



**MYALGIC ENCEPHALOPATHY
ASSOCIATION BELGIUM**

MEAB VZW

Voorlichtingsdossier

ME/ CVS

Myalgische Encephalomyelitis / Chronisch Vermoeidheid Syndroom

Stand van zaken m.b.t. het wetenschappelijk onderzoek naar Myalgische Encephalomyelitis / Chronisch Vermoeidheid Syndroom - Anno 2007.

Een aanzet tot de beleidsmatige uitwerking van aangepaste maatregelen ter verbetering van de huidige situatie van ME/ CVS-patiënten in België.

1. DEFINITIE: WAT IS MYALGISCHE ENCEPHALOMYELITIS (ME) / CHRONISCH VERMOEIDHEID SYNDROOM (CVS) ?

Het begrip 'vermoeidheid' vs ME/CVS

De Fukuda-criteria

De Canadese criteria

2. ZIEKTEBEELD

ME/CVS bij kinderen en jongeren

Ziekteverloop

Symptomen

3. OORZAKEN

RNase-L deficiëntie

Verstoorde PKR-werking

Verstoorde Stikstof (NO) concentraties

Verstoorde Elastase

Afwijkingen in aantal en activiteit van de NK-cellen

T-cellen

Cytotoxische T-cellen

TH1 en TH2 cellen

Verstoorde Actine-concentraties

Carnitine deficiëntie

4. DIAGNOSE

Immunologische afwijkingen vaststellen

Neurologische afwijkingen vaststellen

Inspanningsintolerantie vaststellen

5. BEHANDELING

Behandeling van infecties

Antivirale middelen

Antibiotica

Het afweersysteem normaliseren

Immuunmodulerende middelen

Voedingssupplementen

Symptoombestrijding

6. GEVOLGEN DAGELIJKS LEVEN

Sociaal

Financieel

Juridisch

1. DEFINITIE: WAT IS MYALGISCHE ENCEPHALOMYELITIS (ME) / CHRONISCH VERMOEIDHEID SYNDROOM (CVS) ?

Het begrip ‘vermoeidheid’ vs ME/CVS

‘Vermoeidheid’ is een vaag, subjectief en niet meetbaar begrip, dat vaak aanleiding geeft tot scepticisme en begripsverwarring wanneer het gebruikt wordt in termen van ME/CVS. Aangezien vermoeidheid één van de meest gemelde klachten is in het ziektebeeld van ME/CVS, is het belangrijk te weten dat er verschillende soorten vermoeidheid bestaan. Het is niet omdat je vermoeid bent, dat je dan ook ME/CVS hebt.

1. langdurige vermoeidheid : zelfgerapporteerde vermoeidheid die één maand of langer duurt.
2. chronische vermoeidheid : zelfgerapporteerde blijvende of telkens terugkerende vermoeidheid die zes maand of langer duurt.
3. idiopathische chronische vermoeidheid : klinisch geëvalueerde, onverklaarbare chronische vermoeidheid, die niet beantwoordt aan de criteria van ME/CVS.
4. chronisch vermoeidheid syndroom (CVS) : zie verder

Vermoeidheid is echter niet de enige klacht die deze aandoening typeert. Uit talrijke wetenschappelijke studies blijkt dat ME/CVS wordt gekenmerkt door een aantal objectief vast te stellen lichamelijke afwijkingen, zoals een dysfunctioneel immuunsysteem, (chronische) infecties, oxidatieve stress, slecht werkende mitochondria (energieproducerende celkern), neuro-cognitieve stoornissen en cardiovasculaire problemen, met een sterke statistische correlatie tussen de belangrijkste afwijkingen.

De term ‘chronisch vermoeidheid syndroom’ (CVS) bagatelliseert dus aanzienlijk de ernst van deze invaliderende aandoening¹. Aangezien vermoeidheid slechts één van de vele symptomen is waar ME/CVS-patiënten mee geconfronteerd worden, is de term ‘Myalgische Encephalomyelitis’ (ME), dat naar ontstekingen in de hersenen en het ruggenmerg verwijst, beter aangewezen om deze aandoening te benoemen. Verschillende onderzoekers menen echter dat ‘Myalgische Encephalopathie’ het best het karakter van deze aandoening benadert.

De Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) erkende ME/CVS in 1969 reeds als ‘*Benign Myalgic Encephalomyelitis*’ (code 323). In 1993 werd ME/CVS in de ICD-10 als ‘*neurologische aandoening*’ geclassificeerd onder de benaming ‘*Benign Myalgic Encephalomyelitis/ Post-viraal vermoeidheidsyndroom*’ (code G93.3). Dit betekent dat de ziekte is beschreven, er een diagnostisch model en behandelingen voorhanden zijn. Bovendien betekent dit dat ME/CVS NIET als een psychische aandoening kan worden beschouwd! **België is als lidstaat van de WHO gebonden aan dit internationale verdrag en dient dus de erkenning van ME/CVS als neurologische aandoening na te volgen.**

In 1994 verschenen de Fukuda-criteria, die ontwikkeld werden voor wetenschappelijke doeleinden. De Canadese criteria werden in 2003 gepubliceerd door een gespecialiseerd team van wetenschappers, als richtlijn voor het stellen van een klinische diagnose.

¹ Enkele studies tonen aan dat het diagnostisch label van een aandoening de attributies m.b.t. de ernst ervan, in hoge mate beïnvloeden.



De Fukuda-criteria²

HOOFDCRITERIUM

Ernstige vermoeidheid (langer dan 6 maanden) die ‘nieuw’ is of een duidelijk begin heeft, die niet het resultaat is van inspanning en niet verbetert door rust. Dit resulteert in een aanzienlijke vermindering van vroegere activiteitsniveaus.

NEVENCRITERIA (4 van de 8 moeten aanwezig zijn)

1. belangrijke vermindering van het korte termijn geheugen of concentratie
2. keelpijn
3. pijnlijke lymfeklieren in de hals of oksels
4. spierpijn
5. gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid
6. hoofdpijn van een nieuw type, patroon of hevigheid
7. niet-herstellende slaap
8. langdurige malaise na inspanning (meer dan 24 uur)

Hoewel de Fukuda-criteria werden ontwikkeld voor wetenschappelijke en niet voor klinische doeleinden, worden ze in de praktijk toch nog steeds gehanteerd om de diagnose van ME/ CVS te stellen. Dit leidt tot heterogene patiëntenpopulaties en onderzoeksresultaten, doordat vaak ook chronisch vermoeide mensen (met bvb een onderliggende psychiatrische aandoening) in het onderzoek worden opgenomen. Door gebruik van de Fukuda-criteria voor de diagnosestelling, bedraagt het aantal vals-positieven 55%. Dit betekent dat 55% van de met deze criteria gediagnosticeerde patiënten uiteindelijk een andere aandoening blijkt te hebben. Door het gebruik van klinische criteria wordt een patiëntenpopulatie homogener en wordt tevens het onderscheid tussen ME/ CVS en andere aandoeningen duidelijker. Het algemeen gebruik van de Canadese selectiecriteria voor diagnose van en onderzoek naar ME/ CVS kan hier een antwoord op bieden (Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Pradip J, Powles ACP, Sherkey JA, Van deSande MI, 2003).

De Canadese criteria

De Canadese criteria³ werden in 2003 samengesteld door een team van topwetenschappers, voornamelijk uit de VS en Canada. De Belgische Prof. Dr. K. De Meirleir maakte ook deel uit van dit team. In scherp contrast tot de Fukuda-criteria, die “vermoeidheid” als een verplicht criterium beschouwt, maar “malaise na inspanning” slechts tot de mineure criteria rekent, stelt deze **klinische definitie** heel duidelijk dat, om aan de criteria te voldoen, de patiënt een verergering van symptomen moet hebben na het leveren van een inspanning, en dat er ook sprake moet zijn van stoornissen van het centraal zenuwstelsel (bvb orthostatische intolerantie), neurologische, neuro-cognitieve, neuro-endocriene en immuniteitsstoornissen.

² The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 121, December 15, 1994, pp. 953-959. Keiji Fukuda, Stephen E. Straus, Ian Hickie, Michael C. Sharpe, James G. Dobbins, Anthony Komaroff, International Chronic Fatigue Syndrome Study Group.

³ De volledige tekst met als titel : “Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. A Consensus Document. (Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Pradip J, Powles ACP, Sherkey JA, Van deSande MI (2003)” is verschenen in “Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Vol. 11 (1):7-115”.



De Canadese criteria zijn erg belangrijk voor de eerste- en tweedelijnszorg, aangezien ze gebaseerd zijn op klinische observaties en een duidelijk beeld geven van wat ME/ CVS werkelijk is. Diagnosestelling op basis van deze richtlijnen, vermindert het aantal vals-positieve patiënten aanzienlijk!

Canadese criteria – “*Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome : Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols*” (Carruthers et al, 2003).

1. Vermoeidheid

De patiënt moet in ernstige mate een nog niet eerder opgetreden, onverklaarde, aanhoudende of terugkerende lichamelijke en geestelijke vermoeidheid hebben, die het activiteitsniveau substantieel vermindert.

2. Malaise na inspanning en/of vermoeidheid

Er is sprake van een abnormaal verlies van lichamelijk en geestelijk uithoudingsvermogen, snel afnemende spiersterkte en cognitieve vaardigheden, alsook malaise en/of vermoeidheid en/of pijn na inspanning. Er bestaat ook een tendens tot verergering van de andere symptomen ten gevolge van inspanning en er is sprake van een pathologisch lange herstelduur (gewoonlijk 24 uur of langer).

3. Slaapstoornissen

De patiënt kent een niet-recupererende slaap, de slaapkwantiteit of het slaappatroon is verstoord (bvb omgekeerd of chaotisch slaappatroon).

4. Pijn

Spierpijn is in belangrijke mate aanwezig. De pijn kan voorkomen in de spieren en/of de gewrichten en is dikwijls verspreid en verspringend van aard. Dikwijls is er sprake van ernstige hoofdpijn, die duidelijk anders is dan ooit voor de ziekte het geval was.

5. Neurologische / cognitieve stoornissen (min. 2 of meer van de volgende klachten)

- verwardheid
- verminderd concentratievermogen
- consolidatie van het korte termijn geheugen (het blijven onthouden)
- desoriëntatie
- moeilijkheden om informatie te verwerken, te rangschikken en terug op te halen
- praktische afasie (woordvindingsmoeilijkheden)
- perceptuele en zintuiglijke stoornissen (bvb ruimtelijke oriëntatie en wazig zien: onvermogen te focussen)
- ataxia (onzekere gang), spierzwakte en spierkrampen komen veel voor
- Er kunnen ook overbelastingsverschijnselen optreden op cognitief of zintuiglijk niveau (bvb lichtschuwheid en overgevoeligheid voor geluid en/of emotionele overbelasting), die kunnen leiden tot een ernstige terugval en/of angst.

6. Ten minste één symptoom uit tenminste twee van de volgende categorieën :

a. Verschijnselen m.b.t. het autonoom zenuwstelsel:

- orthostatische intolerantie



- neuraal-gemedieerde hypotensie (NMH)⁴: verlaagde bloeddruk door neurologische oorzaak
- posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS) : hartkloppingen t.g.v. verandering in lichaamshouding
- verlaagde bloeddruk t.g.v. verandering in lichaamshouding
- duizeligheid (lichthoofdigheid)
- extreme bleekheid
- misselijkheid
- prikkelbare darm
- vaak moeten plassen en/of blaasstoornissen
- hartkloppingen met of zonder hartritmestoornissen
- kortademigheid bij inspanning

b. Neuro-endocriene verschijnselen:

- thermostatische instabiliteit: subnormale lichaamstemperatuur met duidelijke diurnale fluctuaties
- periodes van hevig transpireren
- terugkerende gevoelens van koortsachtigheid
- koude extremiteiten
- intolerantie voor extreme hitte of kou
- opvallende gewichtsveranderingen: anorexia of abnormale eetlust
- verminderd aanpassingsvermogen en verergering van symptomen bij lichamelijke of geestelijke stress

c. Immunologische verschijnselen:

- gevoelige lymfeklieren
- terugkerende keelpijn
- terugkerende griepachtige symptomen
- algehele malaise
- intoleranties voor voedsel, medicatie en/of chemicaliën, die voor aanvang van de ziekte niet aanwezig waren

7. De ziekte duurt ten minste zes maanden.

Meestal is er een duidelijk begin van de ziekte, hoewel een gradueel begin tevens mogelijk is. Een preliminaire diagnose kan mogelijk vroeger worden gesteld. Om de diagnose bij kinderen te stellen, moeten de symptomen minimum drie maanden aanwezig zijn.

Gezien de ernst van de symptomen en de gevolgen voor het dagelijks leven van de patiënt, is er dringend nood aan voorlichting van artsen en andere hulpverleners. De Canadese criteria vormen een uitstekende leidraad bij de diagnosestelling en behandeling van ME/ CVS en zouden algemeen aanvaard moeten worden als klinisch diagnoseprotocol, zodat patiënten de aangepaste behandeling krijgen waar ze recht op hebben, en als maat voor het bepalen van de invaliditeit.

⁴ Bij patiënten met NMH werkt de aansturing van het hart en het bloedvatstelsel door het centraal zenuwstelsel niet meer behoorlijk. Als de patiënt vanuit zittende houding gaat staan, geven de hersenen het hart de (foutieve) opdracht om het hartritme en de bloeddruk te verlagen. Hierdoor wordt de patiënt duizelig en krijgt moeilijkheden met ademen. De diagnose NMH kan meestal gesteld worden aan de hand van de klachten van de patiënt of door middel van een “Tilt Table Test”.



2. ZIEKTEBEELD

ME/CVS bij kinderen en jongeren

Kinderen kunnen gediagnosticeerd worden van zodra ze langer dan 3 maanden symptomen vertonen. Aangezien ME/CVS zich bij kinderen en jongeren iets anders manifesteert, hebben een aantal ME/CVS-deskundigen in navolging van de Canadese criteria, diagnosecriteria voor kinderen opgesteld⁵. Veel symptomen kunnen dezelfde ernst hebben, maar de intensiteit varieert meer van dag tot dag in vergelijking met volwassenen. Ernstige uitputting, zwakte, pijn en gemoedsveranderingen maken hun leven zeer moeilijk. Cognitieve functies worden slechter, vooral bij taken die analyse vereisen, multi-taak-activiteiten, snelle of verwarrende omgevingen, en bij lichamelijke of geestelijke vermoeidheid.

Ernstig aangetaste kinderen kunnen bedlegerig zijn. Aangezien het activiteitsniveau gereduceerd is met 50% of meer, hebben deze kinderen het moeilijk, of zijn ze niet in staat om een voltijds schoolprogramma te volgen. In tegenstelling tot kinderen die aan een schoolfobie lijden, rusten deze kinderen de meeste tijd die ze niet op school doorbrengen. Een ondersteunende brief van de behandelende arts waarin de conditie en beperkingen van de patiënt worden uitgelegd, en een open communicatie⁶ tussen de ouders en de school kunnen hierbij helpen. Verder zijn aangepaste maatregelen nodig voor wat het bijwonen van de lessen, het afleggen van examens en andere schoolse activiteiten betreft. Ook de mogelijkheden van thuisonderwijs moeten hierbij worden bekeken. Het is belangrijk dat kinderen en jongeren ondanks hun aandoening de nodige kennis kunnen opdoen om later een maatschappelijke rol te kunnen vervullen. Een flexibele houding vanwege hun opvoeders in het zoeken naar haalbare oplossingen is hierbij aangewezen.

Op beleidsniveau betekent dit dat er nood is aan aangepaste maatregelen voor kinderen met ME/CVS. De oprichting van gespecialiseerde centra, belast met de opvang van deze kinderen, kan hieraan tegemoet komen. De huidige maatschappij, waarin gelijke kansen en ICT hoog in het vaandel worden gedragen door de overheid, leent zich er perfect toe om aangepast onderwijs aan te bieden, door middel van afstandslernen (eventueel m.b.v. een webcam) of het inschakelen van een thuisleerkracht. Alle scholen zouden verplicht moeten worden om over dergelijke voorzieningen te beschikken voor leerlingen die te ziek zijn om de lessen bij te wonen. Pas dan zal er sprake zijn van een gelijke kansen beleid.

⁵ Deze worden beschreven in het boek 'Pediatric Chronic Fatigue Syndrome' (De Meirleir K, McGregor N & Van Hoof E.)

⁶ "Nee, ik ben niet lui. Een gids voor jongeren met CVS/ME en hun opvoeders." (Van Hoof E & Maertens M, 2001). Dit handboek kan leerkrachten en ouders helpen bij het begrijpen van de symptomen bij kinderen en strategieën aanreiken voor onderwijsplanning en aanpassingen.



Ziekteverloop

Volgens bepaalde onderzoekers (o.a. Dr. Paul Cheney) kan het ziekteverloop van ME/CVS opgedeeld worden in drie fasen:

- (1) de infectiefase, waarbij het immuunsysteem subtiel veranderd wordt,
- (2) de vergiftigingsfase waarin gifstoffen zich in het lichaam ophopen en
- (3) de fase waarin gifstofconcentraties in het lichaam zo hoog zijn geworden, dat de dieper gelegen hersendelen zoals de hypothalamus beschadigd worden.

In de **infectiefase** wordt de patiënt getroffen door een intracellulaire (binnenin de cel) infectie, waardoor het immuunsysteem wordt geactiveerd. Door deze infectie wordt de werking van het immuunsysteem subtiel veranderd. Het RNase-L virale systeem, dat de eerste verdediging vormt tegen intracellulaire infecties en de replicatie van virussen blokkeert, verstoort daarnaast de eiwitproductie in het hele lichaam. Bij gezonde mensen blijft het RNase-L enzym maar heel kort actief. Bij ME/CVS-patiënten ligt dat anders. Door een stoornis bij deze patiënten is het RNase-L enzym vele malen actiever dan normaal en blijft het bovendien ook veel langer werkzaam dan normaal. Hierdoor wordt de ontgiftingscapaciteit van de lever ernstig verstoord.

In de **tweede fase** is de lever niet meer in staat om de toxines (gifstoffen) die van buiten afkomstig zijn, maar ook door het lichaam zelf aangemaakte toxines (vooral in de darmen), te verwijderen, waardoor deze in het lichaam achterblijven. De leverontgiftingscapaciteit gaat hierdoor nog verder achteruit. Maar ook op cellulair niveau gaat er van alles fout. De werking van de mitochondria (energiecentrales binnen de cel) wordt verstoord, waardoor er minder ATP (bio-energie) wordt geproduceerd. Ernstige vermoeidheid is het gevolg.

In de **derde fase** zijn er zoveel gifstoffen in het lichaam achtergebleven, dat de dieper gelegen delen van de hersenen, waaronder de hypothalamus, worden beschadigd. Dit heeft een domino-effect op het verloop van de ziekte: er ontstaan klachten vanuit het centrale zenuwstelsel, het hormonale systeem en de stofwisseling. Het lichaam kan hierdoor niet meer goed reageren op lichamelijke of geestelijke stress, er ontstaan problemen met de bloeddruk, de regulering van het glucoseniveau en de vochthuishouding.

Het doorlopen van deze drie fasen duurt doorgaans vele jaren. De patiënt is gedurende die tijd vaak ernstig ziek.

Kenmerkend hierbij zijn een verergering van de klachten na inspanning, de neurocognitieve klachten (geheugen- en concentratiestoornissen) en de vasculaire klachten (o.a. doorbloeding en bloedvolume). Deze kenmerken onderscheiden patiënten met ME van chronisch vermoeide patiënten.



Symptomen

Er lijkt geen eind te komen aan de symptomenlijst van ME/ CVS-patiënten. Opmerkelijk is dat de symptomen sterk kunnen variëren van dag tot dag en zelfs van uur tot uur. Dit variabel patroon is een gegeven dat in zowat elk ME/ CVS-onderzoek wordt vastgesteld. Dit facet van de aandoening geeft vaak aanleiding tot medisch scepticisme.

Uniek kenmerk

- buitensporige herstelperiodes (minstens 24 uur tot soms een week) na de minste inspanning, gekenmerkt door algehele malaise (te vergelijken met griep)
- totale uitputting 24/24u.
- rechtop zitten en staan vragen buitensporig veel energie t.g.v. orthostatische hypotensie en door de krachteloosheid van spieren in armen of benen. Deze krachteloosheid speelt een rol bij elke lichamelijke inspanning, bij lichte huishoudelijke karweitjes, persoonlijke verzorging of “gewoon” wandelen.
- felle spierkrampen (vooral in nek en schouders, maar ook in kuiten, onder voeten, ...). Bij het ontwaken zijn alle spieren, maar vooral de rugspieren vaak helemaal verkrampt.

Zenuwstelsel dysfuncties

- geheugenstoornissen en concentratieproblemen
- slaapstoornissen (omkering van het circadiaan ritme , nachtmerries, sluimerende slaap, niet meer kunnen inslapen zonder medicatie)
- emotioneel, labiel en prikkelbaar
- moeite met praten of schrijven, moeite de juiste woorden te vinden
- hoofdpijn, druk op het hoofd of ‘licht’ in het hoofd
- wazig zien
- duizeligheid of misselijkheid na lichamelijke of geestelijke inspanning (sommige patiënten vallen flauw of kunnen verschijnselen van verlamming vertonen)
- overbelastingsverschijnselen van zintuiglijke aard (bvb licht-, geluid- en geur-overgevoeligheid) en/of emotionele aard, die kunnen leiden tot felle terugvallen

Neuro-endocriene verschijnselen

- verlies van thermostatische stabiliteit : lichaamstemperatuur die lager is en overdag opvallend fluctueert, periodes van hevig zweten, koortsigheid en toch uiterst koude ledematen (vooral neus, handen en voeten), slecht tegen hitte en kou kunnen
- opvallende gewichtsverandering, anorexia of abnormale eetlust
- verminderd aanpassingsvermogen
- verergering van symptomen bij stress

Immuunsysteem dysfuncties

- frequente infecties zoals vaginale infecties, ooginfecties, kaakholteontstekingen, voet- en andere schimmels, bacteriële infecties
- allergieën
- gevoelige lymfeklieren
- vaak een pijnlijke rode keel
- griepachtige symptomen
- algehele malaise
- nieuwe intoleranties voor voedsel, medicijnen of chemische stoffen

Andere kenmerkende symptomen zijn:

- verlaagde bloeddruk met neurologische oorzaak (NMH)
- hartritme stoornissen
- hartkloppingen door verandering van lichaamshouding (POTS)
- kortademigheid
- extreem bleke huid
- keelpijn
- uiterst zwak voelen
- darmstoornissen (verstopping/diarree)
- alcoholintolerantie
- moeilijkheden met het verteren van eten (soms zelfs met gedeeltelijke maagverlamming)
- heel frequent urineren en soms problemen met blaascontrole
- slokdarmspasmen
- droge mond
- aangezichtspijnen
- gewrichtspijnen zonder roodheid of zwelling (veel patiënten hebben fibromyalgie als secundaire klacht)
- psychologische problemen (paniek- en angstaanvallen, secundaire depressie) als gevolg van de ziekte (de vaak beangstigende symptomen, de pijn, het onbegrip en het gebrek aan erkenning)

Gezien de ernst van deze aandoening, het persisterend, aftakelend en invaliderend karakter ervan, met zware gevolgen voor het leven van de patiënt en zijn omgeving, is er dringend nood aan structurele maatregelen van overheidswege op medisch vlak, alsook op sociaal, juridisch en financieel gebied.

Patiënten kunnen de medische kosten vaak niet dragen en worden frequent onterecht geschorst door het RIZIV wegens 'NIET ziek'. Dit brengt ernstige financiële gevolgen met zich mee. Bovendien hebben ze recht op een vroegtijdige diagnose, een aangepaste verzorging en behandeling. Studies⁷ tonen namelijk aan dat deze patiënten gemiddeld 25 jaar eerder sterven ten gevolge van hartfalen of kanker. Verder zijn deze patiënten veelal sociaal geïsoleerd en wordt een hoger aantal zelfdodingen vastgesteld binnen deze populatie ten gevolge van de uitzichtloze situatie waarin ze ten gevolge van hun aandoening terecht komen. Deze schrijnende toestanden vragen om beleidsmatig degelijk uitgewerkte oplossingen ter verbetering van de levenskwaliteit.

⁷ Jason L.A. et al (2006) - Health Care for Women International



3. OORZAKEN

Het debat over de oorzaken van ME is reeds jaren aan de gang. Tot op heden werd er nog steeds geen eenduidige oorzaak vastgesteld. Toch zijn reeds heel wat fysiologisch aantoonbare afwijkingen door wetenschappers in kaart gebracht m.b.t. de neurologische, immunologische en endocrinologische aard van deze aandoening. Hoewel deze bevindingen wereldwijd in talrijke wetenschappelijke artikels werden gepubliceerd, worden ze in de praktijk maar al te vaak genegeerd.

Recent genetisch onderzoek⁸ wijst op afwijkingen in de genen, die betrekking hebben op de energieproductie in de mitochondria, het afweersysteem en de aansturing van de productie van eiwitten. Verder wijzen deze studies op de aanwezigheid van virale infecties. De infectieuze aard van deze aandoening heeft geleid tot onderzoek inzake de overdraagbaarheid ervan. Hieruit blijkt dat partners van ME-patiënten 9 keer meer kans hebben om ME te krijgen en dat erfelijke factoren tevens een rol spelen. Studies tonen ook aan dat ME-patiënten gemiddeld 25 jaar eerder overlijden ten gevolge van hartfalen en kanker.

Onderstaande afwijkingen geven een overzicht van een aantal belangrijke pathologische mechanismen bij ME-patiënten, zoals aangetoond in 4000 studies. Ze kunnen helpen bij het stellen van een diagnose en het zoeken naar een aangepaste behandeling voor de patiënt.

Onderzoek heeft meerdere **immunologische afwijkingen** aangetoond bij ME-patiënten. Twee belangrijke enzym-systemen - RNase-L⁹ en PKR - die een sleutelrol spelen bij de natuurlijke afweerreacties van het lichaam, zijn duidelijk verstoord : ze worden geactiveerd, maar stoppen niet meer. Daarnaast heeft men o.a. afwijkingen gevonden in de stikstofconcentraties, de werking van elastase, aantal en activiteit van de Natural-Killer-cellen en in de actine-concentraties.

RNase-L deficiëntie

Het enzym RNase-L speelt een belangrijke rol bij het normale verdedigingsmechanisme van onze cellen bij virale (en ook bacteriële) infecties. Bij infectie met een virus, wordt interferon¹⁰ (een boodschapperstof) geactiveerd, dat ervoor zorgt dat RNase-L in werking treedt. RNase-L heeft dan de functie van een schaar : het knipt virussen in stukken, waardoor ze onschadelijk gemaakt worden. De bedoeling hiervan is trachten te verhinderen dat de infectie zich verder verspreidt over het hele lichaam. De geïnfecteerde cel zal ertoe aangezet worden zichzelf te vernietigen, waardoor wordt verhinderd dat virussen zich verder kunnen vermenigvuldigen.

Onderzoek heeft aangetoond dat bij een aantal patiënten het **2'-5'A synthetase en het RNase-L enzym sterk verhoogd** zijn. Soms is er sprake van wel **45 x meer RNase-L dan normaal** gevonden wordt. Men spreekt dan van een **overactief 'antiviraal mechanisme'**. Vermoeidheid door verminderde beschikbaarheid van ATP (bio-energie) en een verminderde ontgiftiging op zowel cellulair niveau als op het niveau van de lever, zijn mogelijke bijwerkingen die worden veroorzaakt door het chronisch actieve RNase-L.

⁸ Kerr et al, 2007

⁹ Ribonuclease-L

¹⁰ Bij ME-patiënten worden vaak hoge bloedspiegels aan **interferon** gevonden. Spuit je deze stof in bij gezonde mensen, dan krijgen ze klachten zoals vermoeidheid, temperatuursverhoging, pijnlijke lymfeklieren, spierpijnen, concentratie- en geheugenstoornissen.



Uit onderzoek is ook gebleken dat bij ME-patiënten het RNase-L enzym gesplitst wordt in een aantal stukken. Eén stuk ervan – namelijk een **lage gewichtsvorm**¹¹ – zorgt voor heel wat schade in het lichaam, met als gevolg dat het genetisch materiaal RNA op een ongecontroleerde manier afgebroken wordt : niet enkel het genetisch materiaal van de met een virus geïnfecteerde cel, maar ook het erfelijk materiaal van normale cellen (met name menselijke eiwitten), wordt afgebroken. Hierdoor wordt een groot deel van de cellen, die instaan voor de immuniteit, zo ernstig beschadigd dat ze ‘zelfmoord’ plegen. Dit proces noemt men **apoptose**, waardoor het **immuunsysteem verzwakt**.

Wanneer de hoeveelheid cellen die afsterven (apoptose) sterk verhoogd is, komen er grotere hoeveelheden lichaamsvreemd DNA vrij. Als het lichaam of afweersysteem niet in staat is die stukjes DNA te vernietigen, dan dringen die stukjes DNA andere (gezonde) cellen binnen. Daar induceren ze een soort pseudo-virale reactie. Dit is de basis van ME! Dit wordt bij 92% van de ME-patiënten vastgesteld. Die stukjes lichaamsvreemd DNA dringen ook de Natural Killer-cellen binnen. Daarom raakt het afweersysteem ontregeld.

Dit heeft ernstige gevolgen:

- Er kunnen zich (**opportunistische**) **bacteriële infecties**¹² ontwikkelen, die bij gezonde mensen geen kans krijgen, zoals o.a. Mycoplasma¹³- en Chlamydia¹⁴-infecties. Wanneer het immuunsysteem veel minder efficiënt is wegens te grote celdood (zoals bij ME het geval is), hebben deze organismen vrije toegang om zich te vermenigvuldigen en veel schade aan te richten.
- **Virale infecties** – zoals de **humane herpesvirussen (HHV-6)**, waartoe het Epstein-Barr virus (EBV)¹⁵ en cytomegalovirus (CMV) behoren, alsook **enterovirussen**¹⁶ – worden bij een deel van de ME-patiënten vaak vastgesteld. Er zijn in totaal acht soorten HHV-6 virussen bekend. Van deze soorten komt het HHV-6A virus het meest (70%) bij ME/ CVS-patiënten voor. HHV-6A is in de actieve vorm zeer schadelijk. Het infecteert de hersenen en het immuunsysteem (de bloedcellen, met name de T-lymfocieten).

Dergelijke virussen komen slechts voor wanneer de immuunreactie onderdrukt is en er sprake is van een chronische immuundysfunctie. Een aanhoudende virale infectie kan er dan weer voor zorgen dat de enzymen PKR en RNase-L overgestimuleerd worden.

¹¹ Bij 80 à 94.7% van de ME- patiënten wordt een RNase-L enzym aangetroffen met een (laag) gewicht van 37kDA (kilo Dalton, moleculair gewicht) in plaats van het normale van 80kDA gewicht. Het **lichtgewicht RNase-L** enzym is echter wel zes maal actiever dan de normale 80kDA versie.

¹² **Infecties** ontstaan na een lange periode van immuunsysteemsuppressie. Volgens Prof. Nicolson (Institute for Molecular Medicine) zijn chronische systemische infecties de voornaamste oorzaak van het vaak zeer complexe klachtenpatroon van ME.

¹³ **Mycoplasma's** zijn zeer kleine micro-organismen zonder celwand. Hierdoor kunnen ze gemakkelijk binnendringen in andere cellen. Door een mycoplasma infectie verandert de werking van het immuunsysteem. Een infectie verhoogt met name de verschillende cytokines, waarvan gedacht wordt dat ze het ME griepgevoel veroorzaken.

¹⁴ **Chlamydia Pneumoniae** is het meest voorkomend en kan sinusontstekingen, maar ook infecties t.h.v. de luchtwegen veroorzaken bij patiënten van wie het immuunsysteem onvoldoende functioneert. Chlamydia besmettingen komen bij ME-patiënten vaak voor.

¹⁵ Zo toonde Lloyd in zijn Dubbostudie aan dat 1 op 9 van de mensen die de ziekte van Pfeiffer doormaakt, ME krijgt.

¹⁶ **Enterovirussen** (zoals Polio) dringen via het maag-darm-kanaal binnen en veroorzaken vooral problemen in het centraal zenuwstelsel.



- Een ander gevolg van de aanwezigheid van een abnormaal RNase-L enzym is de **verstoring van het ionentransport (d.i. channelopathie)**¹⁷. Dit fenomeen zou verantwoordelijk kunnen zijn voor een aantal typische ME-symptomen: een sterk schommelende suikerspiegel, gewijzigde pijnsensaties, een grotere gevoeligheid voor toxische stoffen ten gevolge van de abnormale afvoer van chemische stoffen (vnl. van kwik en nikkel). Daarnaast zijn ook koude handen en voeten, hoofdpijn, een lage bloeddruk, zwakke ademhaling, spierzwakte, abnormale reacties op inspanning en slaapproblemen gerelateerd aan een verstoorde channelopathie.
- Er zou ook een **verminderde weerstand tegen kanker** kunnen ontstaan.

Opmerking

Bij een klein aantal ME-patiënten is geen sprake van een overactief antiviraal mechanisme, maar juist het omgekeerde: het antiviraal mechanisme werkt helemaal niet, omdat er te weinig actieve RNase-L wordt gevormd, zoals ook bij AIDS-patiënten het geval is. Hierdoor zijn zowel ME- als AIDS-patiënten zeer vatbaar voor virale infecties.

Verstoorde PKR-werking

Een tweede belangrijk antiviraal verdedigingsmechanisme is PKR, een eiwit dat wordt geactiveerd bij een virale infectie. Het zal ervoor zorgen dat een aantal stoffen wordt vrijgegeven, die de spontane celdood zullen aanwakkeren van de met een virus geïnfecteerde cel. Bovendien brengt het ontstekingsprocessen in het lichaam op gang, die de infectie tegengaan en nadien zorgen voor de verwijdering ervan uit het lichaam.

Bij een deel van de ME-populatie - en dit in tegenstelling tot patiënten met MS - vertoont PKR aanhoudend een **verhoogde activiteit**. Dit leidt tot een vroegtijdige vernietiging van de cellen verantwoordelijk voor de afweer en tot een **slecht functionerend immuunsysteem**, met bijvoorbeeld een toename van allergieën en intoleranties.

Verstoorde stikstof (NO) concentraties

Stikstofoxide (NO) is een stof die wordt geproduceerd door de witte bloedcellen. Onder normale omstandigheden is NO belangrijk bij het regelen van bepaalde fysiologische reacties. Bij ME-patiënten is het **NO-gehalte vaak verhoogd**. Verhoogde concentraties van NO gedurende een lange tijd zijn toxisch voor de cellen en **verstoren de afweerreacties**. Een aantal typische symptomen vloeien hieruit voort : hoofdpijn, spierpijn en een lage bloeddruk.

Verstoorde elastase

Elastase is een stof die door het afweersysteem wordt geproduceerd om bacteriën te doden en oude cellen op te ruimen, waarbij het RNase-L in stukken knipt en zo het RNase-L systeem ontregelt. Elastase werkt ook in op het bindweefsel. Indien er teveel van aanwezig is in het lichaam – zoals dikwijls bij ME het geval is – wordt bindweefsel gesplitst. Elastase speelt tevens een rol bij ontstekingen (o.a. reumatoïde artritis) en beïnvloedt de werking van de nieren. De **abnormaal hoge activiteit** van dit enzym houdt zeker verband met het **onvermogen van patiënten om lichamelijke activiteiten uit te voeren**. De prestatie tijdens een inspanningsproef wordt immers deels bepaald door de activiteit van elastase.

¹⁷ De ionenfluxen zijn hiervan een voorbeeld: er kan geen normaal transport meer plaatsvinden van de ionen door de celwand.



Afwijkingen in aantal en activiteit van de NK-cellen¹⁸

De Natural Killer cellen (NK) zijn de meest agressieve cellen van het immuunsysteem. 5 à 16% van alle lymfocyten bestaat uit NK-cellen. Zij hebben geen immunologisch geheugen en zijn gespecialiseerd in het opsporen van met virussen geïnfecteerde cellen en van kankercellen. NK-cellen ruimen cellen op door zich vast te hechten aan een pathogene cel, waarna een dosis gifstoffen wordt vrijgegeven die de celwand van het slachtoffer beschadigt, waardoor de cel afsterft.

Eén van de meest voorkomende afwijkingen in het immuunsysteem van ME-patiënten is een **sterk verminderde ‘Natural Killer’ celactiviteit**, waardoor deze cellen minder in staat zijn hun functie uit te voeren (di een verlaagde cytotoxiciteit). **Bij sommige ME-patiënten is het aantal NK-cellen te laag en bij andere is de cytotoxische activiteit verlaagd. Beide aspecten kunnen ook tegelijk voorkomen en zijn met behulp van bloedonderzoek aantoonbaar.** Een te laag aantal NK-cellen of een te lage activiteit van deze cellen vergroot de kans op het ontstaan van kanker en het krijgen van (chronische) virale infecties.

T-cellen

Het immuunsysteem heeft meerdere soorten T-cellen tot zijn beschikking, met alle een verschillende functie. T-helper cellen (T4) activeren B-cellen, zodat antistoffen gevormd kunnen worden. T-suppressor cellen beteugelen de immuunrespons als dat nodig mocht zijn.

Cytotoxische T-cellen

Cytotoxische T-cellen herkennen zelfstandig, via merktekens die door antistoffen op de celwand zijn geplaatst, of een cel moet worden opgeruimd. De pathogene cel wordt vernietigd door het afgeven van gifstoffen, die de celwand beschadigen van de cel die opgeruimd moet worden. Bij sommige ME-patiënten is het aantal **cytotoxische T-cellen sterk verhoogd**. Het lijkt erop dat het aantal van deze cellen hoger wordt als de klachten toenemen en lager is in periodes waarin de klachten minder zijn.

TH1 en TH2 cellen

TH1 en TH2 cellen behoren tot de groep van T-Helper cellen. TH1 cellen produceren cytokines die macrofagen en NK-cellen stimuleren, waardoor lichaamscellen waarin virussen zich vermenigvuldigen opgespoord en vernietigd kunnen worden. Dit heet cellulaire immuniteit. TH2 cellen produceren cytokines die B-cellen activeren om antistoffen te maken en zijn gespecialiseerd in het vernietigen van extracellulaire pathogenen. Dit noemt men humorale immuniteit.

Bij ME-patiënten is de balans tussen TH1 en TH2 cellen soms verstoord. De TH2 cellen overheersen, waardoor de immuunreactie minder gericht is op de vernietiging van virussen die zich binnen cellen ophouden, zoals bijvoorbeeld het Herpesvirus (HVV-6) of het cytomegalovirus (CMV).

¹⁸ De NK-cellen zijn immuuncellen die zorgen voor de eerstelijns verdediging tegen abnormale cellen in het lichaam (beschadigde cellen, kankercellen, geïnfecteerde cellen).



Verhoogde actine-concentraties

Actine is een eiwit dat ervoor zorgt dat de fysieke structuur van de cel behouden blijft. Verder geeft het signalen aan de spiercellen, waardoor de spieren kunnen samentrekken of ontspannen. Men merkt dat in de immuuncellen van ME-patiënten, actine wordt afgebroken of gesplitst door andere enzymen (proteasen). **Meer actine in het bloed wijst op een verhoogde celdood.** Dit is vaak het geval bij ME-patiënten.

Carnitine deficiëntie

Uit onderzoek blijkt dat er een relatie bestaat tussen een carnitine deficiëntie en de incidentie van ME. Bij ME-patiënten stelt men **significant lagere bloedwaarden** vast voor de totale hoeveelheid carnitine, acyl-carnitine en vrije carnitine. Hoe lager deze waarden waren, hoe meer klachten de patiënten ondervonden. Bij ME-patiënten die een lage waarde hebben aan vrij (niet gebonden) carnitine, zijn de mitochondria waarschijnlijk minder goed in staat zijn om uit vetzuren ATP (bio-energie) te produceren. Een tekort aan vrije carnitine is vooral een probleem voor de spiercellen, omdat deze voornamelijk van vetzuren afhankelijk zijn voor de productie van ATP.

Al deze afwijkingen kunnen objectief worden vastgesteld door middel van bloedonderzoek. De patiënt heeft recht op een degelijke behandeling van zijn klachten en heeft alle belang bij een vroegtijdige diagnose, zodoende de schade in het lichaam zoveel mogelijk te beperken. Er is dus vanuit de overheid nood aan erkenning van deze feiten en de communicatie ervan naar artsen, specialisten, hulpverleners, verzekeringsartsen, RIZIV en mutualiteiten.

4. DIAGNOSE

De afwijkingen die zich bij ME-patiënten voordoen, kunnen objectief worden vastgesteld door allerlei tests, hoewel het tegendeel vaak wordt beweerd. De testresultaten kunnen bijdragen aan het stellen van een diagnose of het bevestigen ervan. Er bestaan meer dan 4000 medische studies die een grote variatie aan (soms zelfs zeer ernstige) afwijkingen aantonen bij ME-patiënten. Doorsnee bloed- en urinetesten brengen echter doorgaans weinig afwijkingen aan het licht. De diagnose van ME vraagt overduidelijk om meer gespecialiseerde onderzoeken.

Immunologische afwijkingen vaststellen

Volgende afwijkingen kunnen d.m.v. **bloedonderzoek** worden vastgesteld, om stoornissen van het immuunssysteem bij ME-patiënten aan het licht te brengen. De abnormaliteiten m.b.t. het immuunssysteem tonen patronen die men ziet bij een virale infectie. Specifieke bevindingen omvatten (maar zijn niet gelimiteerd tot):

- verhoogd aantal cytotoxische T-cellen
 - o Total T Cellen: CD3+
 - o Helper Cellen: CD4+
 - o Suppressor cellen: CD8+ gereduceerd
- abnormale CD4+/CD8+ ratio (Helper / Suppressor Ratio)
- Activatie T Cellen: CD3+CD26+ & CD3+HLA-DR+
- Subtypes van T Suppressor Cellen : CD8+CD38+
- CD8+HLA-DR+ & CD8+CD11b+
- laag aantal Natural Killer Cellen: CD3-CD16+CD56+
- verhoogde immuuncomplexen
- atypische lymfocyten-aantallen
- verhoogde CD38 marker
- verhoging van cytokines en immunoglobuline tekorten
- RNase L verhoogde activiteit en dysfunctie van het 2-5A RNase-L antiviraal mechanisme in lymfocyten. De ontregeling van het Rnase-L mechanisme onderbouwt zeer sterk de hypothese dat virale infectie een rol speelt bij de pathogenese van ME. Tussen 80 à 94.7% van de patiënten heeft een overgeactiveerd 2-5A antiviraal mechanisme.
- Epstein Barr Virus: (EBV) Viral Capsid (VCA) IgG & IgM,
- Early Antigen (EBEA) Diffuse & Restricted & Nuclear Antigen (EBNA)
- Cytomegalovirus (CMV) IgG & IgM
- Human Herpes Virus 6 (HHV6) IgG
- Erythrocyten Sedimentatie (ESR) : ongewoon lage sedimentatie (bezinking) van de rode bloedcellen (<5mm/u)
- Insuline niveau en Glucose Tolerantie Tests

Bacteriële infecties (o.a. Mycoplasma) kunnen d.m.v. **Polymerase Chain Reaction (PCR) en Nucleoproteïn Gene Tracking (NGT)** worden vastgesteld. PCR is een techniek die voor systemische infecties veel betere resultaten oplevert dan de conventionele serum anti-lichaam test. “Beter” betekent hier dat PCR een duidelijk inzicht geeft om hoeveel bacteriën het gaat en wat de belasting is voor het lichaam (kwantitatief), alsook om welke soort bacteriën het precies gaat (kwalitatief).



Neurologische afwijkingen vaststellen

ME brengt veranderingen teweeg in het centraal zenuwstelsel. Deze veranderingen zijn meetbaar. Er bestaan verschillende tests die de fysiologische en neuro-psychologische zenuwstelselveranderingen kunnen vaststellen: SPECT, xenon SPECT, PET en neuro-psychologische tests. Deze tests zijn essentieel voor de diagnose van ME.

SPECT en xenon SPECT scans: SPECT scans stellen een verminderde doorbloeding vast in welbepaalde delen van de hersenen. 80% van ME-patiënten vertoont een abnormale SPECT-scan. Een xenon-computed tomography geeft bij ME-patiënten een verminderde doorstroming in de cortex weer bij zowel de linker als rechter midden cerebrale arterie.

MRI scans: Onderzoek heeft aangetoond dat 50% - 80% van de ME-patiënten een abnormale MRI scan heeft. Hieruit blijkt duidelijk dat er afwijkingen zijn in de hersenen, die een verklaring bieden voor het verminderd cognitief functioneren bij patiënten (denken, onthouden,...). Bij 78% van de ME-patiënten worden subcorticale gebieden met een hoge signaalintensiteit vastgesteld (identiek aan welke men ziet bij MS).

PET scans hebben een verminderd glucosemetabolisme vastgesteld in de rechter medio-frontale cortex en een gegeneraliseerde hypoperfusie van de hersenen met een specifiek patroon van verminderd neuraal metabolisme in de hersenstam.

Neuropsychologische tests kunnen helpen om cognitieve dysfuncties te identificeren en/of om een ME-diagnose te bevestigen.

EEG en QEEG: 95% van ME-patiënten heeft een abnormale EEG. QEEG's zijn echter nog accurater en ze tonen niet alleen een gebrek aan normale hersenactiviteit aan, maar ook een verschuiving van de normale - maar beschadigde - activiteitencentra in de hersenen naar andere gebieden.

Neurologisch onderzoek en Romberg test: de meeste ME-patiënten hebben een abnormaal neurologisch onderzoek. De Romberg-test is een goede test om de hersenstam-functie te onderzoeken. Volgens Dr. Cheney zou meer dan 90% van de ME-patiënten abnormale scores behalen op de Rombergtest (tov 0% van de controlepatiënten!).

24 Hour Holter Monitor: abnormale 24 hour Holter monitor (hart monitor) tests

Tilt Table test: orthostatische intolerantie - Neurally mediated hypotension (NMH); Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) of Delayed postural hypotension.

Een multidisciplinaire benadering is, gezien de complexe problematiek, een vereiste om de ME-klachten aan te pakken. Het volstaat niet om slechts één aspect van het ziektebeeld te behandelen. Bovenstaande tests kunnen uitsluitsel geven over de immunologische, neurologische en endocrinologische afwijkingen die men bij ME-patiënten vaststelt. Bovendien kunnen deze resultaten dienen als objectieve parameter bij het vaststellen van arbeidsongeschiktheid en / of invaliditeit.



Inspanningsintolerantie vaststellen

De inspanningsintolerantie kan eenvoudig en objectief in kaart worden gebracht d.m.v. een dubbele inspanningsproef of test-hertest ergospirometrie (d.w.z. twee “fietsproeven” binnen 24 uur). ME-patiënten zijn meestal niet in staat de helft van de verwachte maximale inspanning en zuurstofopname te halen t.o.v. gezonde mensen. De hartslag in rust is vaak verhoogd en men is vaak niet in staat de maximale leeftijdsgebonden hartslag te halen.

Bij een tweede inspanningstest (fietstest, 24 uur na de eerste test) is gemiddeld 85% van de gezonde personen, terwijl geen enkele ME-patiënt, hersteld van de eerste inspanningstest. Na 48 uur zijn alle gezonde mensen hersteld. Bij ME-patiënten is dit zelden het geval. Gemiddeld gesproken zijn de resultaten van gezonde personen bij de tweede inspanningstest even goed als 24 uur daarvoor. In de ME-groep echter zijn de prestatieparameters (namelijk maximale inspanning, maximale zuurstofopname en anaerobe drempel¹⁹) bij de tweede inspanningstest 25%²⁰ lager. Het vertraagde herstel verschilt significant van gedeconditioneerde mensen (“gezonde” mensen met een slechte conditie, die bvb zeer weinig bewegen).

De dubbele inspanningstest levert dus een OBJEKTIEF BEWIJS voor het duidelijk verstoord herstelvermogen van ME-patiënten. Oefentherapie zoals systematisch toegepast in de referentiecentra is dus **SCHADELIJK** voor ME/CVS-patiënten. Het lichaam herstelt hiervoor veel te traag.

Lichamelijke inspanning heeft ook een negatief effect op de GEESTELIJKE prestaties²¹. De reactietijden (altheid) van ME-patiënten onmiddellijk na een fysieke inspanning, zijn duidelijk trager dan die bij “mensen met een slechte conditie”. Het effect van de inspanning op de reactietijden is na 24 uur nog steeds aanwezig!

Een dubbele inspanningstest (test-hertest ergospirometrie)²² zou, als objectieve meting van de inspanningsintolerantie, deel uit moeten maken van een diagnoseprotocol voor ME-patiënten. De dubbele inspanningstest zou tevens deel uit moeten maken van de beoordelingscriteria m.b.t. de fysieke en mentale prestaties van ME-patiënten voor het bepalen van de arbeidsongeschiktheid / invaliditeit en juridische procedures. Een dergelijk protocol zou goedgekeurd moeten worden door de bevoegde instanties (Hoge gezondheidsraad, medici, RIZIV, mutualiteiten, verzekeringsmaatschappijen en patiëntenorganisaties).

¹⁹ D.i. het inspanningsniveau waarbij het lichaam overgaat op zuurstofloze energieproductie

²⁰ Ter vergelijking: bij mensen met COPD (chronische longziekten, zoals longemfyseem en bronchitis) en hartfalen ligt die prestatie na 24 uur gemiddeld 8% lager.

²¹ De effecten van inspanning op de doorbloeding van de hersenen zijn 15 jaar geleden reeds geïllustreerd door dr. Jay Goldstein (bron: The Clinical and Scientific Basis of M.E./CFS, Byron Hyde et al, 1993, Nightingale Foundation).

²² d.w.z. het bepalen van de VO₂max d.m.v. een dubbele inspanningsproef zoals in de VS, waar men volledig arbeidsongeschikt wordt verklaard van zodra de VO₂max bij een fietsproef lager ligt dan 23. Op een loopband bedraagt dit 24,5.

5. BEHANDELING

Aangezien er nog geen eenduidige oorzaak is voor ME, bestaat er momenteel ook nog geen curatieve behandeling. Patiënten kunnen in afwachting daarvan echter wel symptomatisch behandeld worden voor de talrijke afwijkingen die verantwoordelijk zijn voor hun klachten. De eerste stap in het behandelingsproces bestaat echter uit het bestrijden van de verschillende infecties (vooral intracellulaire infecties die het afweersysteem ontregelen). Gezien het ondermijnd effect van chronische infecties op de immuniteit, benadrukken we het belang hiervan. Daarnaast dient men te zorgen voor het normaliseren van het afweersysteem. Het is hierbij van cruciaal belang dat het volledige ziektebeeld voor het opstellen van een behandelingsplan in acht wordt genomen.

Behandeling infecties

Antivirale middelen

Virale infecties zijn een frequent voorkomend probleem bij ME-patiënten. Deze kunnen met antivirale middelen worden bestreden. Deze zijn vaak erg duur en niet terugbetaald.

Ampligen is een middel dat ingeschakeld kan worden bij ME-patiënten met een overactief antiviraal Rnase-L mechanisme. Ampligen heeft naast antivirale eigenschappen ook een regulerende werking : het versterkt het immuunsysteem door het aantal CD4 T-cellen te verhogen en zo de cytotoxische activiteit van NK-cellen te verbeteren. Ampligen is eigenlijk ontwikkeld voor de behandeling van AIDS, maar de FDA heeft het licht op groen gezet voor de behandeling van ME-patiënten met Ampligen. Er zijn, tot nu toe, geen schadelijke bijwerkingen van Ampligen ontdekt.

Immunovir, een geneesmiddel met een antivirale werking, heeft bewezen de activiteit van NK-cellen te verbeteren. Het is bij ME-patiënten reeds met succes toegepast.

Valcyte (Valgancyclovir) kan toegepast worden bij patiënten met CMV-infecties en/ of EBV of HHV-6.

Valtrex (Valacyclovir) is bestemd voor het bestrijden van EBV-infecties.

Kutapressin

Antibiotica

De bacteriële infecties die men vaak aantreft bij ME-patiënten, zoals Mycoplasma en Chlamydia, kunnen met antibiotica worden behandeld. Omdat de meeste antibiotica de bacteriën niet doden, maar uitsluitend de tegenstander tegenhouden (voeding wegnemen etc.), zal het afweersysteem de tegenstander definitief moeten uitschakelen. Het probleem hierbij is dat het afweersysteem vaak in de verkeerde stand (TH2) overactief is, terwijl de ‘goede’ stand (TH1), die instaat voor het opruimen van geïnfecteerde cellen en tumoren, verzwakt is. Dit is een van de redenen waarom een korte antibioticakuur niet volstaat.

Naast het nemen van maatregelen om de schadelijke effecten van langdurig antibioticagebruik te beperken (namelijk probiotica²³, soorten antibiotica wisselen, regelmatig stoppen) moet ook het afweersysteem "opgekrikt" en afgeremd worden. Daartoe zijn diverse medicijnen en supplementen beschikbaar.

²³ Darmflora herstellende producten



Het afweersysteem normaliseren

Immuunmodulerende middelen

- Immunoglobulinen
- Isoprinosine
- Ampligen en Kutrapressin zijn niet alleen antivirale middelen, maar ook immuunmodulatoren: ze zetten het afweersysteem terug in de goede stand (TH1).
- Nexavir

Voedingssupplementen

Als de infecties bestreden zijn en het afweersysteem weer redelijk functioneert, kan de gevolgschade opgeruimd worden: de vrije radicalen en de schade die daaruit voortvloeit. Daarbij moet U onder meer denken aan beschadigde mitochondria²⁴ (energiefabriekjes) en de afbraak van essentiële eiwitten en vetten. Belangrijk in dit kader zijn antioxidanten, zoals glutathione, superoxide dismutase, vitamine B12 (IV), vitamine C enz.

Glutathione is niet alleen een prima antioxidant, maar ondersteunt tevens het afweersysteem. Het speelt een rol bij de balans tussen TH1 en TH2. Een tekort aan glutathione verstoort de balans ten gunste van TH2 cellen, waardoor te weinig TH1 wordt aangemaakt. Een supplement strategie die is gericht op het verhogen van het glutathione niveau kan gunstig werken bij het overwinnen van chronische infecties bij ME-patiënten. Ook **Omega-3** bijvoorbeeld helpt het afweersysteem af te remmen.

Symptombestrijding

Hieronder volgt een (niet volledige) lijst van voedingssupplementen die de gevolgen van oxidatieve stress positief kunnen beïnvloeden:

- tocopherolen/tocotrienolen
- ascorbaat (vitamine C-variant)
- Co-enzyme Q10
- selenium
- carotenoiden
- flavonoiden
- TMG, choline, SAmE
- carnitine/acetylcarnitine
- fosfolipiden
- hydroxocobalamine (B12)
- pyridoxalfosfaat (aktieve vorm van vitamine V6, co-enzym)
- riboflavine (vitamine B2)
- riboflavine-5-fosfaat (gele kleurstof, E106: co-enzym)
- andere B-vitaminen
- glutathione (in gereduceerde vorm) en grondstoffen (zoals NAC: cysteïne)

²⁴ Als de mitochondria van een cel beschadigd zijn, zal die cel onvoldoende energie produceren en kan deze niet goed functioneren. Als dit probleem bvb cellen van de hartspeer betreft, zal het hart niet goed werken. Het hart zal in dat geval minder goed "pompen": de hoeveelheid doorgepompt bloed (Q) is onvoldoende. Er zijn mogelijkheden om het bloedvolume en de zuurstofopname iets te verhogen (symptombestrijding). Omdat het lichaam voortdurend cellen vernieuwt, zal dit probleem zich waarschijnlijk vanzelf oplossen.



- alfa-lipon zuur
- magnesium (Mg²⁺)
- zink (Zn²⁺), mangaan (Mn²⁺), koper (Cu²⁺)
- riluzole (merknaam Riolutek, geneesmiddel voor ALS)
- taurine
- NMDA-remmers, zoals
 - o gabapentine (merknaam: Neurontin) en
 - o memantine (ontwikkeld voor Alzheimer)

- lange keten omega 3-vetzuren
- geneesmiddelen en supplementen die de NF-kB activiteit afremmen
- kurkuma (kruid/gele kleurstof voor Indiase recepten)
- supplementen op basis van algen
- hyperbare zuurstof-behandeling (duikerskompartment)
- minocycline en tetracyclines (antibiotika)
- creatine
- Panax ginseng²⁵ (stimuleert ook de werking van het immuunsysteem, m.n. de NK-cellen)
- guaifenesin (?)
- carnosine
- TRH: thyrothropine vrijmakend hormoon
- D-ribose
- Folinezuur (natuurlijke variant van foliumzuur)

In geval van gastroparese dient parenterale voeding te worden toegediend. In geval van hypogammaglobulinemie is het toedienen van gammaglobuline aangewezen. Patiënten hebben vaak baat bij een glutenarm, lactosevrij en fructosearm dieet. Om de slaapkwaliteit te verbeteren kan men gebruik maken van anti-epileptica en slaapmedicatie. Doorbloedingsproblemen kunnen indien nodig met heparine worden aangepakt. De pijn kan worden bestreden met lyrica.

We benadrukken nogmaals het belang van het bestrijden van de immuniteit ondermijnende, chronische infecties bij ME-patiënten. **Een vroegtijdige diagnose en behandeling kunnen de schade in het lichaam aanzienlijk beperken en de patiënt veel onnodig leed besparen.** Er is nood aan concrete maatregelen m.b.t. terugbetaling van de vaak zeer dure medicatie. Verder is er nood aan de opleiding van artsen met betrekking tot de behandeling van deze patiënten.

²⁵ Ginseng kan niet samen met warfarin, digoxin, oestrogenen of corticosteroiden gebruikt worden.



6. GEVOLGEN DAGELIJKS LEVEN

ME heeft ingrijpende gevolgen voor het dagelijks leven van de patiënt. De meeste ME-patiënten zijn al jaren op zoek naar de oorzaak van hun klachten, vooraleer de diagnose gesteld wordt. Als uiteindelijk ME wordt gediagnosticeerd, is er bij huisartsen en specialisten vaak geen enkele vorm van behandeling en/of begrip beschikbaar. Sommige patiënten krijgen jarenlang te horen dat de bron van de klachten “tussen hun oren zit”, dat hun klachten van psychische aard zijn, dat ze zich maar moeten aanpassen om ermee te leren leven. Verder worden ze tevens gedwongen tot oefentherapie, waarvan tenslotte is gebleken dat dit nefast is voor ME-patiënten, als dwangmiddel om nog uitkeringsgerechtigd te blijven. Dit maakt dat deze patiënten uitsluitend op zichzelf zijn aangewezen en niet kunnen rekenen op de nodige medische, emotionele, financiële, sociale of juridische ondersteuning.

Op basis van klinische observaties stelt men vast dat het **aantal zelfdodingen bij ME-patiënten ten gevolge van dit gebrek aan ondersteuning, hoger** ligt dan bij andere chronische aandoeningen. Dr. Lambrecht verklaart de laatste jaren 70 zelfdodingen te hebben vastgesteld op zijn totale patiëntenpopulatie van 1500 dossiers.

Sociale gevolgen

Patiënten komen vaak in een **sociaal isolement** terecht, doordat ze veel moeten rusten, weinig aan activiteiten met anderen kunnen deelnemen en vaak wat betreft hun klachten niet serieus genomen worden. Familie en vrienden kunnen zich niet voorstellen dat je maar een paar uur per dag (of zelfs minder) actief kan zijn. Voor veel ME-patiënten is elke dag een kwestie van overleven, dag in dag uit. Bovendien gebeurt het vaak dat relaties stuk lopen door de impact van deze aandoening op het dagelijks leven van de partner.

Financiële gevolgen

Inkomensverlies

Veel patiënten verliezen hun baan ten gevolge van frequente of langdurige afwezigheid, met inkomensverlies als bijkomend gevolg van hun aandoening. Het spreekt voor zich dat dit ernstige implicaties heeft voor de kwaliteit van de levensomstandigheden, de extra kosten voor (vaak niet terugbetaalde) medicatie, ziekenhuisverblijven, dure bloedonderzoeken, enz. buiten beschouwing gelaten. Voor hun inkomen worden ze dan afhankelijk van de mutualiteit of het RIZIV. Het komt echter frequent voor dat ze door de adviserend geneesheer of het RIZIV geschorst worden. Hierdoor komen ze terecht in een onhoudbare financiële situatie en in een spiraal van juridische procedures, die de rechten van de patiënt maar al te vaak met de voeten treden. Veel patiënten worden jaren aan het lijntje gehouden in gerechtelijke procedures, wanneer ze in beroep gaan tegen het verdict van de schorsing.

Na schorsing : Ziek en werkzoekende tegelijk – een onmogelijke situatie

Na schorsing door de adviserend geneesheer of door de GRI²⁶ (RIZIV), krijgt de patiënt geen invaliditeitsuitkering meer en wordt voor een inkomen afhankelijk van een uitkering van de RVA. Men wordt dus als het ware “overgeheveld” naar de werklozen. Voor ambtenaren en leerkrachten geldt dit niet: zij worden op “pensioen” gesteld na langdurige ziekte.

Men dient zich na de schorsing dus aan te melden bij de VDAB als werkzoekende. Dit betekent dat men tevens wordt opgeroepen voor jobs die men uiteraard niet kan uitoefenen wegens de gevolgen van ME. Deze impasse wordt meermaals ‘opgelost’ door de patiënt als 33% arbeidsongeschikt te laten verklaren door de controlearts van de VDAB. Hierdoor verliest de patiënt voorgoed het recht op 1/3^{de} van zijn inkomen.

Bij mensen die officieel nog in dienst zijn van een werkgever (privé-sector), betekent schorsing dat ze een “inkomensgarantie-uitkering”²⁷ ontvangen als vervangingsinkomen, in afwachting van de uitspraak van de Arbeidsrechtbank. Mensen die reeds ontslagen zijn door hun werkgever (de overgrote meerderheid), ontvangen wél een echte “werkloosheidsvergoeding”. **Een dergelijke vergoeding daalt na 1 jaar naar zo’n 500 euro en achteraf nog eens naar zo’n 250 euro.**

Juridische gevolgen

Verzekeringsprocedures

De vaststelling van de lichamelijke en psychische gevolgen van een ziekte gebeurt door een geneesheer. De gebruikelijke procedure is dat de patiënt de verzekeraar medische attesten bezorgt, waaruit blijkt welke gevolgen de ziekte dreigt na te laten. De verzekeraar zal de patiënt laten oproepen door zijn raadsdokter, die zijn onderzoeken zal herhalen tot er sprake is van consolidatie. De patiënt moet zelf aantonen dat hij ziek is. Aangezien de bewijslast op zijn schouders rust, laat hij zich best bijstaan door een eigen raadsgeneesheer.

De verzekeringsarts beheert en behandelt het medisch dossier voor de verzekeraar. **In 99 van de 100 gevallen geeft de verzekeringsarts een voor de verzekeraar gunstig medisch advies en gaat hierbij meestal in tegen de onderzoeken en bewijsmateriaal van de behandelende geneesheren.** Als het even kan nemen ze hun beslissing zonder de aanwezigheid van de patiënt en zonder dat de patiënt hiertegen ook maar iets kan inbrengen. **De elementaire regels en bestaande wetgevingen (bv. wet op patiëntenrechten, wet op de privacy) en van de Geneeskunst (deontologische code) worden systematisch aan hun laars gelapt.**

Het onderzoek door de raadsdokter van de verzekeraar is een vorm van éénzijdig deskundigenonderzoek. De vaststelling van de schade moet echter in principe op tegenspraak gebeuren. Een veel gebruikte werkwijze die aan deze vereiste van de tegenspraak tegemoetkomt, is de zogenaamde ‘**minnelijke medische expertise**’.

²⁶ Geneeskundige Raad voor Invaliditeit

²⁷ Dit kan zijn onder de noemer 'wegens arbeidsprocedure', 'wegens medische overmacht' etc...

Een minnelijke medische expertise is een overeenkomst, waarbij elke partij (de verzekeraar en de patiënt) een arts aanstelt, aan wie ze opdragen om de medische gevolgen van de ziekte te beschrijven en te kwantificeren. Het is gebruikelijk, dat de geneesheren op voorhand een derde geneesheer aanduiden, die als taak heeft een beslissing te nemen wanneer zij onderling niet tot een akkoord komen. **Het probleem hieraan is dat de wetgever hier geen duurtijd op gekleefd heeft, zodat een minnelijk medische expertise die 10 jaar duurt geen unicum is²⁸, of nooit een oplossing biedt als men niet over de middelen beschikt om zich tot de rechtbank te wenden, aangezien een verzekeringsarts niet kan verplicht worden tot het stellen van een diagnose.**

Gerechtesexpertise

De vaststelling van letselschade kan ook gebeuren door een gerechtelijke expertise. De deskundige zal dan worden aangesteld door de rechtbank. De meeste rechtbanken werken met experts die vast aangesteld zijn aan hun balie. Van zodra men als gerechtesexpert is aangesteld, wordt men bekwaam geacht als expert op te treden voor alle takken van de geneeskunde, ongeacht het al dan niet volgen van bijscholingen. Meestal gaat het om artsen die een bijkomende opleiding hebben gevolgd in evaluatie van menselijke schade.

Het grote probleem is echter dat er quasi geen expertiseartsen zijn die een opleiding kregen m.b.t. ME (of ook fibromyalgie). Hoeveel verzekeringsartsen kunnen zeggen dat ze buiten hun persoonlijke specialisatie, gelijktijdig op de hoogte zijn van immunologie, inspanningsfysiologie, psychologie, pathofysiologie (studie die zich bezighoudt met de biologische mechanismen die ziekte veroorzaken en in stand houden), ontregeld afweersysteem en cellulaire immuundysregulatie, ‘proteomics’ (het bestuderen van de eiwitten) en ‘genomics’ (genenactiviteit)?

De expertise-artsen die verbonden zijn aan de balie, zijn dus niet opgeleid om ME deskundig te beoordelen. Ze hebben veelal geen ervaring met deze complexe materie. **Bovendien hebben deze experts meestal heel wat vooroordelen tav deze aandoening en zijn ze vaak niet onafhankelijk.** Deontologisch zouden deze artsen dus opdrachten moeten weigeren, aangezien ze niet over de nodige bevoegdheden beschikken om een kundig oordeel te vellen. De verslagen die ze opmaken bevatten opvallend vaak dezelfde opmerkingen: "Er zijn geen lichamelijke afwijkingen gevonden, dus moet het psychisch zijn....". Hier zit geen enkele logica in.

Erger nog is dat men de rapporten van wel gespecialiseerde artsen naast zich neerlegt. Over het algemeen kan men, aan de hand van medisch-wetenschappelijk onderzoek, internationale onderzoeken en literatuur, de conclusie trekken dat er wel degelijk lichamelijke afwijkingen zijn bij mensen met ME, mits men gedegen, consistent, onafhankelijk en objectief onderzoek doet, dwz onderzoek vrij van beïnvloeding door farmaceutische bedrijven en/ of verzekeraars. Dit is namelijk één van de grootste problemen. **ME-patiënten zijn hierdoor overgeleverd aan de willekeur van het systeem, dat overigens regionale verschillen kent.**

²⁸ <http://tinyurl.com/3y89js>



Er dient te worden beklemtoond dat iedere arts die belast is met een deskundigenonderzoek (dus ook verzekeringsartsen, RIZIV-artsen, medische adviseurs), onpartijdig en onafhankelijk moet zijn bij de vervulling van zijn/haar opdracht. Dit betekent in de eerste plaats dat de deskundige volledig onafhankelijk moet zijn van de partijen in het geding en geen enkele band mag hebben met het geschil waarin het deskundigenonderzoek bevolen is. Uit het voorgaande vloeit voort dat, wanneer de deskundige geen persoonlijke of rechtstreekse band met een partij in het geding of met het geding zelf heeft, geval per geval dient te worden onderzocht of hij over voldoende onafhankelijkheid beschikt om de opdracht te vervullen. **En toch heeft zelfs de orde der geneesheren hierover reeds haar twijfels geuit²⁹.**

Opvallend is dat deze verzekeringsartsen steeds verwijzen naar studies van medici en paramedici, waarvan bekend is dat ze commerciële banden en belangen hebben met de verzekeringsbranche. Er is sprake van belangenverstrengeling : Collusie³⁰. Het merendeel van de medische adviesbureaus onderhoudt nauwe persoonlijke en zakelijke banden met de verzekeringsbranche. Het merendeel van de medische adviseurs van verzekeringsmaatschappijen verwijst naar dezelfde medische adviesbureaus of therapeutische centra die zo dus een soort van dochterbedrijven worden van verzekeraars.

Dankzij de vernuftige manipulatie van onderzoeken en medische stukken van het reguliere circuit, worden ‘verzekeraars vriendelijke rapporten’ geschreven, die de aanwezigheid van letsel(s) ontkennen of bagatelliseren, (bv de bekende dooddoener: iedereen heeft virussen, alleen verzwijgt men het effect van virussen op een gezond lichaam of op een lichaam waarvan de immuniteit verstoord is.). Het zal dan ook geen toeval zijn dat de adviezen van deze door verzekeraars - laat het ons ‘gefinancierde bureaus’ noemen - veelal ten nadele van het patiënt uitvallen.

Er bestaat een grote nood aan een degelijke opleiding en voorlichting van expertise-artsen inzake ME. Een gestandaardiseerd arbeidsongeschiktheidsprotocol voor ME-patiënten dringt zich op, tegelijk met de verzekerde onafhankelijkheid van expertise- en verzekeringsartsen.

²⁹ Zie : <http://tinyurl.com/3594kr> - <http://tinyurl.com/37lzc7>

³⁰ Collusie is een heimelijke verstandhouding, een vorm van corrupte samenspanning, ontstaan uit gemeenschappelijke belangen om het gedeelde eigenbelang te doen prevaleren boven al het andere.) Bij collusie misbruiken politici, hoge ambtenaren e.a. normaal onkreukbare personen hun bevoegdheden.



Referenties

Bates DW et al. (1995). **Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome.** *Arch Intern Med.* 1995;155:97-103.

Buchwald D et al. (1992). **A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active human herpesvirus type-6 infection.** *Ann Intern Med.* 1992;116:106-13.

Caligiuri M et al. (1987). **Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome.** *J Immunol.* 1987;139:3306-13.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Pradip J, Powles ACP, Sherkey JA, Van deSande MI (2003). **Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. A Consensus Document.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Vol. 11 (1):7-115, 2003.*

De Meirleir K, McGregor N & Van Hoof E. (2007). **Pediatric Chronic Fatigue Syndrome.** The Haworth Press.

Eby N et al. (1988). **Natural killer cell activity in the chronic fatigue immune dysfunction syndrome.** In: Ades EW, Lopes C, eds. *Natural Killer Cells and Host Defense.* 1988;141-45.

ENGLEBIENNE P., FREMONT M., DE MEIRLEIR KENNY, VERHAS M. (2003). **How can the IFN/2-5 A pathway promote and block apoptosis in human cells : the chronic fatigue syndrome CASE.** *FEBS Journal, 270 (Suppl. 1), 96-97.*

VERHEYLEWEGHEN F., DE MEIRLEIR KENNY, NIJS JO (2003). **Correlatie-analyse tussen de chlamydia pneumoniae-titer en de inspanningscapaciteit bij chronisch vermoeidheidssyndroom patiënten.** *Vlaams Tijdschrift voor Sportgeneeskunde en Wetenschappen, 93, 53-56.*

DE BOLLE K., DE MEIRLEIR KENNY, NIJS JO (2003). **Retrospectieve analyse van de inspanningscapaciteit bij het chronisch vermoeidheidssyndroom : de rol van mycoplasma infecties.** *Vlaams Tijdschrift voor Sportgeneeskunde en Wetenschappen, 93, 43-45.*

Gupta S, Vayuvegula B. (1991). **A comprehensive immunological analysis in chronic fatigue syndrome.** *Scand J Immunol.* 1991; 33:319-27.

Hyde, B.M., Goldstein, J.A., & Levine, P. (1992). **The clinical and scientific basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.** Nightingale Research Foundation. Ottawa, Ontario, Canada.



J R Kerr, P Christian, A Hodgetts, P R Langford, L D Devanur, R Petty, B Burke, L I Sinclair, S C M Richards, J Montgomery, C R McDermott, T J Harrison, P Kellam, D J Nutt, S T Holgate and the Collaborative Clinical Study Group (2007). **Current research priorities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: disease mechanisms, a diagnostic test and specific treatments.** *J. Clin. Pathol.* 2007;60;113-116.

Jason, L.A., Taylor, R.R., Plioplys, S., Stepanek, Z., & Shlaes, J. (2002). **Evaluating attributions for an illness based upon the name: Chronic fatigue syndrome.**

Jason, L.A., Taylor, R.R., Stepanek, Z., & Plioplys, S. (2001). **Attitudes regarding chronic fatigue syndrome: The importance of a name.** *Journal of Health Psychology*, 6, 61-71.

Jason L.A. et al (2006) - Health Care for Women International

Keiji Fukuda, Stephen E. Straus, Ian Hickie, Michael C. Sharpe, James G. Dobbins, Anthony Komaroff, International Chronic Fatigue Syndrome Study Group (1994). **The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study.** *Annals of Internal Medicine*, Vol. 121, December 15, 1994, pp. 953-959.

Klimas NG et al. (1990). **Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome.** *J Clin Microbiol.* 1990;28:1403-10.

Klimas NG, Fletcher MA. (1999). **Alteration of type 1/type 2 cytokine pattern following adoptive immunotherapy of patients with chronic fatigue syndrome (CFS) using autologous ex vivo expanded lymph node cells.** Abstract, 2nd International Conference on CFS, Brussels, Belgium, 1999.

Komaroff AL (2000). **The biology of chronic fatigue syndrome.** *Am J Med.* 2000;108:169-71.

Landay AL et al. (1991). **Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation.** *Lancet.*1991;338: 707-12.

Lloyd et al. (1989). **Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome.** *Med J Austral.* 1989;151:122-4.

NIJS JO, DE MEIRLEIR KENNY, MEEUS Mira (2006). **Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: recent developments and therapeutic implications.** *Manual Therapy*,2006, vol.11, pp. 187-191.

DE BECKER PASCALE, DE MEIRLEIR KENNY, CLUYDTS R., MC GREGOR N., VAN HOOF Elke (2006). **De neurocognitieve expertise binnen het Chronische Vermoeidheids syndroom.** *Tijdschr voor Geneeskunde*,62, vol.5, pp. 355-362.

JASON L, BELL D, ROWE K, VAN HOOF Elke, JORDAN K, LAPP C, GURWITT A, TERULUSA M, TORRES-HARDING S, DE MEIRLEIR KENNY (2006). **A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, vol.2, pp. 4-48.



NICOLSON G., NASRALLA M., DE MEIRLEIR KENNY, GAN R., HAIER J. (2003). **Evidence of bacterial (Mycoplasma, Chlamydia) and Viral (HHV-6) co-infections in Chronic Fatigue Syndrome patients.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Vol 11 (2), 7-20.*

NIJS JO, DE MEIRLEIR KENNY, COOMANS DANNY, DE BECKER PASCALE, NICOLSON GARTH (2003). **Deregulation of the 2,5 A Synthetase RNaseL Antiviral Pathway by Mycoplasma Spp. In Subsets of Chronic Fatigue Syndrome.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Vol 11 (2), 37-50.*

NIJS JO, COOMANS DANNY, NICOLSON G., DE BECKER PASCALE, DE MEIRLEIR KENNY (2003). **Immunophenotyping predictive of mycoplasma infection in patients with Chronic Fatigue Syndrome.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Vol 11 (2), 51-70.*

RA Underhill, RL o'Gorman (2006). **Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome and Chronic Fatigue Within Families of CFS Patients.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome, Volume 13, Number 1, 2006, 3-13(11).*

Ramsay, M.A. (1981). **Myalgic Encephalomyelitis: A baffling syndrome with a tragic aftermath.** The ME Association.

Richman, J.A. & Jason, L.A. (2001). **Gender biases underlying the social construction of illness states: The case of chronic fatigue syndrome.** *Current Sociology 49, 15-29.*

RJ Suhadolnik, K O'Brien, DL Peterson, S Welsch, NL Reichenbach, J Gabriel, G Roen, JP Gaughan, M Metzger, NR McGregor, J McCahan (2004). **Clinical and Biochemical Characteristics Differentiating Chronic Fatigue Syndrome from Major Depression and Healthy Control Populations: Relation to Dysfunction in the RNase L Pathway.** *J of Chronic Fatigue Syndrome, Vol. 12, Number 1, 2004, pp. 5-35.*

Suhadolnik RJ et al. (1994). **Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome.** *Clin Infect Dis. 1994;18(1):S96-104.*

Taylor, R.R., Friedberg, F., & Jason, L.A. (2001). **A clinician's guide to controversial illnesses: Chronic fatigue syndrome, Fibromyalgia, and Multiple Chemical Sensitivities.** Sarasota, Fl.: Professional Resource Press.

Van Hoof E & Maertens M. (2001). **Neen, ik ben niet lui.** Een gids voor jongeren met CVS/ME en hun opvoeders. VUB-Press.

Whiteside TL, Friberg D. (1998). **Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome.** *Am J Med. 1998;105(3A) :27S-34S.*

Evaluatierapport referentiecentra 2002-2004. <http://riziv.fgov.be/care/nl/revalidatie/studies/study-sfc-cvs/pdf/rapport.pdf>

