

daaraan toekennen bij het beoordelen van cliënten?

In het verleden heeft men getracht om moeheid te kwantificeren. Wij beschikken hiervoor over vragenlijsten die intern gevalideerd zijn. De MFI-20 en de CIS-20R meten de subjectieve ervaring van moeheid.^{8,9} Wij vonden bij 850 metingen een significante, maar geringe correlatie tussen de metingen van de CIS-20R, metingen van attentieconcentratie (Pearson r : 0,089; $P=0,009$) en de maximale inspanningscapaciteit bij ergospirometrie (Pearson r : -0,169; $P<0,0001$). De meting met de vragenlijst geeft dus een eigen informatie, waarvan de relevantie onbekend is. Meting bij groepen gezonden en zieken geeft enige referentie bij de beoordeling. Ook dan blijft het probleem bestaan dat de onderliggende pathologie een andere moeheid kan veroorzaken dan de moeheid die gezonden ervaren. Moeheid is alleen te begrijpen in de context van aanvullende informatie. Bij chronische activiteit van het immuunsysteem, zoals bij postinfectieuze CVS/ME, is het onderdeel van de ziekterespons. De ziekterespons heeft tot doel om herstel te bevorderen en de kans op overlijden te verminderen. Het is een motivatie om in het hol/nest/bed te blijven, 'moeheid', is daarbij slechts een onderdeel van een alomvattende aanpassing.

De groep motivaties die wij aanduiden met het woord moeheid kunnen duiden op onderliggende pathologie als een interventie geen effect heeft die bij fysiologische vormen (uitrusten, slapen) wel vermindering veroorzaakt. De moeheid bij chronische ziekten van het immuunsysteem is bij ontwaken niet minder dan 's avonds.

Post-exertional malaise

Post-exertional malaise (PEM) betekent dat de patiënt zich een dag na inspanning zieker voelt. Bij CVS/ME-patiënten is een toename beschreven van cytokines en bacterieel DNA in het bloed na inspanning.¹⁰ Het DNA was afkomstig van andere darmbacteriën dan bij gezonden. PEM treedt dus niet direct op, maar na een dag. Een patiënt die moe is na inspanning heeft geen PEM, wel als er toegenomen ziektegevoel is na een etmaal.

Niet-herstellende slaap

Een criterium dat enige aandacht vraagt omdat meerdere oorzaken kunnen leiden tot niet-herstellende slaap. Slaapstoornissen kunnen oorzaak zijn van niet-herstellende slaap, zij

vormen daarom een belangrijke differentiaal-diagnostische overweging. Slaapapneu veroorzaakt moe ontwaken en moeheid overdag, maar geen PEM. Slaap heeft geen meetbare invloed op het ziektegevoel bij chronische ziekten, de klachten van reuma veranderen niet door een nacht slapen. Slaap geneest ziekte niet.

Cognitieve beperking

Onderzoek naar de oorzaak van de cognitieve beperking heeft aannemelijk gemaakt dat een vertraging in denkprocessen de oorzaak is van deze klacht.¹¹ Door ons geteste CVS/ME-patiënten vertonen een vertraging in hun reactie. Bij 36% was de reactie meer vertraagd dan 2 standaarddeviaties ten opzichte van de referentie van gezonden. Deze vertraging correleerde met een vertraging in de reactie bij onderzoek met de rijnsimulator. Er lijkt dus sprake van een klinisch relevant probleem.

Orthostatische intolerantie

Het plasmavolume in CVS/ME-patiënten is verminderd, zonder aanwijzingen voor een relatie met inactiviteit en met een kleiner linkerventrikelvolume.^{12,13} Wij vonden bij kantelafelonderzoek bij onze patiënten in een tertiair centrum een Postural Orthostatic Tachycardia Syndroom (POTS) bij 23%, orthostatische hypotensie bij 11% en Neurally Mediated Hypotension (NMH) bij 16% van de patiënten. Dit komt overeen met de waarden die in de literatuur worden vermeld. Bij POTS zijn stoornissen in het cognitief functioneren beschreven.¹¹

DIAGNOSTIEK

Voor de algemene praktijk voldoen de criteria van het Institute of Medicine van de National Academies.

De DePaul Symptom Questionnaire bevat voldoende vragen voor een oordeel over de ervaren klachten. Deze vragenlijst is inmiddels een internationale standaard. In de praktijk blijkt de vragenlijst een redelijke indicatie, maar onvoldoende voor een goed oordeel over de ernst van het syndroom. De relatie van de ervaren beperkingen, gemeten met de vragenlijst, en de objectieve metingen van de cognitie en de fysieke beperkingen was zwak.

OBJECTIVEERBARE BEPERKINGEN

Bij patiënten met CVS/ME wordt de basis van de analyse van de arbeidsbelastbaarheid gevormd door het dagverhaal en de observatie.



Figuur 1 Voor het inspanningsonderzoek wordt gebruikgemaakt van een standaard fietsergopiometer aangevuld met continue meting van de cardiac output.

Inmiddels geeft onderzoek meer aanknopingspunten voor objectieve analyse van de fysieke en cognitieve mogelijkheden en beperkingen bij dit syndroom.

Zeer waarschijnlijk als onderdeel van de ziekterespons wordt de toevoer van koolhydraten naar het mitochondrium beperkt. In het verleden en recent toonde men aan dat het pyruvaatdehydrogenasecomplex minder actief is en dat een factor in het serum van het merendeel van CVS/ME-patiënten de activiteit van het pyruvaatdehydrogenasecomplex vermindert.^{14,15} Dit leidt tot een meetbare beperking van de energieproductie bij belasting boven het niveau van de ventilatoire (anaerobe) drempel. De beperking is gelokaliseerd tussen de meer bekende oorzaken: circulatieproblemen en mitochondriale stoornissen, daar waar pyruvaat wordt omgezet in Co-A of lactaat en in het mitochondrium wordt opgenomen. Bij ongecompliceerde CVS/ME kan men bij inspanningsonderzoek op de fietsergometer een beeld verwachten als van mitochondriale pathologie, met een compensatoire toename van het hartminuutvolume, maar zonder een hoog lactaat. In de circulatie is zuurstof ruim beschikbaar, maar de zuurstofextractie door de spieren is verlaagd. Gelijktijdige meting van het hartminuutvolume en de zuurstofopname stelt ons in staat om de zuurstofextractie per 100 ml passerend bloed te meten. Bij maximale inspanning op de fietsergometer is het

aandeel van de spieren in de zuurstofextractie bijna geheel verantwoordelijk voor de zuurstofopname en geeft het quotiënt van zuurstofopname en hartminuutvolume een goede schatting van de zuurstofextractie door de spiercellen. Er zijn voldoende referentiewaarden beschikbaar en een waarde kleiner dan 10 ml/100 ml wordt niet waargenomen bij sedentair levende gezonden. Daarnaast treedt bij inactieve gezonden geen versterkte toename van het hartminuutvolume op bij toenemende inspanning. Het quotiënt van de toename van het hartminuutvolume en de toename van de zuurstofopname uit de lucht ($\Delta Q/\Delta V'O_2$) bij maximale inspanning is 5 ± 1 ml/ml bij gezonden. Bij ziekte wordt een extra toename van het hartminuutvolume gevonden, deze is niet beschreven bij inactiviteit.

De problemen van CVS/ME-patiënten zijn niet uitsluitend fysiek, ook stoornissen van de cognitie en de visus zijn gerapporteerd.¹⁶ In het brein lijkt CVS/ME een ander beeld te veroorzaken dan in de spieren, met een hoog lactaat in de liquor in het brein en verlaagd glutathion in de occipitale kwab.¹⁷ De perfusie van delen van het brein is verlaagd en het volume van de grijze stof is verminderd. Psychiatrische comorbiditeit heeft geen invloed op deze afwijkingen in het brein, CVS/ME is dus geen gevolg van een psychiatrische ziekte. Het denken is intact, maar vertraagd. De reactiesnelheid is vertraagd, maar ook meer gevari-

eerd, wat wijst op stoornissen in de responspreparatieprocessen, de reactie verloopt niet automatisch. Wij vonden een vertraagde reactie bij een standaard neuropsychologische test, van meer dan een standaarddeviatie trager dan de referentie, bij 69% van de patiënten. Een vertraagde reactie correleerde met een vertraging in de remtest en afname van de aandacht bij onderzoek met een rijssimulator. Het bestaan van visusstoornissen bij CVS/ME is pas recent beschreven.¹⁶ Convergentie en accommodatie zijn beide significant vaker verminderd. De DePaul-vragenlijst heeft vier vragen over stoornissen die kunnen worden veroorzaakt door accommodatie- en convergentiestoornissen.¹⁸ Wij vonden in een groep van 932 patiënten significant vaker klachten over de dieptewaarneming als de respondent voldeed aan de criteria voor CVS/ME. De antwoorden op de Convergentie Insufficiëntie Symptoom Score (CISS) en screening van de convergentie bepalen voorlopig de indicatie voor optometrisch onderzoek. Het is nog niet duidelijk of dit wordt veroorzaakt door verminderde oogspierfunctie of stoornissen in het brein.

ONTSTAAN EN VERLOOP

De opvatting over de pathogenese is de laatste jaren wezenlijk veranderd. De hypothese uit de vorige eeuw, dat de klachten persisterden zonder blijvend aanwezige oorzaak, is weerlegd. Bij onderzoek werd geen relatie gevonden tussen de attributie en de ernst van de klachten.¹⁹ De ernst van de klachten is wel gerelateerd aan markers van de activiteit van het immuunsysteem.²⁰ Daarin onderscheidt de moeheid bij CVS/ME zich van de moeheid die ontstaat bij slaapstoornissen, depressie, mitochondriale pathologie, hyperparathyreoïdie en andere hormonale stoornissen, maar komt de CVS/ME-moeheid meer overeen met auto-immuunziekten, allergie, chronische infecties en coeliakie.

Er kunnen twee hoofdoorzaken voor CVS/ME worden onderscheiden, een infectie, de ME-vorm, en stress, de burn-outvariant. Bij proefdieren is in Japan uitgebreid onderzoek gedaan naar de gevolgen van externe stress op het brein. Bij burn-out zien wij een verloop met een korte periode van enige weken ernstige ziekte, gevolgd door geleidelijk herstel gedurende gemiddeld drie jaar. Restverschijnselen blijven meetbaar, vooral veroorzaakt door partieel herstel in het prefrontale gebied.

In het begin is het beeld goed te onderscheiden van surmenage door de periode met ernstige beperkingen.

Na infecties kan de ziekte toestand persisteren. Bekend is het voortduren na infectie met epstein-barrvirus (EBV), cytomegalovirus (CMV), *Borrelia* en *Coxiella burnetii*. Bij het ontstaan lijken zowel de neurotropie als de ernst van de reactie van belang. Men veronderstelt drie mechanismen voor het ontstaan van CVS/ME:

- het virus blijft aanwezig en er is een evenwicht ontstaan;
- de heftige afweer heeft schade veroorzaakt aan eigen eiwitten en er ontstaat een auto-immuunziekte;
- er ontstaat een stabiele ziekte toestand, het afweersysteem geraakt in een stabiele, actieve toestand.

Voorlopig lijkt het dat alle drie de vormen binnen de CVS/ME-populatie voorkomen. Onderzoek naar stoornissen in het brein hebben aangetoond dat de symptomen van moeheid, cognitieve beperkingen en pijn samenhangen met activiteit van het immuunsysteem in het brein.

CHRONISCHE ZIEKTE

CVS/ME wordt niet gekenmerkt door een verloop in de tijd, maar door de dynamische interactie van biochemische en fysiologische processen, zoals gebruikelijk bij een chronische ziekte. De interactie bij het ontstaan van de ziekte bepaalt de expressie, maar daarna fluctueert het beeld afhankelijk van factoren binnen het organisme en vanuit de omgeving. Daarin onderscheidt CVS/ME zich niet van reuma en diabetes. Ook bij CVS/ME is de levensverwachting korter, mogelijk door de chronisch veranderde evenwichten.²¹

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Alle ziekten die moeheid met cognitieve en fysieke beperkingen kunnen veroorzaken, moeten in de differentiaaldiagnose worden overwogen. De lijst is zeer lang, van depressie en chronische respiratoire alkalose tot mitochondriale ziekten, MS, auto-immuunziekten en kanker. Mogelijk biedt analyse van het immuunsysteem en chemische analyse van de liquor cerebrospinalis mogelijkheden voor nauwkeurigere diagnostiek in de nabije toekomst.

BEHANDELING

De huidige stand van onze kennis biedt meerdere ingangen voor behandeling van de ernst van de klachten en beperkingen.

- Remmen van de activiteit van delen van het immuunsysteem. Wij maakten in het verleden aannemelijk dat een deel van de CVS/ME-patiënten een reductie van klachten ervaart tijdens gebruik van azitromycine.²⁵ Een fase 3-onderzoek naar het effect van rituximab eindigt in oktober 2017. Een onderzoek naar het effect van Anakinra bij een kleine gemengde groep vermoedden en CVS-patiënten toonde geen verschil aan met placebo.²⁶
- Verbeteren van de energieproductie. Onderzoek toonde aan dat de omzetting van pyruvaat in acyl-CoA is geremd bij CVS/ME-patiënten.¹⁴ Beïnvloeding van de werking van het pyruvaat dehydrogenase complex wordt onderzocht.
- Verbetering van de vertraging in het denken en reageren. In een klein, maar goed uitgevoerd onderzoek bleek een positief effect van methylfenidaat.²⁷ Behandelaars zijn het eens over een positief effect van vitamine B12 op de vertraging in het denken, onderzoek ontbreekt nog.
- Psychotherapie kan de beleving van de chronische ziekte en beperkingen gunstig beïnvloeden. Daar lijkt een indicatie voor, want suicide wordt meer dan gemiddeld gevonden in de groep CVS/ME-patiënten.²¹
- Fysiotherapie en mogelijk statische yoga is nodig bij bedlegerige patiënten.²⁸ Ziektes genezen niet van trainen, maar deskundige training met respect voor de grenzen die door de ziekte worden gesteld voorkomt functieverlies.

PROGNOSE

Kan CVS/ME genezen? Ongeveer 25 jaar geleden veronderstelden psychologen dat CVS/ME werd veroorzaakt door persisterend ziektegedrag zonder dat de veroorzakende ziekte nog aanwezig zou zijn.²² Men was genezen, maar wist dat nog niet. Met behulp van psychotherapie zou 50% genezen. Twee grote onderzoeken werden gepubliceerd, waarin de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie werd aangetoond. Beide hebben echter een essentieel probleem: de combinatie van open onderzoek en een subjectief eindpunt.²³ In beide onderzoeken werden de inclusiecriteria ruimer gekozen dan gebruikelijk en werden deelnemers toege-

laten die niet voldeden aan de internationaal afgesproken criteria. Men paste in het tweede onderzoek halverwege de eindcriteria aan en vertienvoudigde het succespercentage.²⁴

Van een groep van 4000 CVS/ME patiënten zagen wij in 25 jaar met vele vormen van therapie vier patiënten volledig herstellen. De prognose lijkt dus niet anders te zijn dan bij reuma, diabetes mellitus en lupus.

CONCLUSIE

In de laatste decennia is inzicht ontstaan in een groep ziekten die tezamen worden omschreven met CVS/ME. Sommige kenmerken lijken specifiek voor de groep en verklaren mogelijk de symptomen. Voorbeelden zijn het verhoogde lactaat in de liquor, immunologische veranderingen in de liquor en veranderingen van de darmflora. Een deel van de kenmerken werden geobjectiveerd en deze zijn van belang voor het oordeel over fysieke en cognitieve capaciteiten.

LITERATUUR

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Annals of Internal Medicine* 1988;108(3):387-389.
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine* 1994;121(12):953-959.
3. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11(1):7-115.
4. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine* 2011;270(4):327-338.
5. Committee on the diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome IoM: Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining the illness. Washington: The National Academies Press, 2015.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.quintesse-online.nl

AANBEVOLEN LITERATUUR

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) heeft een overzicht gepubliceerd met definities en aanbevelingen. Zie www.cdc.gov/me-cfs/resources/disability.html.