentegen, werden er wel kleine verschillen vastgesteld. Zo gaf de ME-groep aan zich significant minder vitaal te voelen dan de chronisch vermoeide psychiatrische groep en vonden patiënten uit de CVS-groep dat ze emotioneel significant beter functioneerden dan de psychiatrische groep.

De grootste verschillen werden gevonden op vlak van de uitgebreidheid van de symptomen. Jason en zijn collega's stelden vast dat de ME-criteria een meer symptomatische groep selecteerden dan de Fukuda-criteria. Wat betreft psychiatrische comorbiditeit werd geen verschil gevonden. De argumenten van vele patiëntengroepen – die pleiten voor het gebruik

van de term ME omwille van het minder geassocieerd zijn met psychiatrische stoornissen – houden door deze bevindingen dus geen stand.

Dát de ME-groep verschilt van de comorbied-psychiatrische groep, staat wél vast: deze twee patiëntengroepen variëren significant op vlak van vermoeidheid/zwakte en slaapstoornissen en op neuropsychiatrisch, infectueus en neurologisch gebied. Reumatologisch en gastrointestinaal vertonen zowel de ME- als de Fukuda-patiënten significant meer symptomen dan de comorbied-psychiatrische patiënten. Op cardiopulmonair en reproductief vlak tenslotte, was het de CVS-groep die significant meer symptomen vertoonde dan de psychiatrisch chronisch vermoeide groep. Over het geheel bekeken blijkt dat de ME-criteria wel degelijk patiënten selecteren met een groter aantal symptomen: ME-patiënten verschillen wat betreft 22 symptomen significant van comorbied-psychiatrische patiënten terwijl CVS-patiënten dit slechts op 8 symptomen doen.

De significante verschillen tussen ME- en psychiatrische patiënten bevinden zich voornamelijk op neurologisch en neuropsychiatrisch gebied. De significante verschillen tussen de CVS-groep en de psychiatrische patiënten werden daarentegen voornamelijk op reumatologisch gebied vastgesteld. Gegeven de ernst van de neurologische en neuropsychiatrische problemen, kunnen we stellen dat ME-patiënten een ernstiger ziektepatroon vertonen dan de CVS-groep. Wanneer we echter rekening houden met de ernst van de verschillende symptomen, is het nog steeds mogelijk dat er een continuüm van ziekte-ernst bestaat over de twee groepen.

#### *b. Fukuda criteria vs Canadese criteria*

In 2004 trokken Jason en collega's de vergelijkingen door: ze vergeleken de Fukuda-criteria met de nieuwe Canadese criteria en zetten deze af tegen bevindingen bij patiënten met psychiatrisch verklaarde chronische vermoeidheid (Jason, L.A., Torres-Harding, S.R., Jurgens, A. & Helgerson, J., 2004). Uit deze studie bleek dat de Canadese criteria patiënten selecteerden met minder psychiatrische comorbiditeit, meer fysieke functionele beperkingen, en meer vermoeidheid/zwakte, neuropsychiatrische en neurologische symptomen.

#### IV. Gevolgen naamsverandering?

Ondanks de grote controverse, blijft men binnen de Verenigde Staten hoofdzakelijk over het Chronical Fatigue Syndrome of kortweg CFS spreken. Hoewel men verwacht dat deze term

zal veranderen op het moment dat er meer duidelijk wordt over de etiologie en pathogenese van deze aandoening, blijft CFS een wijdverspreide en algemeen aanvaarde benaming.

Jason en collega's stelden zich de vraag of het veranderen van de naam CFS ook veranderingen in de attributies van hulpverleners met zich zou meebrengen (Jason, L.A., Eisele, H. & Taylor, R.R., 2001a). Ze gingen na wat het effect was op de attributies die de hulpverleners maakten op vlak van oorzaak, aard, ernst, besmettelijkheid en prognose. Hiervoor werden drie verschillende diagnostische labels gebruikt: chronische vermoeidheidssyndroom, de ziekte van Florence Nightingale en myalgische encephalomyelitis. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat de attributies van de hulpverleners wel degelijk varieerden in functie van het label dat gebruikt werd om de aandoening te omschrijven. Myalgische encephalomyelitis werd geassocieerd met de slechtste prognose. Deze term werd ook vaker gelinkt aan een fysiologische oorzaak en bovendien vond men de patiënten minder geschikt als orgaandonor.

Verder blijkt uit dit onderzoek dat een naamsverandering voor CVS niet eenvoudig zou zijn. Hoewel de meerderheid van hen (86%) een naamsverandering wil, blijkt dat artsen en patiënten elk hun eigen voorkeur hebben: zo voelen artsen meer voor een neuro-endocriene immuunstoornis (NEID) en houden patiënten meer vast aan de term myalgische encephalomyelitis (ME). Van zij die een nieuwe naam wilden, was er slechts 30% bereid een andere naam dan diegene die ze verkozen, te ondersteunen.

## V. Prevalentie volgens de verschillende criteria

Slechts weinig studies over vermoeidheid en CVS maken gebruik van steekproeven gebaseerd op de samenleving (Lewis, G. & Wessely, S., 1992). In vele prevalentiestudies wordt gebruik gemaakt van individuen die door dokters vanuit ziekenhuizen worden doorverwezen. Deze studies onderschatten de prevalentie van vermoeidheid omdat vele mensen met een laag inkomen weinig of geen toegang hebben tot het zorgsysteem en omdat velen met vermoeidheid eruit vallen.

De prevalentiecijfers van het chronische vermoeidheidssyndroom variëren bovendien naargelang welke criteria er worden gebruikt. Op basis van de Holmes' criteria gingen Reyes en collega's na wat de prevalentie van CVS was in de Canadese volwassen populatie (Reyes, M., Gary, H.E. Jr, Dobbins, J.G., Randall, B., Steele, L. et al., 1997). Over een periode van

vier jaar stelden zij vast dat per 100000 inwoners er gemiddeld 5,2 mensen aan de Holmes' criteria voldeden. De exacte cijfers per onderzoeksgebied varieerden van 3,8 per 100000 in Atlanta tot 9,6 per 100000 in Wichita.

In 1997 gingen Simon Wessely en zijn collega's de prevalentie van CVS na onder patiënten uit een huisartsenpraktijk (Wessely, S., Shalder, T., Hirsch, S., Wallace, P. & Wright, D., 1997). Op basis van de Oxford criteria stelden zij bij 2,6% van de patiënten de diagnose. Een deel van de patiënten die de diagnose kregen, had reeds een psychiatrische diagnose. Wanneer men enkel de mensen zonder psychiatrische diagnose in rekening bracht, bleek de prevalentie van CVS slechts 0,5% te bedragen.

Wanneer onderzoekers in 2003 de prevalentiecijfers onder de Canadese bevolking nagingen, stelden zij vast dat op basis van de Fukuda-criteria .24 % van de mensen in aanmerking kwam voor de diagnose CVS (Reyes, M., Nisenbaum, R., Hoaglin, D.C., Unger, E.R., Emmons, C. et al., 2003).

Aan de hand van dezelfde criteria onderzochten Jason en collega's in 1999 28673 gezinnen op de aanwezigheid van CVS (Jason L.A., Richman J.A., Rademaker A.W., Jordan K.M., Plioplys A.V. et al., 1999). Zij stelden vast dat ongeveer .4% van deze mensen voldeden aan de CVS diagnose.

Op basis van de criteria voor myalgische encephalomyelitis (ME) stelden Bates en collega's in 1993 vast dat bij 0,4 percent van patiënten uit een dagkliniek de diagnose kon weerhouden worden (Bates, D.W., Schmitt, W., Buchwald, D., Ware, N.C., Lee, J. et al., 1993).

Uit deze uiteenlopende bevindingen kunnen we dus besluiten dat er geen exacte cijfers kunnen gegeven worden van de prevalentie van het chronische vermoeidheidssyndroom.

## **B Biologische markers**

Op dit moment zijn er geen diagnostische tests beschikbaar die ondubbelzinnig CVS patiënten kunnen selecteren. Toch blijven onderzoekers voortdurend op zoek naar een biologische marker voor CVS. Een biologische marker zou immers niet alleen het diagnosticeren vergemakkelijken, ook op vlak van de etiologie en pathogenese zou dit een doorbraak betekenen.

Regelmatig duiken in de literatuur studies op met hoopvolle resultaten. Even vaak worden de resultaten van deze studies uitgedaagd en weerlegd. Een overzicht.

## I. Endocrinologisch

### *a. Tryptofaan*

Uit onderzoek van Badawy en zijn collega's blijkt dat patiënten met CVS – als groep – in de hersenen significant meer beschikken over tryptofaan (Badawy, A.A., Morgan, C.J., Llewelyn, M.B., Albuquerque, S.R. & Farmer, A., 2005). Aangezien tryptofaan een serotonine-precursor is, volgt hier uit dat deze patiënten een centrale overvloed aan het hormoon serotonine vertonen. Toch bleek dit niet bij alle patiënten het geval te zijn. Na analyse werd duidelijk dat de patiënten onderverdeeld konden worden in twee subgroepen: een die bestond uit mensen met een normaal serotonine-gehalte en een andere met patiënten die een verhoogde serotonine-status vertoonden.

Deze resultaten hebben belangrijke implicaties voor de farmacologische behandeling van CVS. Wanneer er sprake is van depressie, pijn of vermoeidheid, worden CVS-patiënten doorgaans behandeld met serotonine-modifiërende en andere antidepressiva. Uit deze studie blijkt nu dat patiënten met een overschot aan serotonine geen baat zullen hebben bij deze serotonine-modifiërende antidepressiva. Vooral een behandeling met selectieve serotonine-reuptake inhibitoren (SSRI's) maant aan tot voorzichtigheid: het is namelijk belangrijk een mogelijke serotonine-hyperactiviteit te vermijden. Aangezien CVS-patiënten deze beter verdragen, is het in dit geval aangewezen gebruik te maken van tricyclische antidepressiva.

Een verhoogde serotonine-concentratie kan ook gevolgen hebben voor andere behandelingen zoals beweging en dieet. Het geleidelijke opdrijven van beweging is een erkende aanpak voor CVS, maar heeft ook een verhoogde beschikbaarheid van tryptofaan in de hersenen tot gevolg. Uit een studie van Castell en collega's blijkt dat deze verhoogde concentratie bij CVS-patiënten uitblijft (Castell, L.M., Yamamoto, T., Phoenix, J. & Newsholme, E.A., 1999). Aangezien dit onderzoek slechts één bewegingssessie in rekening brengt, is het onduidelijk of de tryptofaan-respons genormaliseerd zou worden wanneer er een volledig bewegingsprogramma wordt uitgewerkt. Of deze tryptofaan-respons een rol zou kunnen spelen in het resultaat van de behandeling, valt nog te onderzoeken.

Ook voeding kan een invloed hebben op de beschikbaarheid van tryptofaan: CVS-patiënten die neigen naar een teveel aan serotonine, kunnen dus maar best koolhydraatrijk voedsel vermijden.

#### *b. Cortisol*

Gezien onderzoek bij CVS-patiënten een verminderd functioneren van de HPA-as aan het licht bracht (zie verder), rees de vraag of de cortisol-concentratie bij deze patiënten als biologische marker zou kunnen gebruikt worden. Om dit na te gaan, werd de cortisolconcentratie in het bloed nagegaan. Hieruit volgde veel onenigheid: hoewel in vroegere studies in het bloed van CVS-patiënten een verlaagde concentratie aan cortisol te zien was (Demitrack, M.A., Dale, J.K., Strauss, S.E., Laue, L., Listwak, S.J. et al., 1991), spraken andere studies deze resultaten tegen. Zo vonden Racciatti en collega's in 1998 geen verschillen in cortisolconcentraties (Racciatti, D., Sensi, S., DeRemigis, P.L., Barberio, A., Sciascio, T. et al., 1998).

Omwille van deze tegenstrijdigheden, stelden onderzoekers zich de vraag of ook urine-onderzoek dezelfde ambivalente uitkomsten zou opleveren. Het opsporen van vrije cortisol in de urine geeft immers over het algemeen een goed beeld van de plasmaconcentratie van cortisol. Het nagaan van de werking van de HPA-as via onderzoek van de urine heeft bovendien een aantal voordelen. In tegenstelling tot het nemen van een bloedstaal, verloopt het urineonderzoek makkelijker en komt er minder stress aan te pas.

Onlangs stelden onderzoekers op die manier vast dat er wel degelijk redenen zijn om aan te nemen dat CVS-patiënten een verlaagde cortisol-concentratie hebben (Jerjes, W.K., Peters, T.J., Taylor, R.R., Wood, P.J., Wessely, S. et al., 2006). Ze baseerden zich hiervoor op de verlaagde concentratie aan cortisol die ze aantroffen in de urine van CVS-patiënten.

## II. Infectie/ontsteking

Hoewel er over de etiologie en pathogenese nog geen duidelijkheid is, doen de klinische kenmerken van CVS soms denken aan een infectie of een ontsteking. Dit is vooral het geval wanneer er na een virale ziekte met aanhoudende griepsymptomen, plotseling CVS-symptomen opduiken. Gezien de mogelijke rol die cytokines hierin spelen, gingen onderzoekers na in welke mate de symptomen het gevolg zijn van een ontsteking of van de activatie van het immuunsysteem. In 1997 stelden Debra Buchwald en haar collega's vast dat

bij CVS-patiënten de concentratie van zowel het C-reactieve eiwit (CRP) als van het  $\beta_2$ -immunoglobuline ( $\beta_2m$ ) en neopterin, significant meer verhoogd was dan dat het geval was bij proefpersonen uit de controlegroep (Buchwald, D., Wener, M.H., Pearlman, T. & Kith, P., 1997). Na verdere analyse werd vastgesteld dat de aanwezigheid van deze markers voor een ontsteking of immunactivatie, niet differentieerde tussen patiënten die klachten kregen na een viraal syndroom en diegenen bij wie dit niet het geval was.

In 2003 stelden Nicolson en collega's vast dat bij een meerderheid van de CVS-patiënten (52%) sporen van mycoplasma infecties terug te vinden zijn (Nicolson, G.L., Gan, R. & Haier, J., 2003). Met behulp van polymerase kettingreacties werd onderzocht of er bij deze patiënten ook sprake was van een Chlamydia pneumoniae infectie of een infectie ten gevolge van een besmetting met het menselijke herpes virus-6 (HHV-6). Uit deze testen bleek dat respectievelijk 7,5% en 30,5% van de patiënten positief testten.

Naast het al dan niet aanwezig zijn van één of meerdere infecties, stelden deze onderzoekers zich de vraag of er ook een verband zou blijken tussen de aanwezigheid van deze infecties en het voorkomen en de ernst van symptomen. Hoewel patiënten met multiple infecties meer kans maakten ernstigere symptomen te vertonen, werd er geen verband vastgesteld tussen het type van de co-infecties en de ernst van de symptomen.

### III. RNase L

De RNase-L is een pathway die in cellen geactiveerd kan worden door virale infecties of toxines. Zulke activatie leidt er uiteindelijk toe dat het messenger RNA, van zowel het virus als van de eigen menselijke cellen, vernietigd wordt met als doel de verdere verspreiding van het virus tegen te gaan.

Al sinds geruime tijd trachten onderzoekers een biologische marker voor het chronische vermoeidheidssyndroom op het spoor te komen. Onderzoek van De Meirleir en collega's rond de RNase-L pathway levert mogelijk evidentie voor zo'n biologische marker. In peripheral blood mononuclear cell extracts van CVS-patiënten, werd namelijk het 37 kDa 2-5A binding protein vaker gevonden dan bij controlegroepen (De Meirleir, K., Bisbal, C., Campine, I., De Becker, P., Salehzada, T., et al., 2000). Bij 88% van de patiënten werd de 37 kDa 2-5A binding protein band gevonden. Bij gezonde proefpersonen was dit maar voor 32% het geval en bij patiënten met een depressie of met fibromyalgie werd deze vaststelling respectievelijk

in 14 en 38% van de gevallen gedaan. Bovendien werd er bij de CVS-patiënten ook een significant grotere hoeveelheid van de 40 kDa band vastgesteld.

In 2001 werden de resultaten van De Meirleir en zijn collega's echter weerlegd. Gow en collega's stelden namelijk vast dat er geen evidentie was voor een verhoogde gen-expressie van enzymen in de RNase-L pathway (Gow, J.W., Simpson, K., Behan, P.O., Chaudhuri, A., McKay, I.C. et al., 2001). Enkel in de groep van patiënten met een acute infectie werd een activatie van de pathway vastgesteld. Gow suggereert met deze resultaten dat de bevindingen uit vorige studies waarschijnlijk te wijten zijn aan een bijkomende virale infectie.

Tot op de dag van vandaag blijft de discussie rond het RNase-L pathway echter in alle hevigheid voortduren. In 2003 bleek er opnieuw evidentie voor de biologische marker. Tiev en collega's kwamen immers tot de bevinding dat de RNase-L 37-kDa/83-kDa ratio in staat was te differentiëren tussen CVS-patiënten en gezonde proefpersonen (Tiev, K.P., Demette, E., Ercolano, P., Bastide, L., Lebleu, B. et al., 2003). Wanneer een ratio van RNase-L van 0,4 als maatstaf voor de diagnose werd genomen, stelde men een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 71% vast.

#### IV. Neurologische afwijkingen

In 1999 gingen Lange en zijn collega's aan de hand van MRI-beeldvorming na of er sprake kon zijn van structurele hersenafwijkingen bij een bepaalde subgroep van CVS-patiënten (Lange, G., DeLuca, J., Maldjian, J.A., Lee, H., Tiersky, L.A. et al., 1999). Deze onderzoekers vergeleken CVS-patiënten mét en zonder een bijkomende As-I psychiatrische diagnose en stelden vast dat de subgroep zonder psychiatrische diagnose een significant hoger aantal neurologische afwijkingen vertoonde dan de groep patiënten mét bijkomende psychiatrische diagnose, en dan de gezonde proefpersonen. De gevonden afwijkingen bestonden voornamelijk uit kleine, subcorticale hyperintensiteiten van de witte stof in de frontale lobben. Wanneer CVS-patiënten als één grote groep vergeleken werden met de gezonde proefpersonen, kon men geen significante verschillen terugvinden. Deze onderzoeksresultaten pleiten er dus voor patiënten in subgroepen onder te verdelen in de hoop op die manier meer zicht te krijgen op de pathofysiologie van het chronische vermoeidheidssyndroom. Deze frontale lob pathologie is bovendien een mogelijke verklaring

voor de ernstigere cognitieve beperkingen bij bepaalde patiënten (zie verder onder “Functionele status”).

## V. Spinaal vocht

Uit onderzoek blijkt dat er in het spinaal vocht van bepaalde CVS-patiënten afwijkingen gevonden worden (Natelson, B.H., Weaver, S.A., Tseng, C.L. & Ottenweller, J.E., 2005). Significant méér CVS-patiënten dan gezonde proefpersonen hadden in dit onderzoek immers verhoogde eiwitconcentraties (30 versus 0%). Bovendien bleken patiënten met afwijkend spinaal vocht minder vaak comorbied aan een depressie te lijden dan diegenen met normaal spinaal vocht.

Van de 11 cytokines die na een lumbaalpunctie in het spinale vocht werden aangetroffen, bleek de hoeveelheid granulocyt-macrofaag kolonie-stimulerende factor lager dan bij gezonde proefpersonen. Bovendien bleek de concentratie interleukine-8 (IL-8) hoger bij patiënten met een plots, griepachtig begin van de klachten dan bij mensen die geleidelijk aan ziek werden. Tenslotte stelde men ook vast dat de concentratie interleukine-10 (IL-10) hoger was bij patiënten met afwijkend spinaal vocht dan bij diegenen met normaal spinaal vocht of bij gezonde proefpersonen.

Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat bepaalde CVS-patiënten neurologische afwijkingen vertonen die bijdragen aan het klinisch beeld van de ziekte. Een verstoorde immuunwerking binnen het centraal zenuwstelsel speelt in dit proces waarschijnlijk een rol.

## C Functionele status

De huidige meest gebruikte definitie van Fukuda (1994), baseert zich voornamelijk op vermoeidheid en het onvermogen tot fysieke activiteit. Het lijkt dan ook aangewezen een index voor fysiek functioneren te ontwikkelen, in de hoop op die manier patiënten onder te verdelen in meer objectieve niveaus van functioneren.

Deze classificaties kunnen helpen om verschillen tussen patiënten in onderzoek zo veel mogelijk onder controle te houden. Bovendien kunnen ze ook artsen ondersteunen in het uitzoeken van de beste behandeling voor een bepaalde CVS-patiënt.

Uit onderzoek van VanNess en collega's blijkt dat, ondanks het hebben van eenzelfde diagnose, CVS-patiënten variëren van helemaal niet functioneel beperkt tot erg beperkt in hun functioneren (VanNess, J.M., Snell, C.R., Strayer, D.R., Dempsey, L. & Stevens, S.R., 2003).

Wanneer patiënten met een zelfde graad van vermoeidheid vergeleken worden, wordt duidelijk dat het maken van somatische attributies gepaard gaat met een lager niveau van fysiek functioneren (Taillefer, S.S., Kirmayer, L.J., Robbins, J.M. & Lasry, J.C., 2002). Op het psychosociaal functioneren blijkt vooral het zich zorgen maken en het hebben van een depressieve stemming, een invloed te hebben. Verschillende cognitieve factoren hebben dus wel degelijk een invloed op de fysieke en psychosociale beperkingen van patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom.

Uit onderzoek van Tiersky en collega's wordt duidelijk dat een verbetering op vlak van de functionele beperkingen, samengaat met verbeteringen in de aandacht, stemming en de graad van de vermoeidheid (Tiersky, L.A., DeLuca, J., Hill, N., Dhar, S.K., Johnson, S.K. et al., 2001). Toch blijken niet zozeer de functionele beperkingen maar wel de leeftijd, bijkomende psychiatrische aandoeningen en de duur van het chronisch vermoeid zijn, de belangrijkste predictoren te zijn voor het verloop van de ziekte.

Om het verband na te gaan tussen de functionele cognitieve beperkingen die patiënten hebben, en mogelijke psychiatrische comorbiditeit, onderzochten DeLuca en zijn collega's in 1997 36 patiënten mét en zonder een comorbide psychiatrische as-I stoornis (DeLuca, J., Johnson, S.K., Ellis, S.P. & Natelson, B.H., 1997a). Deze onderzoekers stelden vast dat de CVS-patiënten zonder bijkomende as-I-stoornis moeilijkheden hadden met geheugen-, aandachts- en informatieverwerkingstaken. Op basis van deze gegevens besloten zij dat de cognitieve moeilijkheden die vele patiënten kennen dus niet vanuit een bijkomende psychiatrische problematiek kunnen verklaard worden.

## **D Sociodemografisch**

### **I. Geslacht**

Hoewel CVS zowel bij mannen als bij vrouwen voorkomt, wordt de diagnose toch het vaakst bij vrouwen gesteld (Jason et al., 1999). Waarschijnlijk speelt het feit dat vrouwen vaker hun

dokter bezoeken, hierin een rol. Volgens Evengard en zijn collega's is het is dan ook aannemelijk dat de prevalentie van CVS in de populatie bij mannen even hoog is als bij vrouwen (Evengard, B., Schacterle, R.S. & Komaroff, A.L., 1999).

Uit onderzoek van Lewis en Wessely (1992) blijkt dat CVS een chronische aandoening is die in de samenleving 422 per 100000 individuen treft. Mogelijk ligt dit getal nog hoger aangezien sommige patiënten door hun ziekte niet in staat zijn aan het onderzoek deel te nemen. Verder blijkt uit deze studie dat de prevalentie van CVS bij vrouwen merkelijk hoger ligt dan bij mannen (522 vrouwen tegenover 291 mannen per 100000). Dit zou kunnen wijzen op een predisponerende kwetsbaarheid die meer bij vrouwen terug te vinden is. De onderzoekers denken hierbij aan biologische factoren als reproductieve correlaten en biopsychosociale factoren als stress-gerelateerde beïnvloeding van het immuunsysteem.

Wanneer we stilstaan bij de rol die het geslacht speelt, blijkt dat mannen met CVS (78%) significant meer fulltime werken dan vrouwen (28%) (Jason L.A., Taylor R.R., Kennedy C.L., Song S., Johnson D. et al., 2000b). Bovendien vallen ze minder terug op een invaliditeitsuitkering (0 vs. 22%) en zijn ze minder werkloos (0 vs. 35%). Ook het aantal kinderen differentieert tussen mannen en vrouwen: vrouwen hebben significant meer kans kinderen te hebben (74 vs. 33%) en hebben er bovendien ook beduidend meer. Noch leeftijd, noch burgerlijke stand maakte een onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Wat betreft de ernst van de symptomen, blijkt uit ditzelfde onderzoek dat vrouwen vaker over ernstige spierpijn klagen en de omvang van hun activiteiten significant beperkter inschatten. Ze geven bovendien vaker lichaamspijn aan en blijken hun emotionele rol minder te kunnen vervullen.

Op vlak van coping wordt duidelijk dat vrouwen vaker naar religie grijpen om met hun beperkingen om te kunnen. Vrouwen geven ook een hoger stressniveau aan dan mannen.

## II. Leeftijd

In een studie uit 1992, stellen onderzoekers vast dat CVS onafhankelijk van het natuurlijke verouderingsproces voorkomt (Lewis, G. & Wessely, S., 1992). Wel blijkt de prevalentie het hoogst te zijn op middelbare leeftijd: CVS komt het vaakst voor bij mensen tussen 40 en 49

jaar en iets minder bij personen tussen 50 en 59 jaar en tussen 30 en 39 jaar. De prevalentie van CVS is het laagst bij individuen tussen 18 en 29 en bij mensen ouder dan 60.

In 1997 bleek hoe ouder een patiënt, hoe slechter de prognose (Joyce, J., Hotopf, M. & Wessely, S., 1997). Bovendien stelden Jason en collega's enkele jaren later vast dat oudere patiënten ook méér symptomen vertoonden en ernstiger beperkt bleken (Jason, L.A., Taylor, R.R., Kennedy, C.L., Jordan, K.M., Song, S. et al., 2003b).

### III. Werk en sociale status

Wat betreft hun sociale status zijn de individuen die klagen over verschillende vormen van vermoeidheid ongeveer gelijk verdeeld over de sociale klassen (Lewis, G. & Wessely, S., 1992). Verder worden er, wanneer het gaat om burgerlijke staat, opleidingsniveau of aard van de job, geen significante verschillen gevonden tussen de individuen met CVS en de mensen uit de controlegroep. Toch verschillen deze mensen wel van elkaar op vlak van hun werkstatus: mensen met CVS blijken vaker werkloos, leven vaker van een invaliditeitsuitkering en hebben meer halftijds werk in vergelijking met mensen uit de controlegroep, die vaker voltijds blijken te werken.

Uit onderzoek van Jason en collega's uit 2000, blijkt dat alle proefpersonen zonder werk vrouwen waren (Jason, L.A. et al., 2000b). De verklaring hiervoor kan gezocht worden in het feit dat vrouwen vaker ernstigere symptomatologie en functionele beperkingen rapporteren. Bovendien hebben vrouwen over het algemeen meer kans om niet te werken, los van het feit of ze nu al dan niet aan CVS lijden. Van diegenen die wel werk hadden, waren er 53% van het vrouwelijke en 47% van het mannelijke geslacht. Deze mensen bleken ook significant jonger dan diegenen zonder werk en hadden een grotere kans nooit getrouwd te zijn geweest. De proefpersonen die aan het werk waren, bleken bovendien een kleinere kans te hebben hun partner te hebben verloren door echtscheiding of sterfte.

Wat betreft de ernst van de symptomen, bleek hier dat individuen die werk hadden, significant minder last hadden van spier- en gewrichtspijn. Deze proefpersonen bleken ook actiever te zijn in hun sociaal en professioneel leven en in hun vrije tijd. Ze functioneren bovendien over het algemeen beter en grijpen minder terug naar positieve reïnterpretatie als verwerkingsmechanisme (mogelijk doordat ze over het algemeen meer tevreden zijn met hun beroeps- en sociale bezigheden). Het blijft onduidelijk of deze bevindingen van beter

functioneren verklaard kunnen worden doordat de patiënten die werken een minder ernstigere graad van CVS hebben, of dat ze meer positieve ervaringen en sociale betrokkenheid kennen net doordat ze werken. Uit een follow-up studie uit 1998 blijkt dat deze laatste verklaring klopt: Russo en collega's (Russo, J., Katon, W., Clark, M., Kith, P., Sintay, M. et al., 1998) merkten duidelijke klinische vooruitgang bij individuen met CVS die terug aan het werk konden.

Waar andere onderzoekers zich baseerden op hulpzoekend gedrag, maakten Jason en zijn collega's in hun studie uit 2000 (Jason, L.A., Taylor, R.R., Kennedy, C.L., Jordan, K., Song, S. et al., 2000c) gebruik van een gerandomiseerde steekproef over de gehele bevolking. Van de groep van individuen met CVS bleek 15% te bestaan uit gezondheidswerkers, wat significant hoger is dan de proportie van gezondheidswerkers in de Amerikaanse populatie. Ook in vroeger onderzoek verkregen Jason en collega's gelijkaardige resultaten (Jason L.A., Wagner L., Rosenthal S., Goodlatte J., Lipkin D. et al., 1998): ze stelden vast dat de prevalentie van CVS onder verpleegkundigen merkkelijk hoger lag dan in de algemene populatie (1088 per 100000). De verpleegkundigen, die geselecteerd werden door hun lidmaatschap van een verpleegkundigenorganisatie, werden onderzocht op het al dan niet hebben van CVS aan de hand van de Fukuda et al-criteria. In slechts drie symptomen verschilden de verpleegkundigen die voldeden aan de criteria significant van diegenen die niet voldeden: onverklaarbare, algemene spierzwakte, algemene hoofdpijn en concentratiemoeilijkheden. De prevalentie van psychiatrische stoornissen differentieerde niet tussen de twee groepen.

## **E Kwetsbaarheid**

### **I. HPA-as**

Het menselijke stress-systeem bestaat uit drie met elkaar in verband staande systemen: het locus coeruleus of het sympathische systeem, de hypothalamus-hypofyse-adrenocorticale of HPA-as en de prefrontale hersenschors. Een gebrekkige HPA-as functie speelt vermoedelijk een belangrijke rol bij het chronische vermoeidheidssyndroom (Van Houdenhove, B., 2005). Eén van de mogelijkheden bij CVS-patiënten is dat hun immuunsysteem – wegens communicatieproblemen met het stress-systeem – niet meer voldoende gestuurd wordt door, of zelfs weerstand biedt aan de immuunregulerende werking van de HPA-as. Daardoor gaat

het immuunsysteem abnormale hoeveelheden proïntflammatoire cytokines produceren en dus valse signalen uitzenden. Deze valse signalen noemen we de ‘sickness respons’.

Recent nog werd evidentie gevonden voor een verminderde basale werking van de HPA-as bij CVS-patiënten. Jerjes en collega's stelden immers vast dat de concentratie aan cortisol in de urine bij patiënten met CVS beduidend lager was dan bij gezonde proefpersonen (Jerjes et al., 2006). Deze verminderde concentratie – die niet te verklaren valt door inname van medicatie of door psychiatrische comorbiditeit – zou een gevolg zijn van een verminderde werking van de HPA-as.

## II. Genetisch

In nogal wat gevallen is vastgesteld dat CVS verschillende mensen uit dezelfde familie treft. Deze vaststelling deed het vermoeden rijzen dat genetische factoren een rol zouden kunnen spelen in de etiologie van chronische vermoeidheid. De relatieve bijdrage van erfelijkheids- en omgevingsfactoren, wordt onderzocht aan de hand van tweelingstudies.

In 2001 voerden Debra Buchwald en haar collega's onderzoek uit bij mono- en dizygote tweelingzussen (Buchwald, D., Herrell, R., Ashton, S., Belcourt, M., Schmalings, K. et al., 2001). Zij stelden vast dat de monozygote tweelingen met idiopathische chronische vermoeidheid, significant verschilden van de dizygoten. De onderzoekers leidden hieruit een erfelijkheidsfactor van 51% af. Een specifieke genetische factor werd niet gevonden.

Voor patiënten met chronische vermoeidheid die langer dan zes maanden aanhield, werd ook een verschil vastgesteld maar dit verschil bleek niet significant. De genetische effecten bleken in dit geval slechts 19% van de variantie te verklaren terwijl omgevingsfactoren dit voor 69% deden. Gelijkaardige vaststellingen werden gedaan bij chronische vermoeidheid die niet medisch verklaard kon worden. Ook bij deze mensen bleken omgevingseffecten de bovenhand te halen: 30% van de variantie werd verklaard door erfelijkheidsfactoren terwijl 58% verklaard werd door omgevingsfactoren. Opmerkelijk is dus dat het aandeel van erfelijkheidsfactoren blijkt te stijgen wanneer de definitie van chronische vermoeidheid strikter wordt.

Ook vorig jaar nog slaagden onderzoekers er niet in een specifieke erfelijkheidsfactor te bepalen (Sullivan, P.F., Evengard, B., Jacks, A. & Pedersen, N.L., 2005). Enkel bescheiden

genetische invloeden en omgevingsfactoren bleken een invloed te hebben op de ontwikkeling van CVS.

Toch wijzen de meest recente onderzoeksgegevens weer in de richting van een belangrijke genetische factor in het ontstaan van CVS. Amerikaanse onderzoekers van het CDC stelden vast dat er bij mensen die lijden aan CVS op 3 genen die te maken hebben met de manier waarop het lichaam met stress omgaat, 5 mutaties te vinden zijn (Vernon, S.D. & Reeves, W.C., 2006). Uit hun onderzoek bleek dat de afwijkingen zich situeren op 5 enkelvoudige nucleotide polymorphismes (SNPs) in drie genen, die respectievelijk verantwoordelijk zijn voor de codering van de glucocorticoïde receptor, voor serotonine, en voor de tryptofaan hydroxylase die alledrie een belangrijke functie hebben in de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as die onze stressrespons regelt.

### III. Early Life Stress (ELS)

Hoe langer hoe meer geraken onderzoekers het erover eens dat chronische fysieke of psychosociale stress een voorbeschikkende, uitlokkende en onderhoudende rol speelt in het chronische vermoeidheidssyndroom (Prins, J.B., van der Meer, J.W. & Bleijenbergh, G., 2006). Het spreekt voor zich dat fysieke of psychosociale stress verschillende vormen kan aannemen, gaande van negatieve levensgebeurtenissen (overlijden van een naaste, echtscheiding, ...) tot dagdagelijkse beslommeringen (familieconflicten, problemen op het werk) of een overactieve levensstijl. Naast deze alomgekende stressors zijn het voornamelijk verwaarlozing en misbruik in de kindertijd die in een hogere mate terug te vinden zijn in de voorgeschiedenis van CVS-patiënten.

Over het algemeen zijn onderzoekers het erover eens dat misbruik in de kindertijd een langdurige, bepalende invloed heeft op verschillende aspecten van de fysieke en psychologische gezondheid. Een aantal studies stellen een relatie vast tussen een geschiedenis van misbruik en vermoeidheidssymptomen. Seksueel misbruik in de kindertijd blijkt een significante voorspeller te zijn voor alle chronische vermoeidheid behalve voor mensen met CVS (Taylor R.R. & Jason L.A., 2001). Daarbij komt nog dat mensen binnen de groep van CVS significant vaker een geschiedenis van seksueel of fysiek misbruik in hun kindertijd ontkennen dan vermelden. In een gelijkaardige studie (Tiersky, L.A., DeLuca, J., Rappolt, G. & Natelson, B.H., 1998) vergeleek men de prevalentie van verschillende types trauma,

aanrandingen en misbruik bij individuen met CVS en controlepersonen. Ook hier vonden de onderzoekers geen significante verschillen tussen de twee groepen.

Deze twee studies geven aan dat misbruik in de kindertijd niet als enige risicofactor gezien kan worden voor de latere ontwikkeling van CVS. Waarschijnlijk spelen ook andere risicofactoren een rol in het ontstaan van CVS. Verder onderzoek is dus nodig om alternatieve hypothesen te onderzoeken.

Toch wordt, zowel tijdens de kindertijd als in het latere leven, het slachtoffer geweest zijn van ernstige levensgebeurtenissen, gezien als een belangrijke kwetsbaarheidsfactor. Niet alleen hebben deze mensen meer kans om een psychiatrische stoornis te ontwikkelen, ze zijn ook kwetsbaarder voor medische aandoeningen (Romans, S., Belaise, C., Martin, J., Morris, E. & Raffi, A., 2002). Uit onderzoek blijkt dat er onder CVS-patiënten opmerkelijk méér mensen in hun jeugd of volwassenheid slachtoffer geweest zijn (Van Houdenhove, B., Neerinckx, E., Lysens, R., Vertommen, H., Van Houdenhove, L. et al., 2001a). Deze bevindingen deden de vraag rijzen of subgroepen van patiënten die al dan niet slachtoffer geweest zijn, zouden verschillen op vlak van de aard en de ernst van de symptomen.

In 2005 stelden onderzoekers vast dat patiënten die slachtoffer geweest zijn, significant meer symptomen vertoonden dan patiënten zonder deze ervaringen (Vleugels, K., Van Houdenhove, B., Vandenbroeck, A., Neerinckx, E. & Onghena, P., in press). Bovendien gaven ze meer cognitieve beperkingen aan (bv. concentratie- en geheugenproblemen) en hadden ze meer last van abnormaal zweten, duizeligheid en, vooral, rusteloosheid.

Ander onderzoek ondersteunt deze resultaten: significant meer CVS-patiënten geven een vorm van misbruik aan tijdens hun kindertijd of als volwassene (Van Houdenhove, B., Egle, U.T. & Luyten, P., in press). Bovendien blijkt de emotionele impact van de gebeurtenissen bij deze mensen ook veel groter dan bij controleproefpersonen. Opvallend is dat een grote subgroep van de CVS-patiënten levenslang misbruik vermeldt en dat verschillenden onder hen slachtoffer zijn van verschillende vormen van misbruik.

Op basis van deze resultaten lijkt het aangewezen CVS-patiënten onder te verdelen in subgroepen. Het al dan niet slachtoffer geweest zijn kan immers van therapeutisch belang zijn. Uit ervaring weet men dat cognitieve gedragstherapie effectief is in de behandeling van CVS. Toch blijkt er een belangrijk aantal patiënten geen baat te hebben bij deze vorm van

behandeling. Men veronderstelt dat het slachtoffer geweest zijn van ernstige levensgebeurtenissen, hierin een rol speelt.

## **F Ontstaan**

### **I. Plots vs gradueel**

Het chronische vermoeidheidssyndroom is een heterogene aandoening die door verschillende factoren kan uitgelokt worden (Jason, L.A., Wagner, L., Taylor, R., Ropacki, M., Shlaes, J. et al., 1995). Eén dimensie waarop CVS-patiënten verschillen, ligt in de manier waarop de patiënten ziek worden: worden ze plots ziek of gebeurt dit eerder geleidelijk aan? En heeft de manier van ziek worden nog andere gevolgen?

In 1997 stelden John DeLuca en zijn collega's vast dat mensen die geleidelijk aan symptomen vertoonden, meer kans hadden een comorbiede psychiatrische stoornis te hebben dan patiënten die plots ziek waren geworden (DeLuca, J., Johnson, S.K., Ellis, S.P. & Natelson, B.H., 1997b). Deze bevindingen steunen het vermoeden dat CVS-patiënten met een stapsgewijs begin van de klachten, fysieke symptomen ontwikkelen als variant van een psychiatrische stoornis. Patiënten bij wie de klachten plots opduiken, lijken eerder een niet-psychiatrische etiologie te vertonen (bv. virus, infectie). De verklaring dat de twee groepen verschillen wat betreft de ernst van de symptomen, werd in deze studie verworpen.

Een analyse van de verschillen in het ontstaan van CVS laat zien dat het plotse uitbreken van de ziekte vaak gepaard gaat met ernstiger keelpijn en ergere vermoeidheid na inspanning. Jason leidt hieruit af dat deze subgroep geassocieerd kan worden met virale of infectieziekten. Bovendien hebben deze patiënten ook meer kans om tijdens hun leven één of meer psychiatrische diagnoses te krijgen. Ander onderzoek spreekt deze bevindingen tegen (DeLuca et al., 1997b).

Patiënten met een langzame ziekte-ontwikkeling bleken ook significant meer kans te hebben om het jaar voor het uitbreken van de aandoening, belangrijke levensgebeurtenissen te hebben doorgemaakt (Mawle, A., Steele, L., Reyes, M., Dobbins, J. & Reeves, W., 1994).

Hoewel bij nagenoeg alle CVS-patiënten cognitieve problemen werden vastgesteld, bleek de aard ervan te verschillen naargelang tot welke subgroep ze behoorden. CVS-patiënten met een plots begin van de klachten gaven meer en in ernstigere mate aan last te hebben van geheugenproblemen (bv. het opslaan en opnieuw oproepen van gegevens) (DeLuca et al., 1997b).

Wat betreft het verband tussen de wijze van uitbreken van de ziekte – plots of geleidelijk aan – en het verdere verloop ervan, bestaat er nog steeds grote controverse. Uit bepaalde onderzoeken blijkt dat patiënten die plots ziek werden een betere prognose hebben dan diegenen bij wie de ziekte geleidelijk aan kwam opzetten (Levine, P.H., 1997). Ander onderzoek spreekt deze resultaten tegen. Zo stelden Hill en collega's vast dat de manier van het ontstaan van de ziekte geen verband hield met het verdere verloop ervan (Hill, N.F., Tiersky, L.A., Scavalla, V.R., Lavietes, M. & Natelson, B.H., 1999).

## II. Na virus/infectie

Regelmatig wordt in de literatuur het vermoeden geuit dat een plots begin van CVS gepaard zou gaan met een infectie. Uit onderzoek van Irving Salit (1997) blijkt dat een meerderheid van de patiënten, vóór het uitbreken van hun chronische vermoeidheid, aan een infectieziekte lijdten. Hoewel er geen sprake was van één duidelijke infectie die aan de oorzaak zou liggen, meldden toch 72% van de patiënten een virale infectie voorafgaand aan hun CVS.

Wanneer CVS effectief uitgelokt zou kunnen worden door een virale infectie, is het aannemelijk te stellen dat er in de maanden waarin virussen het meest voorkomen – zijnde de wintermaanden – ook een verhoogd aantal uitbraken van CVS gerapporteerd zouden worden. Leonard Jason en zijn collega's onderzochten deze hypothese en stelden vast dat er effectief meer mensen met CVS klachten kregen in de maand januari (Jason, L.A., Taylor, R.R. & Carrico, A.W., 2001b).

Patiënten die voorafgaand aan hun CVS een virale infectie hadden, blijken nogal te verschillen van mensen die dit niet rapporteren. Uit onderzoek van Masuda en collega's blijkt dat patiënten uit de post-infectie groep vaak sociaal extravert zijn terwijl diegenen die geen voorafgaande infecties vermelden, eerder neurotisch en introvert blijken (Masuda, A., Munemoto, T., Yamanaka, T., Takei, M. & Tei, C., 2002a). Bovendien stelden deze onderzoekers vast dat de patiënten zonder een voorgeschiedenis van infecties ook vaker

problemen hadden gekend in hun ontwikkeling en hun familie en dat ze vaker chronisch onder stress stonden. Masuda en collega's menen hieruit te kunnen concluderen dat de aandoening van deze subgroep van patiënten als variant van een psychiatrische stoornis kan beschouwd worden.

Uit een studie van Theorell en collega's blijkt dat CVS-patiënten significant meer te maken hebben met virale infecties in de maanden vóór het uitbreken van hun ziekte (Theorell, T., Blomkvist, V., Lindh, G. & Evengard, B., 1999). Bovendien werd duidelijk dat hoe dichter bij het begin van de vermoeidheidsklachten, hoe meer patiënten aangeven last te hebben van infecties.

Bevindingen uit hun studie van 1998, suggereren volgens Jason en zijn collega's dat stressors die geassocieerd worden met bepaalde beroepen, zoals blootstelling aan virussen, hoge mate van stress en excessieve werkdruk, het immuunsysteem aantasten en zo een groter risico meebrengen voor infectie of ziekte.

Ook wat betreft de prognose van CVS-patiënten blijkt het al dan niet gehad hebben van een voorafgaande virale infectie, een rol te spelen. Uit onderzoek blijkt namelijk dat de prognose van de post-infectie groep duidelijk beter is dan de prognose van patiënten die geen voorafgaande infectie rapporteren (Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., Koga, Y. & Tei, C., 2002b).

### III. Stress

Ook wat betreft de rol van stressvolle gebeurtenissen voorafgaand aan CVS, spreken verschillende onderzoeken elkaar tegen. Jason en zijn collega's stellen vast dat de helft van de patiënten een stressvolle gebeurtenis kan aanduiden op het moment van het uitbreken van de ziekte (Jason L.A., Taylor R.R. & Kennedy C.L., 2000d). Andere bevindingen kunnen resulteren uit de verschillen in timing van het stressvolle gebeuren. Wanneer Jason de individuen uit de verschillende groepen met elkaar vergelijkt (het al dan niet kunnen identificeren van een stressvolle gebeurtenis), merkt hij op dat individuen die ernstige stress ondervinden, lagere niveaus van vitaliteit en emotioneel functioneren vertonen.

Reeds in 1994 toonde onderzoek aan dat CVS-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, vaker geconfronteerd waren met negatieve levensgebeurtenissen (Masuda, A.,

Nozoe, S.I., Matsuyama, T. & Tanaka, H., 1994). Theorell en collega's (1999) stelden vast dat in de 4 tot 12 maanden voorafgaand aan de eerste CVS-symptomen, patiënten niet méér negatieve levensgebeurtenissen doormaakten dan gezonde proefpersonen. Tijdens de drie voorafgaande maanden bleken CVS-patiënten dan weer wel significant meer stressvolle gebeurtenissen te hebben meegemaakt.

## **G Verloop**

Uit onderzoek van Leonard Jason uit 2000 (Jason et al., 2000c) blijkt dat patiënten ook qua duur van hun ziekte verschillen. Jason vond dat individuen die korter ziek zijn vaak optimistischer zijn over hun persoonlijke gezondheid en vooruitzichten.

In een follow-up studie uit 2002 zochten Taylor en Jason naar mogelijke predictoren van voortdurende vermoeidheid (Taylor R.R., Jason L.A. & Curie C.J., 2002). Ze maakten hierbij een onderscheid tussen de vermoeide groep en de verbeterde groep. Individuen uit de vermoeide groep gaven aan dat ze last hadden van chronische vermoeidheid tijdens de afgelopen zes of meer maanden, terwijl mensen uit de verbeterde groep niet langer chronische vermoeidheid doormaakten. Wanneer we deze twee groepen vergelijken, zien we dat er een significant verschil in werkstatus bestaat: een grotere proportie van individuen uit de vermoeide groep leeft van invaliditeit of werkt halftijds. Daarbij is er in de verbeterde groep een grotere proportie werkloos, met pensioen of voltijds werkend. Wanneer we de twee groepen verder vergelijken valt het op dat de patiënten uit de vermoeide groep zich ook op andere vlakken significant onderscheiden: ze vertonen ernstigere vermoeidheid, geven blijk van hogere niveaus van emotionele distress, geven aan dat hun vermoeidheid erger wordt bij fysieke inspanning en dat de vermoeidheid meer dan 50% van de tijd aanwezig is en zijn vaker functioneel beperkt. Tenslotte blijkt dat de groep van vermoeiden ook meer CVS-symptomen vertoont, zich gedurende 24 uur na inspanning slechter voelt (post-exertionele malaise), meer gewrichtspijn heeft en minder verkwikkende slaap. Al deze bevindingen zijn significant in vergelijking met de verbeterde groep.

De prognose voor CVS zonder de juiste behandeling is afhankelijk van welk ziektebegrip men gebruikt en op welke termijn men de patiënten blijft volgen, maar over het algemeen is volledig herstel relatief zeldzaam (Joyce, J., Hotopf, M. & Wessely, S., 1997).

## H Verschillende uitkomsten van behandelingen

Tot nu toe is er geen enkele behandeling voor CVS gevonden die wereldwijd en bij alle patiënten werkzaam is. Toch blijkt de cognitieve gedragstherapie (CGT) bij vele patiënten vruchten af te werpen (Deale, A., Chalder, T., Marks, I. & Wessely, S., 1997; Prins, J.B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L.D., de Boo, T.M. et al., 2001). Bovendien komt uit onderzoek naar voor dat niet alleen individuele cognitieve gedragstherapie, maar ook cognitieve gedragstherapie in groep, werkzaam is (Bazelmans, E., Prins, J.B., Lulofs, R., van der Meer, J.W. & Bleijenberg, G., 2005).

Hoewel het overgrote deel van Britse onderzoekers stelt dat cognitieve gedragstherapie een positief effect heeft op CVS, komt Ellen Goudsmit (1999) tot het besluit dat CGT geen werkzame behandeling voor CVS-patiënten is. Volgens Goudsmit ligt het probleem erin dat alle onderzoek in Groot-Brittannië gebeurd is met een specifiek type van patiënten: mensen van wie de vermoeidheid nauw aanleunt bij comorbiede depressies of fobieën. Wanneer ook patiënten worden betrokken die niet te kampen hebben met deze stoornissen, wordt gevonden dat CGT niet méér effectief is dan de klassieke medische behandeling (Lovell, D.M., 1999; Friedberg, F., 1999). Bovendien richt CGT zich slechts tot 2 symptomen van CVS: vermoeidheid en emotionele stress. Goudsmit wijst op het feit dat CVS zoveel meer is. Desondanks wordt CVS volgens haar te vaak gereduceerd tot chronische vermoeidheid (Goudsmit, E.M., 2002).

Ook over de resultaten rond graded activity is Goudsmit (2003) sceptisch. Zo haalt ze onderzoek aan waarin de auteurs onterecht de conclusie trekken dat graded activity een significante invloed heeft op het activiteitsniveau van de patiënt (Prins, J.B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L.D., de Boo, T.M. et al., 2001). Goudsmit merkt op dat er niks mis is met het weergeven van succesverhalen, zolang er een accurate weergave is van het onderzoek als geheel.

De behandeling die Goudsmit (1996) zelf aanhangt is pacing. De methode is gebaseerd op het gegeven dat mensen met ME/CVS snel uitgeput raken na soms minimale inspanning en vaak veel tijd nodig hebben om daarvan te herstellen. De belangrijkste doelstelling van pacing is dat patiënten zo actief mogelijk blijven, maar dat ze tegelijkertijd een terugval voorkomen als gevolg van te grote fysieke en/of mentale inspanningen. In de praktijk komt dit erop neer dat patiënten een activiteit dienen te beëindigen wanneer het lichaam signalen geeft dat een grens

is bereikt. Optimale activiteit binnen de eigen grenzen kan worden bereikt door er ook op te letten dat bij activiteit niet steeds dezelfde lichaamsdelen worden belast (pacing and switching).

Anders dan bijvoorbeeld bij graded exercise therapy (GET) worden bij pacing geen van tevoren vastgestelde doelen geformuleerd: het voltooien van een activiteit is geen doel van deze strategie. Pacing is een strategie, en geen therapie zoals cognitieve gedragstherapie; het is een manier van energiemangement.

Het effect van pacing is onderzocht in een studie van Friedberg en Krupp (1994), waar het werd gecombineerd met een algemene vorm van CGT en door Goudsmit (1996) zelf die pacing aanvulde met medische zorg, emotionele ondersteuning, slaapadviezen en het vermijden van stress. De resultaten van de eerste studie waren beperkt, behalve voor patiënten die tevens een depressie hadden. In de tweede studie bleek dat 80% van de patiënten na toepassing van deze strategie vooruit was gegaan.

De resultaten van enkele grootschalige enquêtes onder patiënten toonden ook aan dat een meerderheid van de patiënten baat had bij pacing en slechts 1,4% erdoor achteruit ging (Shepherd, C., 2001).

## **I Comorbiditeit**

In onderzoek van Lewis en Wessely uit 1992 (Lewis, G. & Wessely, S., 1992), wordt er evidentie gevonden voor de comorbiditeit van CVS met psychiatrische aandoeningen. In deze steekproef krijgt 80,6% van de deelnemers met CVS ten minste één As I psychiatrische diagnose gedurende zijn of haar leven en 54,8% beantwoordt de criteria voor een huidige As I diagnose. Deze studie vindt ook een subgroep van mensen met CVS (19,4%) waarbij nooit een psychiatrische stoornis werd vastgesteld. Dit wijst erop dat CVS niet uitsluitend kan verklaard worden door psychologische factoren. Bij de meeste CVS-patiënten in deze studie (59,3%) kan men ook geen psychiatrische aandoening vaststellen die CVS voorafging. Een mogelijke verklaring voor het samengaan van chronische vermoeidheid en psychiatrische stoornissen, kan liggen in de interactie tussen psychosociale stress, die het resultaat is van beperkte sociale en financiële middelen, en de emotionele distress ten gevolge van de fysieke

beperkingen. Het feit dat er minder psychiatrische diagnoses gesteld worden voor het begin van de vermoeidheid, versterkt dit vermoeden.

Ander onderzoek spreekt deze resultaten tegen: in 2003 stellen Taylor en collega's vast (Taylor R.R., Jason L.A. & Jahn S.C., 2003), dat onder individuen met chronische vermoeidheid over de gehele levensloop vaker psychiatrische stoornissen worden teruggevonden dan onder individuen uit de controlegroep (83% vs. 50%). Een eerste logistische regressieanalyse laat zien dat chronische vermoeidheid en een lage socio-economische status significante predictors zijn voor huidige psychiatrische diagnoses. Uit een tweede regressieanalyse blijkt dat chronisch vermoeid zijn en werkstatus de enige significante voorspellers zijn van een levenslange psychiatrische diagnose. Zoals voorspeld wordt er ook een associatie gevonden tussen chronische vermoeidheid en stemmings- en angststoornissen. Ook het vrouw zijn blijkt gecorreleerd met een verhoogde mate van stemmingsstoornissen. Huidige stemmings- en angststoornissen differentiëren in deze studie tussen het al dan niet chronisch vermoeid zijn (32% vs. 7% voor stemmingsstoornissen, 29% vs. 10% voor angststoornissen). Hetzelfde geldt voor een lage vs. een hoge socio-economische status (40% vs. 11% voor stemmingsstoornissen en 49% en 18% voor angststoornissen). Wat betreft posttraumatische stressstoornis, blijken mensen met chronische vermoeidheid vaker aan deze stoornis te lijden dan controlepersonen (18% vs. 5%). Het chronisch vermoeid zijn blijkt evenwel geen significante predictor van somatoforme stoornissen, middelenmisbruik en – afhankelijkheid of eetstoornissen.

De co-morbiditeit tussen chronische vermoeidheid en psychiatrische aandoeningen, zou te wijten zijn aan neuronimmunologische en neurochemische abnormaliteiten in het hersenfunctioneren (Plioplys, S. & Plioplys A.V., 1995). Deze abnormaliteiten worden geacht het psychiatrisch functioneren te beïnvloeden en te overlappen met cognitieve abnormaliteiten die teruggevonden worden bij CVS-patiënten.

In 2000 voerden Jason en zijn collega's (Jason et al., 2000d) een onderzoek naar de comorbiditeit van CVS, fibromyalgie (FM) en multiple chemische gevoeligheden (MCG). Deze onderzoekers stelden vast dat van de individuen die CVS hadden, 15,6% daarbij aan fibromyalgie leed en van diegenen die fibromyalgie hadden, 22,7% ook de diagnose CVS kreeg. De onderzoekers vonden ook dat 40,6% van de mensen met CVS ook MCG had en 14,4% van de patiënten met MCG had daarnaast CVS. Van alle individuen met CVS had

slechts 40,6% geen enkele andere comorbide aandoening. Slechts 36,4% van de mensen met fibromyalgie had enkel deze ziekte en van diegenen met MCG leed 75,6% enkel aan deze aandoening.

Gezien de overlap van symptomen met andere “medisch onverklaarde syndromen” als fibromyalgie (FM) en multiple chemische gevoeligheden (MCS), rees de vraag in welke mate het aannemelijk zou zijn te spreken van verschillende varianten van één enkel syndroom. In 2003 stelden Donald Ciccone en Benjamin Natelson vast dat van de 163 geziene vrouwen, er slechts 38% enkel aan CVS leed (Ciccone, D.S. & Natelson, B.H., 2003). Drieënveertig percent van de patiënten had naast de CVS ook nog comorbide FM en 35% had comorbide een MCS. Bij 16% van de deelnemers stelde men bovendien alle drie de syndromen vast.

In vergelijking met de vrouwen die enkel de diagnose CVS kregen, hadden patiënten met een comorbide aandoening significant meer kans om ooit een depressie of meer dan één andere as-I stoornis te hebben doorgemaakt. Vrouwen met een comorbide CVS/MCS bleken de hoogste prevalentie van gegeneraliseerde angststoornissen te hebben.



### **A Verschillende invalshoeken, verschillende meningen**

De verschillende pogingen om patiënten in te delen in subgroepen, brengen vele valkuilen met zich mee. Het is dus niet alleen belangrijk stil te blijven staan bij de relevantie van het organisch-psychisch afgrenzen, men moet zich ook de vraag blijven stellen wat het therapeutisch belang van subgrouping is.

Hoewel er vanuit de huidige kennis van het ziektebeeld maar weinig aanknopingspunten voor een échte behandeling voor CVS zijn, bestaat er een enorm aanbod aan veelbelovende therapieën. Toch blijven er na grondige wetenschappelijke analyse slechts een handvol van deze therapieën overeind. Men kan zich bijgevolg de vraag stellen in welke mate het zinvol is patiënten reeds in dit stadium van het onderzoek onder te verdelen in subgroepen. Patiënten lopen immers het risico onder een verkeerde noemer geplaatst te worden en kunnen bijgevolg een juiste aanpak mislopen.

Ondanks het nog vroege stadium waarin het wetenschappelijk onderzoek rond subgroepen zich bevindt, hebben ook patiëntengroepen, de overheid en de media vanuit hun eigen invalshoek een mening over de zin en onzin van deze subgroepenkwestie.

### **B Patiëntengroepen**

Vele CVS-patiënten voelen zich gestigmatiseerd of misbegrepen door hulpverleners (Anderson, J.S. & Ferrans, C.E., 1997; Green, J., Romei, J. & Natelson, B.H., 1999). Ze menen dat de term chronische vermoeidheidssyndroom de ernst van de aandoening trivialisert. CVS omvat immers veel meer dan enkel vermoeidheid en vermoeid zijn op zich wordt over het algemeen ook door gezonde mensen regelmatig beschreven. Bovendien wordt CVS ook dikwijls verward met chronische vermoeidheid. Deze chronische vermoeidheid is een symptoom van vele aandoeningen, waaronder ook enkele psychiatrische stoornissen.

De meningen onder Vlaamse en Nederlandse patiënten over het al dan niet opsplitsen in subgroepen, zijn verdeeld. Sommigen menen dat het een goede zaak zou zijn. De voornaamste reden die patiënten hiervoor aanhalen is dat behandelingen zich dan zouden kunnen toespitsen op de verschillende symptomen. Dezelfde patiënten denken dat ze op die

manier ook meer au sérieux zullen genomen worden: critici die beweren dat CVS tussen de oren zit, zullen zich dan volgens hen kunnen uitleven op de subgroep met een ‘psychiatrische’ etiologie. Tegelijkertijd hoopt deze ‘somatische’ subgroep erkend te worden en gerespecteerd.

Zoals gezegd zijn niet alle patiënten het hiermee eens: sommigen vragen zich af welke normen er zullen gehanteerd worden en door wie. Zij zijn van mening dat er eerst verder grondig onderzoek moet gebeuren naar CVS alvorens er sprake kan zijn van subgroepen. Een ander bezwaar dat zij in het indelen in subgroepen zien is het gevaar dat mensen in hokjes zullen worden geplaatst.

De meerderheid is het er wel over eens dat subgroepen zullen blijken wanneer er meer duidelijkheid zal zijn over de etiologie en de pathogenese van chronische vermoeidheid. Ze vinden bovendien ook dat subgroepen pas écht zin hebben wanneer CVS officieel wordt erkend.

Enkele (anonieme) reacties:

[WWW document] Afgehaald van het WWW op 18, 24 en 28 oktober 2005 en op 9 mei 2006: <http://www.cvs-online.tk/>, <http://me-cvs.nl/>, <http://november.messageboard.nl/>, <http://www.mecvs.net/>

“Subgroepen? HELEMAAL MEE EENS... Het kan allemaal hetzelfde heten, maar mensen voelen en ervaren toch allemaal wat verschillends. Heel goed om onderzoeken ed. daarop af te stemmen. Zou eigenlijk vanzelfsprekend moeten zijn.”

“Persoonlijk denk ik al jaren dat CVS niet één ziekte is maar een verzameling van verschillende dingen, gezien de grote verschillen in symptomen en intensiteit”

“Ik vind het een goede zaak. Vooral omdat patiënten met ME/CVS zo divers zijn - we weten nog helemaal niet of het om een ziekte gaat of meerdere etc. En bovendien kunnen er dan behandelingen komen die zich toespitsen op specifieke subgroepen. Er kan dan bijvoorbeeld meer rekening gehouden worden met pijnklachten voor patiënten waarbij deze klachten meer aanwezig zijn. Ook worden dan niet alle mensen met "vermoeidheidsklachten" over een kam gescheerd. CGT bijvoorbeeld richt zich vooral op mensen met voornamelijk vermoeidheid en een lichtere vorm van ME (ALS ze al ME hebben), maar ondertussen denken veel mensen wel dat iedereen met ME/CVS van CGT genezen kan worden. Dit soort misverstanden en

vooroordelen kan vermeden worden als duidelijk wordt dat dit slechts voor 1 subgroep van ME/ CVS geldt.”

“Classificatie zou de sleutel juist zijn tot erkenning, meer begrip en gerichte behandeling... Mijn droom...”

“Ik vind dit op zich wel een goede zaak, aangezien de klachten in grote lijnen wel overeen komen, maar er individueel zoveel verschil in kan zitten.. Nu wordt alles op één hoop gegooid en ik denk niet dat dan één therapie of wat dan ook voor iedereen werkt (denk aan de mislukte én (enkele) geslaagde gevallen van CGT).”

“Ik vind dat een prima zaak. Er zou bijvoorbeeld gekeken kunnen worden naar de symptomen die het meest op de voorgrond treden. Overigens zijn er genoeg andere ziekten waar ook een differentiatie wordt toegepast. Denk maar aan diabetes, hepatitis,....”

”Ik ben tégen het opdelen in subgroepen. Welke normen gaan gehanteerd worden, door wie? Eerst moet men ernstig onderzoek naar ME blijven doorzetten en dan komen de zgn. subgroepen er vanzelf wel!”

“Het is misschien goed voor jezelf te weten onder welke aandoening je valt maar om dit letterlijk groepen te maken, wordt je al gauw in een hokje geplaatst en wat als je aandoening een combinatie is van beiden... “

“Een harde diagnose van ME (bijv., volgens de Canadese klinische criteria) en onderverdeling in subgroepen (bijv. gradual en sudden onset: start infectie) zijn een minimumvoorwaarde om ooit tot resultaat te komen. Zonder die twee KUNNEN er nooit resultaten geboekt worden. Als een studieonderwerp niet nauwkeurig gedefinieerd is, kun je er nooit zinnige conclusies trekken. Zelfs in de weinig objectieve C3-studie wordt die conclusie herhaaldelijk getrokken. Dat geldt voor elke wetenschap. Dus ook voor de wetenschap rond ME.”

“Weet je, het lijkt mij ook een prima actie ... maar ik denk dat het pas écht zin heeft als ME/ CVS erkend zou zijn ...”

## C Overheid

Uiteraard is ook de overheid betrokken partij in het debat rond CVS, en dit op een viertal verschillende vlakken. Zo is er in de eerste plaats de problematiek van de terugbetaling van medische kosten en daarnaast de regeling rond arbeidsongeschiktheidsuitkeringen. Verder kan de overheid een belangrijke rol spelen door het wetenschappelijk onderzoek naar CVS te ondersteunen en het maatschappelijk debat te sturen.

### I. De terugbetaling van medische kosten door het RIZIV

Wanneer patiëntengroepen klagen over het uitblijven van een erkenning van CVS door de overheid, moet worden benadrukt dat een dergelijke erkenning enkel aan de orde kan zijn voor wat de invaliditeitsvergoedingen betreft: terugbetalingen van medische kosten door het RIZIV gebeuren aan de hand van medische prestaties door de zorgverstrekkers. De aard van de aandoening waarvoor men behandeld wordt is in dit opzicht irrelevant.

De Nomenclatuur terugbetaalbare prestaties (K.B. 14/09/1984) geeft een opsomming van het grootste deel van de medische prestaties die voor terugbetaling in het kader van de verplichte ziekteverzekering van werknemers in aanmerking komen. Voor bepaalde van deze prestaties zoals sommige revalidatieverstrekingen legt de nomenclatuur een voorafgaande toelating op van een geneesheer-adviseur van het ziekenfonds of van het college van geneesheren-directeurs van het RIZIV. Soms worden ook bepaalde kwaliteitseisen met betrekking tot de gebruikte apparatuur voorgeschreven. De nomenclatuur geeft de waarde aan waarvoor de ziekteverzekering voor de betreffende prestatie tussenkomt.

Naast deze nomenclatuur – en een aantal afzonderlijke besluiten die de terugbetalingsregeling van een aantal specifieke prestaties vastleggen – kan er, voor prestaties waarvoor de ziekteverzekering normaal niet tussenbeide komt, een beroep worden gedaan op het Bijzonder Solidariteitsfonds. Beslissingen tot terugbetaling van niet-gereguleerde verstrekkingen worden genomen door het college van geneesheren-directeurs van het RIZIV, dat beslist aan de hand van een aantal zeer strenge criteria. Zo dient het onder andere te gaan om een absoluut noodzakelijke behandeling die het experimentele stadium voorbij is en die een erkende wetenschappelijke waarde geniet, voor een “zeldzame aandoening die de vitale functies van de patiënt aantast”. Sinds 2003 verleent het College tegemoetkomingen voor “chronisch zieke kinderen”: kinderen die lijden aan een levensbedreigende ziekte die een

continue of repetitieve behandeling van ten minste zes maand vereist. Het lijkt dan ook weinig waarschijnlijk dat niet-gereguleerde verstrekkingen aan CVS-patiënten hiervoor in aanmerking zouden komen.

Een belangrijk detail in dit verband is het feit dat prestaties verstrekt door een niet-geneesheer enkel kunnen worden terugbetaald wanneer men daarvoor over een voorschrift beschikt. CVS-patiënten lijken dan ook in sterke mate afhankelijk van de welwillendheid van de behandelende arts.

## II. De arbeidsongeschiktheidsregeling

Naast de terugbetaling van medische kosten houdt het RIZIV zich bezig met het verstrekken van uitkeringen aan personen die door een ziekte of een ongeval niet langer in staat zijn te werken en daardoor hun beroepsinkomen verliezen.

Aan dit uitkeringsrecht zijn een aantal medische voorwaarden verbonden. Om als arbeidsongeschikt te worden erkend, moet de gerechtigde (a) alle activiteiten hebben stopgezet en moet er (b) een oorzakelijk verband bestaan tussen de stopzetting van de activiteit en het begin of de verergering van de letsels. Bovendien moet (c) zijn verdienvermogen door letsels en functionele stoornissen met ten minste 66 % verminderd zijn ten opzichte van diens gewone beroep.

Tenzij er een wettelijk vermoeden van arbeidsongeschiktheid is moet de arbeidsongeschiktheid bij de verzekeringsinstelling worden aangegeven door middel van een medisch getuigschrift waarin de ongeschiktheid wordt gemotiveerd. De adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling stelt vervolgens de ongeschiktheid vast en bepaalt het begin- en eventuele eindpunt ervan. Hij kan de werknemer ook oproepen voor een medisch onderzoek om de graad van die ongeschiktheid te evalueren.

Gedurende een periode van maximum twaalf maanden, de zogenaamde “primaire arbeidsongeschiktheid”, ontvangt de rechthebbende een uitkering die 60% van zijn loon bedraagt. De eerste maand wordt deze betaald door de verzekeringsinstelling van de rechthebbende, nadien valt deze ten laste van het RIZIV.

Wanneer de rechthebbende aan het einde van deze periode het werk niet heeft hervat, wordt het regime van de “invaliditeit” van toepassing. De invaliditeit wordt vastgesteld door de Geneeskundige raad voor invaliditeit van het RIZIV, op basis van een verslag van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling. Het einde van de invaliditeit wordt vastgesteld door de adviserend geneesheer, de geneesheer-inspecteur of de Geneeskundige raad voor invaliditeit.

De dienst voor uitkeringen van het RIZIV gebruikt momenteel nog steeds de ICD-9 classificatie (1975), waarin CVS onder de algemene omschrijving “psychastenie” valt. In de meest recente versie, de ICD-10 criteria (1990), vinden we wel het “Postviral Chronic Fatigue Syndrome” (code G93.3: “Benign Myalgic Encephalomyelitis”) als afzonderlijke aandoening terug. In antwoord op een parlementaire vraag repliceerde minister Demotte dat de nieuwe criteria opgelegd zullen worden in de nieuwe beheersovereenkomst die het RIZIV zal afsluiten met de overheid. Deze aparte classificatie zal het op termijn mogelijk maken een beter zicht te krijgen op het precieze aantal CVS-patiënten.

Dit alles neemt echter niet weg dat het economische criterium, de vermindering van het verdienvermogen ten gevolge van - om het even wat voor - letsels en functionele stoornissen, nog steeds centraal staat. Het RIZIV benadrukt dan ook ‘dat de gevolgen van CVS op iemands arbeids(on)geschiktheid steeds in concreto moeten worden beoordeeld’.

### III. De referentiecentra

Op basis van een advies van de Hoge Gezondheidsraad en door toedoen van toenmalig minister van Sociale Zaken en Pensioenen Frank Vandenbroecke heeft het RIZIV in 2002 een overeenkomst afgesloten met vijf gespecialiseerde derdelijns referentiecentra voor patiënten die lijden aan het chronische vermoeidheidssyndroom. Deze overeenkomst regelt de financiering door de verplichte ziekteverzekering van een multidisciplinaire, diagnostische en therapeutische tenlasteneming ten behoeve van CVS patiënten. Deze kunnen er terecht na doorverwijzing door de huisarts, die gebeurt op basis van een diagnose aan de hand van de Fukuda criteria. Voor de vijf referentiecentra, verbonden aan de universiteiten, wordt jaarlijks 1,5 miljoen euro uitgetrokken. De referentiecentra hebben als belangrijkste taak medische kennis te vergaren en ervaring over het CVS op te bouwen (naast het evalueren van de

problemen van de patiënt in het licht van de meest recente wetenschappelijke inzichten en het steunen van zorgverstrekkers, zoals huisartsen en verplegers, die omgaan met CVS-patiënten).

De overeenkomsten met de CVS-referentiecentra liepen aanvankelijk tot eind juni 2005 maar werden verlengd tot 31 maart 2006. Tegen deze datum diende een statistische evaluatiestudie over de werking van deze centra en de outcome van hun behandelingen afgerond te zijn. Recent werd de overeenkomst opnieuw verlengd, ditmaal tot september 2006.

#### IV. Het maatschappelijk debat

Tenslotte kunnen we nog stellen dat met name de parlementaire vergaderingen een belangrijke rol spelen als forum voor de CVS-lobby. De oprichting van de referentiecentra kwam er na jarenlange inspanningen van patiëntengroepen en deskundigen.

In de Commissie Welzijn, Volksgezondheid en Gezin van het Vlaams Parlement werd begin februari 2005 naar aanleiding van een petitie-actie die 35.000 handtekeningen opleverde een “verzoekschrift over de behandeling van CVS-patiënten” besproken. Marc Van Impe, voorzitter van patiëntenvereniging CVS Platform, bekritiseerde er de werking van de CVS-referentiecentra en droeg de Vlaamse regering op druk uit te oefenen bij de Federale regering, die sinds de oprichting van de referentiecentra nog weinig initiatief had getoond. De procedure werd gestaakt wegens onbevoegdheid.

Deze aandacht voor de problematiek op dergelijke officiële fora lijkt vooral van belang naar de artsen, de verzekeringsinstellingen en de organen van het RIZIV toe. Het zijn immers zij die het (financiële) lot van de CVS-patiënten in handen hebben.

#### **D Media**

Ook in de media blijkt het niet altijd eenvoudig de verschillende onderzoeksresultaten genuanceerd weer te geven. Journalisten houden er van onderzoek te interpreteren in termen van het al dan niet ‘echt’ ziek zijn. De hoofdmoot van het onderzoek dat de media haalt, blijkt dan ook niet zelden in de kaart te spelen van dualistische denkers.

Vaak worden onderzoeksgegevens eenzijdig en weinig genuanceerd geïnterpreteerd: zo melden bepaalde kranten ‘Geheim van chronische vermoeidheid lijkt ontrafeld’ (Het Laatste

Nieuws [HLN], 2006), 'Chronisch vermoeidheidssyndroom bestaat echt' (De Morgen [DM], 2005), 'Virus veroorzaakt CVS' (Het Nieuwsblad [HN], 2005) of 'Artsen vinden chronisch vermoeidheidssyndroom geen ziekte' (De Standaard [DS], 2003).

Journalisten schrikken er ook niet voor terug straffe uitspraken te doen. Zo lezen we in DM van 23 juli 2005 'De aandoening die in de volksmond wordt opgevoerd als een dekmantel voor luiheid' en beweert HN op 22 juli 2005 'Veel dokters gaan er nog altijd van uit dat CVS een puur psychologische – of zelfs ingebeelde – aandoening is'.

## DEEL 4 BESLUIT

---

Deze licentiaatsverhandeling heeft zich als doel gesteld een kritische bespreking te wijden aan de uiteenlopende criteria op basis waarvan CVS-patiënten kunnen onderverdeeld worden in verschillende subgroepen. Hoewel een groot deel van deze mogelijke criteria aan bod zijn gekomen, is het ook belangrijk steeds opnieuw stil te blijven staan bij de relevantie van het organisch-psychisch afgrenzen. Het gevaar bestaat er immers in dat we terecht komen in een vicieuze cirkel: enerzijds dragen te ruime criteria er toe bij dat men in het onderzoek over het chronische vermoeidheidssyndroom geen duidelijk zicht krijgt op de epidemiologie, diagnose, etiologie en behandelingsmogelijkheden. Anderzijds heeft het maar weinig zin het onderverdelen in subgroepen zo ver te drijven dat we het overzicht over de aandoening verliezen. We moeten ons bovendien blijvend de vraag stellen wat het therapeutisch belang van subgrouping is.

Op basis van de stand van het huidig wetenschappelijk onderzoek kunnen we besluiten dat voorafgaand aan de precieze definiëring van subgroepen, er dringend nood is aan een éénduidige beschrijving van het ziektebegrip. De verschillende criteria die vandaag zowel in het onderzoek als in de kliniek gebruikt worden, liggen immers aan de basis van de uiteenlopende en soms contradictorische onderzoeksresultaten en behandeladviezen. Pas wanneer er wereldwijd eensgezindheid komt over het ziektebegrip, wordt het echt mogelijk de heterogeniteit binnen de grote groep van patiënten te definiëren.



DEEL 5 LITERATUURLIJST

---

- Acheson, D. (1959). The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland Disease and epidemic neuromyasthenia. *The American Journal of Medicine*, 26, 569-595.
- Anderson, J.S. & Ferrans, C.E. (1997). The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome, *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(6), 359-367.
- Anon. (1956). A new clinical entity? *Lancet*, 270 (6926), 789-790.
- Badawy, A.A., Morgan, C.J., Llewelyn, M.B., Albuquerque, S.R. & Farmer A. (2005). Heterogeneity of serum tryptophan concentration and availability to the brain in patients with the chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychopharmacology*, 19(4), 385-391.
- Bates, D.W., Schmitt, W., Buchwald, D., Ware, N.C., Lee, J. et al. (1993). Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Archives of Internal Medicine*, 153(23), 2759-2765.
- Bazelmans, E., Prins, J.B., Lulofs, R., van der Meer, J.W. & Bleijenberg, G. (2005). Cognitive behavior group therapy for chronic fatigue syndrome: a non-randomized waiting list controlled study. *Psychotherapy and psychosomatics*, 74, 218-224.
- Briggs, N.C. & Levine, P.H. (1994). A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia and myalgic encephalomyelitis. *Clinical Infectious Diseases*, 18 (suppl 1), 32-42.
- Buchwald, D., Wener, M.H., Pearlman, T. & Kith, P. (1997). Markers of Inflammation and Immune Activation in Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 24, 372-376.
- Buchwald, D., Herrell, R., Ashton, S., Belcourt, M., Schmalings, K. et al. (2001). A twin study of chronic fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 63, 936-943.
- Carruthers, B.M., Jain, A.K., De Meirleir, K.L., Peterson, D.L., Klimas, N.G. et al. (2003). Myalgic encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case

- definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, *11*, 7-115.
- Castell, L.M., Yamamoto, T., Phoenix, J. & Newsholme, E.A. (1999). The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *467*, 697-704.
- Ciccione, D.S. & Natelson, B.H. (2003). Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: A test of the single syndrome hypothesis. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 268-275.
- Deale, A., Chalder, T., Marks, I. & Wessely, S. (1997). Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *154*(3), 408-414.
- Deisher, J.B. (1957). Benign myalgic encephalomyelitis (Iceland disease) in Alaska. *Northwest Medicine*, *56*, 1451-1456.
- DeLuca, J., Johnson, S.K., Ellis, S.P. & Natelson, B.H. (1997a). Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *62*(2), 151-155.
- DeLuca, J., Johnson, S.K., Ellis, S.P. & Natelson, B.H. (1997b). Sudden vs gradual onset of chronic fatigue syndrome differentiates individuals on cognitive and psychiatric measures. *Journal of Psychiatric Research*, *31*(1), 83-90.
- Demitrack, M.A., Dale, J.K., Strauss, S.E., Laue, L., Listwak, S.J. et al. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *73*(6), 1224-1234.
- De Meirleir, K., Bisbal, C., Campine, I., De Becker, P., Salehzada, T., et al. (2000). A 37 kDa 2-5A Binding Protein as a Potential Biochemical Marker for Chronic Fatigue Syndrome. *American Journal of Medicine*, *108*(2), 99-105.
- De Morgen (2005). *Chronisch vermoeidheidssyndroom bestaat echt* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 23 juli 2005: <http://www.demorgen.be/archief/index.html>

- De Standaard (2002). *Artsen vinden chronisch vermoeidheidssyndroom geen ziekte* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 23 juli 2003: [http://www.standaard.be/Artikel/Detail.aspx?artikelId=DSW15042002\\_005#](http://www.standaard.be/Artikel/Detail.aspx?artikelId=DSW15042002_005#)
- Dowsett, E.G., Goudsmit, E.M., Macintyre, A., Shepherd, C. et al. (1994). London criteria for M.E., Report from the national task force on chronic fatigue syndrome (CFS), post viral fatigue syndrome (PVFS), myalgic encephalomyelitis (ME). *Westcare*, 96-98.
- Evengard, B., Schacterle, R.S. & Komaroff, A.L. (1999). Chronic fatigue syndrome: new insights and old ignorance. *Journal of Internal Medicine*, 246, 455-469.
- Friedberg, F. & Krupp, L.B. (1994). A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression. *Clinical Infectious Diseases*, 18 (Suppl.1), S105-S110.
- Friedberg, F. & Jason, L.A. (1998). Understanding chronic fatigue syndrome: An empirical guide to assessment and treatment. Washington, DC: Taylor & Francis.
- Friedberg, F. (1999). A subgroup analysis of cognitive-behavioral treatment studies. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 5, 149-159.
- Fukuda, K., Strauss, S.E., Hickie, I., Sharpe, M.C., Dobbins, J.G. et al. (1994). The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953-959.
- Goudsmit, E.M. (1996). The psychological aspects and management of chronic fatigue syndrome. Niet-gepubliceerd doctoraatsproefschrift Brunel University, School of Social Sciences and Law, London.
- Goudsmit, E.M. (1999). *Response to: Confrontational TV programme harms children* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 8 september 2003: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/319/7221/1376>
- Goudsmit, E.M. (2002). *Functional somatic syndromes in BMJ* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 10 september 2003: <http://listserv.nodak.edu/cgi-bin/wa.exe?A2=ind0208a&L=co-cure&F=&S=&P=4308>

- Goudsmit, E.M. (2003). *Review Handbook of Chronic Fatigue Syndrome* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 10 september 2003: <http://www.cfids-cab.org/MESA/Goudsmit.html>
- Gow, J.W., Simpson, K., Behan, P.O., Chaudhuri, A., McKay, I.C. et al. (2001). Antiviral pathway activation in patients with chronic fatigue syndrome and acute infection. *Clinical Infectious Diseases*, 33(12), 2080-2081.
- Green, J., Romei, J. & Natelson, B.H. (1999). Stigma and chronic fatigue syndrome. *Journal of the Chronic Fatigue Syndrome*, 5(2), 63-75.
- Hartz, A., Kuhn, E. & Levine, P.H. (1998). Characteristics of fatigued persons associated with features of chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 4, 71-97.
- Het Laatste Nieuws (2006). *Geheim van chronische vermoeidheid lijkt ontrafeld* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 2 maart 2006: [http://www.hln.be/hln/alg/pag/hln\\_index.jsp?p\\_page=nieuws&p\\_cat=gezond&p\\_schermm=1&p\\_artid=177972&p\\_lijst=2](http://www.hln.be/hln/alg/pag/hln_index.jsp?p_page=nieuws&p_cat=gezond&p_schermm=1&p_artid=177972&p_lijst=2)
- Het Nieuwsblad (2005). *Virus veroorzaakt cvs* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 22 juli 2005: <http://www.nieuwsblad.be/Article/Detail.aspx?ArticleID=G2KGI61N>
- Hill, N.F., Tiersky, L.A., Scavalla, V.R., Laviertes, M. & Natelson, B.H. (1999). Natural history of severe chronic fatigue syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(9), 1090-1094.
- Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Stewart, J.A., Hunt, B., Pinsky, P.F. et al. (1987). A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: is Epstein-Barr virus the cause? *The Journal of the American Medical Association*, 257(17), 2297-2302.
- Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M., Komaroff, A.L., Schonberger, L.B. et al. (1988). Chronic Fatigue Syndrome: A working case definition. *Annals of Internal Medicine*, 108(3), 387-389.
- Jason, L.A., Wagner, L., Taylor, R., Ropacki, M., Shlaes, J. et al. (1995). Chronic fatigue syndrome: a new challenge for health care professionals. *Journal of Community Psychology*, 23, 143-164.

- Jason, L.A., Richman, J.A., Friedberg, F., Wagner, L., Taylor, R. et al. (1997). Politics, science, and the emergence of a new disease: the case of chronic fatigue syndrome. *The American Psychologist*, 52(9), 973-983.
- Jason L.A., Wagner L., Rosenthal S., Goodlatte J., Lipkin D. et al. (1998). Estimating the prevalence of chronic fatigue syndrome among nurses. *The American Journal of Medicine*, 105 (3A), 91S-93S.
- Jason L.A., Richman J.A., Rademaker A.W., Jordan K.M., Plioplys A.V. et al. (1999). A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 159(18), 2129-2137.
- Jason, L.A., King, C., Taylor, R. & Kennedy, C. (2000a). Defining chronic fatigue syndrome: methodological challenges. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 7(3), 17-32.
- Jason L.A., Taylor R.R., Kennedy C.L., Song S., Johnson D. et al. (2000b). Chronic Fatigue Syndrome: Occupation, Medical Utilization, and Subtypes in a Community-Based Sample. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 188(9), 568-576.
- Jason, L.A., Taylor, R.R., Kennedy, C.L., Jordan, K., Song, S. et al. (2000c). Chronic fatigue syndrome. Sociodemographic subtypes in a community-based sample. *Evaluation and the Health Professions*, 23(3), 243-263.
- Jason L.A., Taylor R.R. & Kennedy C.L (2000d). Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Multiple Chemical Sensitivities in a Community-Based Sample of Persons With Chronic Fatigue Syndrome-Like Symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 655-663.
- Jason, L.A., Eisele, H. & Taylor, R.R. (2001a). Assessing attitudes toward new names for chronic fatigue syndrome. *Evaluation and the Health Professions*, 24(4), 424-435.
- Jason, L.A., Taylor, R.R. & Carrico, A.W. (2001b). A community-based study of seasonal variation in the onset of chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue. *Chronobiology International*, 18(2), 315-319.
- Jason, L.A., Torres-Harding, S.R., Carrico, A.W. & Taylor, R.R. (2002). Symptom occurrence in persons with chronic fatigue syndrome. *Biological Psychology*, 59(1), 15-27.

- Jason, L.A., Helgerson, J., Torres-Harding, S.R., Carrico, A.W. & Taylor, R.R. (2003a). Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Evaluation and the Health Professions*, 26(1), 3-22.
- Jason, L.A., Taylor, R.R., Kennedy, C.L., Jordan, K.M., Song, S. et al. (2003b). Chronic fatigue syndrome: symptom subtypes in a community based sample. *Women & Health*, 37(1), 1-13.
- Jason, L.A., Torres-Harding, S.R., Jurgens, A. & Helgerson, J. (2004). Comparing the Fukada et al. criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 12, 37-52.
- Jenkins, R. (1991). Introduction. In R. Jenkins & J. Mowbray (Eds.), *Post-Viral Fatigue Syndrome* (pp. 1-39). Chichester: J. Wiley.
- Jerjes, W.K., Peters, T.J., Taylor, R.R., Wood, P.J., Wessely, S. et al. (2006). Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(2), 145-153.
- Joyce, J., Hotopf, M. & Wessely, S. (1997). The prognosis of chronic fatigue, and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Monthly Journal of the Association of Physicians*, 90(3), 223-233.
- King, C. & Jason L.A. (2005). Improving the diagnostic criteria and procedures for chronic fatigue syndrome. *Biological Psychology*, 68(2), 87-106.
- Komaroff, A.L., Fagioli, L.R., Geiger, A.M., Doolittle, T.H., Lee, J. et al. (1996). An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 100(1), 56-64.
- Lange, G., DeLuca, J., Maldjian, J.A., Lee, H., Tiersky, L.A. et al. (1999). Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 171(1), 3-7.
- Levine, P.H. (1997). Epidemiologic advances in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 31(1), 7-18.

- Lewis, G. & Wessely, S. (1992). The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *Journal of Epidemiology and Community Health, 46*(2), 92-97.
- Lovell, D.M. (1999). Chronic fatigue syndrome among overseas development workers: A qualitative study. *Journal of Travel Medicine, 6*(1), 16-23.
- Masuda, A., Nozoe, S.I., Matsuyama, T. & Tanaka, H. (1994). Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine, 56*(6), 512-518.
- Masuda, A., Munemoto, T., Yamanaka, T., Takei, M. & Tei, C. (2002a). Psychosocial characteristics and immunological functions in patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome. *Journal of Behavioral Medicine, 25*(5), 477-485.
- Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., Koga, Y. & Tei, C. (2002b). The prognosis after multidisciplinary treatment for patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome. *Journal of Behavioral Medicine, 25*(5), 487-497.
- Mawle, A., Steele, L., Reyes, M., Dobbins, J. & Reeves, W. (1994). *A case-control study of immunologic parameters in chronic fatigue syndrome (CFS) in patients*. Voorgesteld op de eerste jaarlijkse meeting van de American Association for Chronic Fatigue Syndrome, Ft. Lauderdale: Florida.
- McEvedy, C.P. & Beard, A.W. (1970a). Royal Free Epidemic of 1955: a reconsideration. *British Medical Journal, 1*(687), 7-11.
- McEvedy, C.P. & Beard, A.W. (1970b). Concept of benign myalgic encephalomyelitis. *British Medical Journal, 1*(687), 11-15.
- Natelson, B.H., Weaver, S.A., Tseng, C.L. & Ottenweller, J.E. (2005). Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 12*(1), 52-55.
- Nicolson, G.L., Gan, R. & Haier, J. (2003). Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with

- signs and symptoms. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 111(5), 557-566.
- Plioplys, S. & Plioplys A.V. (1995). Chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis). *Southern Medical Journal*, 88(10), 993-1000.
- Prins, J.B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L.D., de Boo, T.M. et al. (2001). Cognitive behavior therapy for the chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *Lancet*, 357(9259), 841-847.
- Prins, J.B., van der Meer, J.W. & Bleijenberg, G. (2006). Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 367(9507), 346-355.
- Racciatti, D., Sensi, S., DeRemigis, P.L., Barberio, A., Sciascio, T. et al. (1998). Neuroendocrine aspects of chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine*, 104, 1S-3S.
- Ramsay, M. (1981). Myalgic encephalomyelitis: A baffling syndrome with a tragic aftermath. Essex, UK: ME Association.
- Ramsay, M. (1988). Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: The saga of royal free disease (2nd ed.). Hampshire, UK: Gower.
- Reyes, M., Gary, H.E. Jr, Dobbins, J.G., Randall, B., Steele, L., et al. (1997). Surveillance for chronic fatigue syndrome – four US cities, September 1989 through August 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control Surveillance Summaries*, 46(2), 1-13.
- Reyes, M., Nisenbaum, R., Hoaglin, D.C., Unger, E.R., Emmons, C., et al. (2003). Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Archives of Internal Medicine*, 163(13), 1530-1536.
- Romans, S., Belaise, C., Martin, J., Morris, E. & Raffi, A. (2002). Childhood abuse and later medical disorders in women. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(3), 141-150.
- Russo, J., Katon, W., Clark, M., Kith, P., Sintay, M. et al. (1998). Longitudinal changes associated with improvement in chronic fatigue patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 67-76.

- Salit, I.E. (1997). Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychiatric Research, 31*(1), 59-65.
- Sharpe, M.C., Archard, L.C., Banatvala, J.E., Borysiewicz, L.K., Clare, A.W. et al. (1991). Chronic Fatigue Syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine, 84*(2), 118-121.
- Shepherd, C. (2001). Pacing and exercise in CFS. *Physiotherapy, 87*-88.
- Sullivan, P.F., Evengard, B., Jacks, A. & Pedersen, N.L. (2005). Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychological Medicine, 35*(9), 1327-1336.
- Taillefer, S.S., Kirmayer, L.J., Robbins, J.M. & Lasry, J.C. (2002). Psychological correlates of functional status in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(6), 1097-1106.
- Taylor R.R. & Jason L.A. (2001). Sexual abuse, physical abuse, chronic fatigue, and chronic fatigue syndrome: A community-based study. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 189*(10), 709-715.
- Taylor R.R., Jason L.A. & Curie C.J. (2002). Prognosis of Chronic Fatigue in a Community-Based Sample. *Psychosomatic Medicine, 64*(2), 319-327.
- Taylor R.R., Jason L.A. & Jahn S.C. (2003). Chronic Fatigue and Sociodemographic Characteristics as Predictors of Psychiatric Disorders in a Community-based Sample. *Psychosomatic Medicine, 65*(5), 896-901.
- Theorell, T., Blomkvist, V., Lindh, G. & Evengard, B. (1999). Critical life events, infections and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subject with a nonspecific life crisis. *Psychosomatic Medicine, 61*(3), 304-310.
- Tiersky, L.A., DeLuca, J., Rappolt, G. & Natelson, B.H. (1998). *Negative life events in chronic fatigue syndrome* [WWW document]. Afgehaald van het WWW op 25 maart 2004: <http://www.cfids-me.org/aacfs/poster4.html#tiersky>
- Tiersky, L.A., DeLuca, J., Hill, N., Dhar, S.K., Johnson, S.K. et al. (2001). Longitudinal assessment of neuropsychological functioning, psychiatric status, functional disability

- and employment status in chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology*, 8(1), 41-50.
- Tiev, K.P., Demetree, E., Ercolano, P., Bastide, L., Lebleu, B. et al. (2003). Rnase L levels in peripheral blood mononuclear cells: 37-Kilodalton/83-Kilodalton isoform ratio is a potential test for chronic fatigue syndrome. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 10(2), 315-316.
- Van Houdenhove, B., Neerinckx, E., Lysens, R., Vertommen, H., Van Houdenhove, L. et al. (2001a). Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care. A controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics*, 42(1), 21-28.
- Van Houdenhove, B. (2001b). *Moe in tijden van stress*. Tiel: Lannoo.
- Van Houdenhove, B. (2005). *In wankel evenwicht*. Tiel: Lannoo.
- Van Houdenhove, B., Egle, U.T. & Luyten, P. (in press). The role of childhood trauma in chronic pain and fatigue. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*.
- VanNess, J.M., Snell, C.R., Strayer, D.R., Dempsey, L. & Stevens, S.R. (2003). Subclassifying chronic fatigue syndrome through exercise testing. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(6), 908-913.
- Vernon, S.D. & Reeves, W.C. (2006). The challenge of integrating disparate high-content data: epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*, 7(3), 345-354.
- Vleugels, K., Van Houdenhove, B., Vandebroek, A., Neerinckx, E. & Onghena, P. (in press). Subgrouping patients with 'medically unexplained' chronic fatigue and pain: does victimization make a difference?
- Wessely, S., Shalder, T., Hirsch, S., Wallace, P. & Wright, D. (1997). The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study, *American Journal of Public Health*, 87(9), 1449-1455.
- Wessely, S., Hotopf, M. & Sharpe, M. (1998). *Chronic fatigue and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press.

## DEEL 6 BIJLAGEN

---

Bijlage 1 : Ziektewet

Bijlage 2: Overeenkomsten Referentiecentra

Bijlage 3: Wijziging KB Nomenclatuur

Bijlage 4: Mededeling RIZIV

Bijlage 5: Voorstel resolutie Vlaams Parlement

Bijlage 6: Recente parlementaire vragen Vlaams Parlement

Bijlage 7: artikel Het Nieuwsblad, 22/07/2005

Bijlage 8: artikel Het Laatste Nieuws, 02/03/2006

Bijlage 9: artikel De Standaard, 15/04/2002

Bijlage 10: artikel De Standaard, 27/04/2006