



**Universiteit Utrecht**

**θ HET CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM π**

*Een interdisciplinaire benadering vanuit een biologisch en filosofisch standpunt*

Academiejaar 2007–2008

**Rik van VELZEN  
Jesse MULDER**

*Studentnummers: 0040371 en 0430927*

*<rikvanvelzen@yahoo.com> en <jessemulder@gmail.com>*

Begeleider: Dr. R. van der LECQ

*Interdisciplinair werkstuk ter afsluiting van de opleiding*

**LIBERAL ARTS & SCIENCES**

# Inhoudsopgave

<b>Inleiding</b>	<b>1</b>
<b>1 CVS: een Algemene Uitleg van het Syndroom</b>	<b>4</b>
1.1 Geschiedenis van CVS	4
1.2 Diagnostiseringscriteria	5
1.3 Epidemiologie en Prognose	6
1.4 Etiologie	7
<b>2 CVS: een Biologische Benadering</b>	<b>9</b>
2.1 Infecties geassocieerd met CVS	10
2.1.1 Enterovirus	11
2.1.2 Epstein-Barr virus	12
2.1.3 Parvovirus B19	12
2.1.4 Chlamydia pneumoniae	13
2.1.5 Coxiella Burnetii	13
2.2 De Rol van Blootstelling aan Toxines in CVS	13
2.3 CVS en Vaccinatie	14
2.4 CVS en Veranderingen aan het Centrale Zenuwstelsel	14
2.5 Neuroendocrinologie	14
2.6 Immunologische Afwijkingen	15
2.7 Hemodynamica	17
2.8 Genetica en Tweelingstudies	17
2.9 De Rol van Emotionele Stress bij CVS	19
2.10 Conclusie en Discussie	19
<b>3 CVS: een Filosofische Benadering</b>	<b>22</b>
3.1 Drie Vormen van Verklaring	24
3.1.1 Het Praktisch Syllogisme	24
3.1.2 Functionele Verklaringen	25
3.1.3 Nomologische Verklaringen	26
3.1.4 Voorlopige Conclusie	27
3.2 Gedachtes, Wensen, Overtuigingen: Functionele Entiteiten	28
3.2.1 De Biologische Functies van Mentale Entiteiten	28
3.2.2 Hersenprocessen, Verklaringen, Medicatie	29
3.2.3 Voorlopige Conclusie	30
3.3 Implicaties voor CVS en Verdere Opmerkingen	31

---

3.3.1	Cognitiewetenschap en Andere Gebieden van de Wijsbegeerte . . . .	33
3.3.2	Mensbeelden in de Medische Wereld . . . . .	34
<b>4</b>	<b>CVS: Een Interdisciplinaire Benadering</b>	<b>37</b>
4.1	Integratie van de Verkregen Resultaten: De Basis . . . . .	37
4.1.1	De Biologische Resultaten . . . . .	37
4.1.2	De Filosofische Resultaten . . . . .	39
4.1.3	Verbinding . . . . .	40
4.2	Toepassing: Therapieën voor CVS . . . . .	41
4.2.1	Cognitieve Gedragstherapie . . . . .	42
4.2.2	Graded Exercise Therapie . . . . .	43
4.2.3	Farmacologische Behandelmethoden . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Conclusie</b>	<b>45</b>
5.1	Implicaties voor Onderzoek . . . . .	45
5.2	Implicaties voor Behandelingskeuze en -ontwikkeling . . . . .	46
5.3	Ter Afsluiting . . . . .	47
<b>A</b>	<b>Verklaring van Biologische Termen</b>	<b>48</b>
	<b>Bibliografie</b>	<b>53</b>

# Inleiding

---

DEZE SCRIPTIE vormt het interdisciplinaire eindwerkstuk ter afsluiting van de bacheloropleiding Liberal Arts & Sciences aan de Universiteit Utrecht. In deze scriptie is getracht vanuit twee verschillende disciplines, biologie en filosofie, naar het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) te kijken, met als doel tot een overkoepelend, interdisciplinair resultaat te komen. Het hoofddoel van deze scriptie is aan te tonen dat we door middel van een dergelijke aanpak tot cruciale nieuwe inzichten kunnen komen, zowel wat betreft theorievorming m.b.t. CVS als wat betreft farmacologische en therapeutische behandelingen van CVS. We laten in deze scriptie zien dat met behulp van deze nieuwe inzichten toekomstige keuzes wat betreft onderzoek naar CVS en behandeling van de patiënt beter afgestemd kunnen worden op het uiteindelijke doel — inzicht in het syndroom en adequate behandeling van CVS-patiënten. We hopen dat de door ons verkregen inzichten en resultaten een bijdrage kunnen leveren aan het huidige debat rond CVS.

Onze aanpak bestond erin om in de eerste plaats een duidelijk beeld te schetsen van wat CVS eigenlijk is, waarbij wij het van belang achten zowel psychologische als fysiologische factoren van CVS in overweging te nemen. Het is onze mening dat toekomstige strategieën wat betreft onderzoek en behandeling het beste ontworpen kunnen worden als het algemene begrip van CVS zo volledig en helder mogelijk is (voor zover dit gezien de huidige kennis over CVS mogelijk is, uiteraard). Daarbij zullen we aantonen dat het belangrijk is te beseffen dat psychologische factoren in essentie niets anders zijn dan biologische factoren en dat er enkel om pragmatische redenen een categoriële scheiding gemaakt dient te worden. Sommige onderzoeker zijn van mening dat CVS enkel ‘tussen de oren’ zit, daarmee implicierend dat het geen ‘echte’ aandoening is, dat het geen biologische grondslag kent. Wij laten in deze scriptie zien dat een dergelijke conclusie, zeker in het huidige stadium van kennis over CVS, zeer ongewenst is en op betwistbare vooronderstellingen wat betreft de relatie tussen psychologie en biologie rust. Een dergelijke manier van denken belemmert de ontwikkeling van onderzoek dat mogelijk een aanzienlijke bijdrage kan leveren tot beter inzicht in CVS.

CVS kent symptomen van lichamelijk dysfunctioneren, maar desondanks is er (nog)

geen, of in ieder geval geen eenduidige oorzaak vastgesteld (zoals bijvoorbeeld voor de griep een infectie met het griepvirus als eenduidige oorzaak geldt). CVS is dus geen ziekte te noemen maar eerder een aandoening die op grond van symptoomdiagnose vastgesteld wordt en waarbij in ieder geval hevige en langdurige vermoeidheid komt kijken (zie hoofdstuk 1 voor een verdere uitleg van het syndroom). Hoewel de oorzaak onduidelijk is, wordt er naast fysiologische ook naar psychologische componenten gezocht en wordt er vermoed dat cognitie en gedrag bijdragen tot instandhouding van CVS [Prins et al. 2006]. Dit vermoeden wordt gesterkt door de populariteit en de positieve resultaten van cognitieve gedragstherapie (CGT) als behandelmethode voor CVS [Knoop et al. 2007; Van Geelen et al. 2007]. Om theoretisch grip op deze psychische component te kunnen krijgen is het belangrijk te verhelderen hoe fysiologie (het lichaam) en psychologie (de 'geest', de gedachten, de onderbewuste beeldvorming over persoonlijkheid en externe wereld etc.) zich tot elkaar verhouden en bijdragen aan het mogelijke ontstaan en/of de instandhouding van CVS.

We kunnen CVS zodoende omschrijven als een complex, controversieel hedendaags verschijnsel. Hedendaags omdat het pas sinds enkele decennia onderwerp van onderzoek en discussie is geworden, controversieel omdat er geen eenduidige medische en/of psychische oorzaken van te geven zijn. Wat we voor ons hebben is, op z'n best, een lijst van symptomen op grond waarvan de diagnose CVS gesteld wordt (zie tabel 1.1 op p. 6) en natuurlijk een heel scala aan onderzoek naar CVS op de meest uiteenlopende gebieden. Met deze scriptie hopen wij, zoals aangeduid, een bijdrage te leveren aan de huidige discussies omtrent CVS, door na te gaan wat de consequenties voor theorievorming en behandelingskeuze zijn als we het syndroom in een overkoepelend perspectief plaatsen. Deze algemene doelstelling laat zich opdelen in de volgende specifiekere doelstellingen:

1. Een schetsmatig overzicht geven van de *status quo* m.b.t. onderzoek naar CVS
2. Een theoretisch kader schetsen waarbinnen CVS als een op zichzelf staand syndroom kan worden begrepen
3. Een schetsmatige interpretatie geven van gangbare vormen van behandeling en therapie aan de hand van 1. en 2.
4. Een samenvattende conclusie geven waarin implicaties voor het ontwikkelen van onderzoek en behandeling geschetst worden

Dit alles proberen we te bereiken door, na een korte schets van CVS in hoofdstuk 1, eerst een biologische benadering van CVS te geven in hoofdstuk 2, dat een overzicht bevat van de huidige stand van kennis in het biologisch onderzoek. Vervolgens benaderen we CVS vanuit een filosofisch gezichtspunt in hoofdstuk 3, waarin aan de hand van verscheidene theoretische uitgangspunten uit de wetenschapsfilosofie en de filosofie van de geest een theoretisch kader wordt geschetst voor CVS. De resultaten die we zodoende hebben

verkregen brengen we in hoofdstuk 4 samen tot een interdisciplinair geheel, om daarmee vervolgens een korte blik op gangbare behandelmethodes en therapieën te werpen. In het laatste, concluderende hoofdstuk brengen we alle verkregen resultaten samenvattend bijeen en schetsen we vanuit het verkregen metaperspectief wat de implicaties van onze besprekingen zijn voor toekomstig empirisch onderzoek naar en mogelijke behandelmethodes voor CVS.

De rol van de beide betrokken disciplines moge intussen duidelijk zijn geworden. De bioloog richt zich met name op punt 1. van hierboven, de filosoof op punt 2., waarbij de resultaten van 1. een grote rol spelen. Voor 3. en 4. is een gezamenlijke inspanning vereist. Voor de doelen van deze scriptie is het combineren van biologische en filosofische inzichten van essentieel belang, aangezien de resultaten van biologisch onderzoek naar (aspecten van) CVS vragen om een aanvulling die het complexe, 'bio-psycho-sociale' karakter van de aandoening in aanmerking neemt. Het interdisciplinaire resultaat dat we bereikt hebben is niet alleen op zichzelf interessant, maar tevens voor de afzonderlijke disciplines zelf niet van belang ontbloomt: de bioloog leert hoe zijn kennis over het menselijk lichaam wellicht ingepast kan worden in een visie op de mens die noodzakelijk complex, multidisciplinair is; de filosoof ziet zich geconfronteerd met een concreet fenomeen dat wellicht duidelijke implicaties heeft voor de houdbaarheid en vruchtbaarheid van de vele modellen voor wetenschappelijke verklaring en de vele visies op de verhouding tussen lichaam en geest die hij in filosofische debatten aantreft, verwerpt, ontwerpt en herziet.

Het genoemde 'bio-psycho-sociale' karakter van CVS suggereert de vraag of er, naast biologische en filosofische benaderingen, niet tevens een psychologische en sociologische benadering nodig zijn. In het algemeen zijn deze voor een omvattende benadering van CVS uiteraard zeer welkom, maar voor de doeleinden van deze scriptie zijn ze niet onontbeerlijk. Het sociologisch perspectief is niet noodzakelijk omdat het, zoals zal blijken, kan voortbouwen op de resultaten die we in deze scriptie presenteren. Een psychologische benadering kan zeker veel toevoegen aan onze uiteenzettingen; voor de doelen die we ons gesteld hebben (zie hierboven) echter kunnen we, zoals zal blijken, ook zonder psychologische inbreng tot een bevredigend resultaat komen. Dat komt mede doordat het grootste deel van het onderzoek naar CVS biologisch onderzoek betreft, terwijl teksten over CVS die door een meer psychologische benadering gekenmerkt worden vaak tevens een hoog filosofisch gehalte hebben. Dat laatste geldt overigens tevens voor artikelen die zich meer op het sociale aspect van CVS richten.<sup>1</sup>

\* \* \*

---

<sup>1</sup>In § 3.3.1 geven we aan deze claims meer inhoud.

## Hoofdstuk 1

# CVS: een Algemene Uitleg van het Syndroom

---

**H**ET CHRONISCH vermoeidheidssyndroom (CVS) is een syndroom met een onduidelijke oorzaak, hoofdzakelijk gekarakteriseerd door hevige vermoeidheid die normaal functioneren ernstig belemmert. CVS wordt algemeen geassocieerd met symptomen zoals myalgie (spierpijn), hoofdpijn, slaapproblemen, opgezette lymfeklieren en cognitieve stoornissen [[Van Geelen et al. 2007](#)]. CVS is een term die in het algemeen aanvaard wordt door wetenschappers en artsen voor een scala aan klachten waarnaar ook wel gerefereerd wordt als myalgische encephalomyelitis (ME) of chronisch vermoeidheid en immuun dysfunctie syndroom [[Prins et al. 2006](#)].

Hieronder geven we, om een iets uitgebreider beeld te geven van wat CVS is, een kort overzicht over de geschiedenis van CVS en de discussies over diagnosticeringscriteria. Tevens vermelden we een aantal algemene feiten m.b.t. de epidemiologie (frequentie van optreden en factoren die de frequentie bepalen) en prognose van CVS, en bespreken we kort algemene aspecten van de etiologie (oorzaken van een ziekte/aandoening).

### 1.1 Geschiedenis van CVS

Sporadische CVS-achtige gevallen en epidemieën werden voor het eerst beschreven in de 19e en 20e eeuw, maar interesse in CVS nam toe in de tachtiger jaren met de opkomst van ME (ME is een aandoening waarvan de symptomen grotendeels met CVS overeenkomen). Bij ME speelt, naast de neurologische symptomen, chronische vermoeidheid als symptoom een hoofdrol. In eerste instantie werden er vergelijkingen gemaakt met neurasthenia (een aandoening met vergelijkbare symptomen) en werd er naar virale en door andere micro-organismen in gang gezette oorzaken gezocht, maar in de afwezigheid van een herkenbare

oorzaak werd ME als een psychiatrische aandoening beschreven. Sindsdien is er naar verschillende psychische en fysiologische etiologieën gezocht en is er onder artsen zelfs onenigheid ontstaan over of de ziekte überhaupt wel bestaat.

Doordat ME zoveel vergelijkbare symptomen met CVS bevatte is er door onderzoekers, artsen en patiënten onenigheid geweest over of CVS niet gewoon ME genoemd diende te worden. Verder is er onenigheid geweest over de diagnostiseringscriteria, over de acceptatie en geldigheid van een diagnose CVS als ziekte, over de afwezigheid van onderliggende pathofysiologie, de noodzaak van onderzoek naar somatische oorzaken en over de effectiviteit van therapieën [Prins et al. 2006]. In veel gevallen is het moeilijk een duidelijk onderscheid te maken tussen zogeheten idiopatische chronische vermoeidheid (d.i. vermoeidheid zonder oorzaak), CVS en andere onverklaarde medische condities zoals fibromyalgie, spierspanninghoofdpijn (*tension headache*) en prikkelbare-darmsyndroom aangezien deze syndromen in bepaalde opzichten sterk op elkaar lijken en veelal overlappende symptomen hebben. Oorzaken van CVS of duidelijke (bio)markers voor de ziekte zijn nog niet vastgesteld en het diagnostische proces is vrij uitgebreid: patiënten dienen een scala aan laboratoriumtests, fysiek onderzoek en psychologisch onderzoek te doorlopen voordat ze met CVS gediagnosticeerd worden [Van Geelen et al. 2007].

## 1.2 Diagnostiseringscriteria

In 1988 werd door het US Center of Disease Control (CDC) een lijst van diagnostiseringscriteria voorgesteld (zie Tabel 1.1) om wetenschappelijk onderzoek naar CVS te faciliteren [Holmes et al. 1988]. Sindsdien zijn de diagnostiseringscriteria meerder malen aangescherpt en gewijzigd [Sharpe et al. 1991; Fukuda et al. 1994; Carruthers et al. 2003] en is er veel kritiek ontstaan op gebruikte criteria voor CVS. Deze kritiek richt zich onder andere (1) op het grote aantal symptomen dat aanwezig zou moeten zijn voor een diagnose CVS die het als een psychische aandoening lijken neer te zetten; (2) op de uitsluiting van symptomen zoals angst en depressie welke volgens sommigen een resultaat van het syndroom zijn [Van Geelen et al. 2007]; (3) op het belang van criteria gebaseerd op niet-specifieke bijkomende symptomen aangezien het aantal bijkomende symptomen sterk afhankelijk blijkt van de gebruikte diagnosemethode; (4) op het belang van uitsluiting van psychiatrische gevallen en (5) op problemen voor vergelijkend wetenschappelijk onderzoek die ontstaan door verschillende interpretaties en toepassingen van criteria bij verschillende wetenschappelijke onderzoeken [Prins et al. 2006].

Momenteel worden de gereviseerde criteria van het CDC door Fukuda et al. [1994] (zie tabel 1.1) het meest wijdverbreid ondersteund door de wetenschap en dient het als



de huidige standaard<sup>1</sup> [Prins et al. 2006; Wyller 2007]. Andere belangrijke criteria in huidig gebruik zijn de Oxford-definitie, de Australische criteria en de Canadese criteria [zie Wyller 2007].

DIAGNOSTISCHE CRITERIA
<p><i>Tenminste zes maanden van aanhoudende of terugkerende vermoeidheid waarvoor geen fysieke verklaring is gevonden en welke:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ nieuw is, of een duidelijke aanvang heeft (d.i. niet het hele leven al aanwezig is)</li> <li>→ niet het resultaat van voortdurende belasting is</li> <li>→ niet duidelijk minder wordt door rust</li> <li>→ een substantiële vermindering van het vroeger activiteitsniveau op het gebied van werk, studie, sociale of persoonlijke activiteiten tot gevolg heeft</li> </ul>
<p><i>In combinatie met vier van de volgende symptomen, aanhoudend of regelmatig terugkerend over een periode van tenminste zes maanden en welke niet reeds hebben bestaan voor de vermoeidheid begon:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ verslechterd geheugen en concentratievermogen</li> <li>→ zere keel</li> <li>→ gevoelige cervicale lymfklieren</li> <li>→ spierpijn</li> <li>→ pijn in verschillende gewrichten zonder zwelling of roodheid</li> <li>→ hoofdpijn</li> <li>→ slaap waar de patiënt niet van uitrust</li> <li>→ malaisegevoel na inspanning welke 24 uur of meer aanhoudt</li> </ul>
UITSLUITINGSCRITERIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ elke medische aandoening die de aanwezigheid van chronische vermoeidheid kan verklaren</li> <li>→ een ernstige depressie met psychotische of melancholische kenmerken</li> <li>→ Schizofrenie, dementie of</li> <li>→ anorexia of boulimia nervosa</li> <li>→ alcohol of drugs misbruik</li> <li>→ ernstige vetzucht</li> </ul>

Tabel 1.1: US Centers for Disease Control criteria van CVS, 1994

### 1.3 Epidemiologie en Prognose

Een belangrijk probleem bij epidemiologische studies naar CVS wordt gevormd door de hierboven geschetste situatie omtrent de beoordelingscriteria: hierdoor kunnen onderzoeken waarbij verschillende criteria zijn gebruikt niet goed vergeleken worden. In een recent

<sup>1</sup>De diagnose van CVS bij de patiënten uit studies die in deze scriptie worden besproken is in alle gevallen volgens deze gereviseerde CDC-criteria vastgesteld.

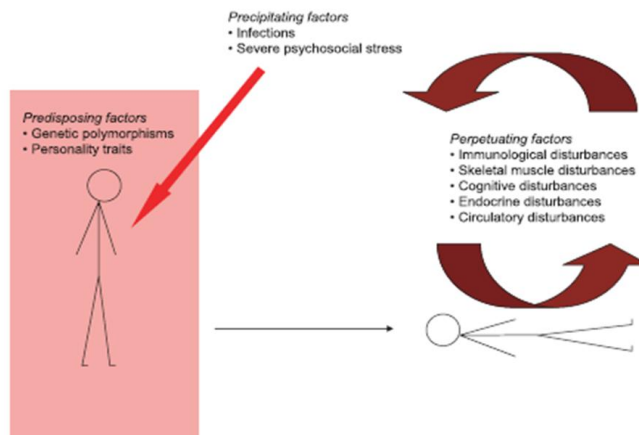
artikel in *Acta Neurologica Scandinavica* [Wyller 2007] worden de huidige wetenschappelijke studies naar CVS (beperkt tot studies die de CDC 1994 criteria hanteerden, zie Tabel 1.1) besproken. De geschatte prevalentie (totaal aantal ziektegevallen binnen een populatie op een specifiek moment) varieert van 0,2% tot boven de 2%. Epidemiologische data over CVS is echter niet alleen verwarrend en nonconsistent door verschillend gebruik van verschillende criteria: zelfs bij eenduidig gebruik van criteria is er onduidelijkheid over exacte prevalentiecijfers. In twee studies onder de bevolking van de VS, gebruik makend van de CDC criteria, werden prevalentiepercentages gevonden van 0,23% en 0,42% [Jason et al. 2001; Reyes et al. 2003]. In een Britse studie die van dezelfde criteria gebruik maakte werd een prevalentie van maar liefst 2,6% gevonden. Dit percentage werd teruggebracht naar 0,5% door uitsluiting van individuen met comorbide psychologische stoornissen (d.i. het optreden van verdere aandoeningen onafhankelijk van de primaire ziekte), een percentage vergelijkbaar met de uitkomst van genoemde studies in de VS — alwaar dergelijke individuen echter niet uitgesloten werden [Prins et al. 2006]. De redenen voor het verschil in percentages tussen deze beide landen zijn onduidelijk.

Volledig herstel van CVS is ongewoon; in een artikel over gedane studies naar de prognose van CVS bleek de mediaan van het volledig herstel 5% (bereik 0–31%) te zijn en de mediaan van het aantal patiënten dat vooruitgang boekte gedurende vervolgbehandelingen 39,5% (bereik 8–63%), waarbij vermeld dient te worden dat de meeste prognosestudies in gespecialiseerde centra werden gehouden met een voorkeur voor ernstige CVS-patiënten [Cairns en Hotopf 2005].

Demografische data uit hetzelfde artikel geven aan dat ongeveer 75% van patiënten met CVS vrouw zijn (wat doet vermoeden dat oorzaken van CVS mogelijk een genetische factor bevatten). De gemiddelde aanvang van CVS ligt tussen 29 en 35 jaar en de gemiddelde ziekteduur varieert van 3 tot 9 jaar. De prognose voor kinderen en adolescenten is in het algemeen beter en de prevalentie lager.

## 1.4 Etiologie

Veel somatische en psychosociale hypothesen naar de oorzaak van CVS zijn onderzocht. Verklaringen zijn gezocht in o.a. virale infecties, een dysfunctioneel immuunsysteem, neuro-endocrinale responsen, dysfunctioneren van het centrale zenuwstelsel, en in ontregelingen in spierstructuur, slaappatronen, genetische constitutie, persoonlijkheid en neuropsychologische processen. Hierop zullen we uitgebreid ingaan in hoofdstuk 2 hieronder.



**Figuur 1.1:** Het *Unifying Model of CFS* [Prins et al. 2006]

Het is algemeen aanvaard dat etiologie en pathogenese (ontstaan/ontwikkeling van een ziekte) aan meerdere factoren toegeschreven worden. Prins et al. [2006] stelden het “Unifying model of CFS” op (Fig. 1.1), welke de verschillende factoren die betrokken kunnen zijn bij CVS in drie categorieën onderverdeelt en aan elkaar relateert. Deze drie categorieën zijn (1) initiërende factoren (*precipitating*), (2) instandhoudende factoren (*perpetuating*) en factoren die te maken hebben met aanleg (*predisposing*). De aanname is dat één of meer factoren uit deze categorieën noodzakelijk zijn voor de ontwikkeling van CVS en dat de factoren uit de verschillende categorieën elkaar beïnvloeden waardoor de fysiologie en psychologie van CVS-patiënten chronisch ontregeld raakt. Dit model kan een mogelijke bijdrage leveren tot het beter begrijpen van de complexiteit van CVS maar ook bij de keuze van behandeling. Dit model dient echter nog uitgewerkt te worden en verder onderzoek is nodig om de validiteit van het model vast te stellen. Met name in hoofdstuk 5, waarin een voorstel wordt gedaan voor mogelijke behandelmethoden en planning van toekomstig onderzoek, zullen we nog terugkomen op dit model.

## Hoofdstuk 2

# CVS: een Biologische Benadering

---

**V**EEL ONDERZOEKSWERK is gedaan naar biologische componenten die betrokken zijn bij CVS. Eenduidige oorzaken van CVS zijn tot nu toe nog niet gevonden, het is zelfs niet altijd even duidelijk of betrokken symptomen oorzaak dan wel gevolg van het ontstaan van CVS zijn. Desondanks is een overzicht van belangrijk gedaan onderzoek op diverse terreinen van de biologie cruciaal voor het in kaart brengen van het syndroom. Voor een zo compleet mogelijke beeldvorming van CVS is het daarom van belang een dergelijk overzicht te construeren. Het is een zeer complexe aandoening waarbij zowel in de psychische als biologische gesteldheid naar oorzaak en behandeling van de aandoening gezocht wordt. Hoewel nog wel eens gedacht wordt dat CVS een psychische aandoening is, is gebleken dat sommige typen van CVS wel degelijk met medicatie te behandelen zijn. Een voorbeeld: drie patiënten die gediagnosticeerd werden met CVS na het oplopen van een acute Parvovirus B19-infectie werden behandeld door toediening van intraveneuze immunoglobulines (antistoffen die helpen bij de herkenning en opruiming van o.a. virussen), wat er niet alleen voor zorgde dat het virus uit het bloed verwijderd werd, maar tevens dat de CVS-symptomen oplosten en de fysieke en functionele gesteldheid verbeterde [Kerr et al. 2003, zie tevens § 2.1.3].

Aangezien CVS zo'n complexe aandoening is en er legio behandelmethoden zijn is het voor de effectiviteit van een behandeling of efficiëntie in de voortgang in onderzoek naar ontstaan en aanpak van CVS, zoals in alles uiteraard, van essentieel belang om de juiste keuzes te maken. Voor het maken van keuzes met betrekking tot behandelmethodes voor patiënten en het bepalen van toekomstige richtingen van onderzoek naar CVS is het van belang om een metaperspectief in te kunnen nemen waarbij de te beschouwen onderdelen zo helder en compleet mogelijk zijn. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van onderzoeksbevindingen op het gebied van de biologie en aangrenzende terreinen en van de implicaties hiervan voor CVS.

Factoren die een mogelijke rol spelen in de ontwikkeling van CVS zijn in verschillende categorieën onder te verdelen. Zo kunnen we onderscheid maken tussen interne en externe factoren (zie § 3.3, waar deze onderscheidingen vanuit een filosofisch perspectief ontwikkeld worden). De interne factoren zijn factoren zoals genetische aanleg, stress, afwijkingen van het immuunsysteem, metabolisme en (neuro-)endocrinologie; de externe factoren zijn om de omgevingsfactoren die een rol spelen zoals virus-, bacteriële- en ander infecties door micro-organismen, blootstelling aan gifstoffen en vaccinaties, etc. Dit zijn de factoren die in dit hoofdstuk uitgebreid aan bod komen. Daarnaast zijn er echter tevens zowel interne als externe *cognitieve* factoren te onderscheiden i.v.m. CVS. Externe cognitieve factoren, zoals voortdurende negatieve bejegening door medemensen, mishandeling of herhaaldelijk falen van belangrijke persoonlijke projecten laten we in het kader van dit hoofdstuk buiten beschouwing; in hoofdstuk 3 worden deze kort vanuit filosofisch perspectief behandeld.

De *interne* cognitieve en niet-cognitieve factoren hebben echter een veel directere uitwerking op elkaar dan tussen externe en interne factoren. De niet-cognitieve categorie omvat reeds aangeduide zaken zoals een dysfunctioneren van het immuunsysteem, hormoonregulatie, genetische constitutie, etc.; deze betreffen veelal autonome processen van het lichaam waarbij medicatie een mogelijke bijdrage aan de behandeling kan leveren. De cognitieve categorie omvat zaken zoals gedrag, emoties (stress) etc., veelal niet-autonome fysiologische processen waarbij mogelijk psychologisch georiënteerde behandelingen tot herstel kan bijdragen. Een voorbeeld van hoe een interne cognitieve factor bepalend kan zijn voor een factor uit de niet-cognitieve categorie is stress, die kan resulteren in een verlaagde of juist verhoogde activiteit van specifieke componenten van het immuun- en hormoonsysteem (zie §§ 2.5–2.6). Deze onderverdeling in verschillende categorieën is dus mogelijk van belang bij de bepaling van de behandeling. Verderop in deze scriptie zullen we hier nog nader op in gaan. Eerst wordt in dit hoofdstuk een overzicht van bevindingen in biologisch onderzoek gegeven.

Er is in de biologie, zoals in alle disciplines, sprake van vakjargon. In deze scriptie hebben we geprobeerd zo min mogelijk kennis van technische biologische termen te vooronderstellen; waar nodig hebben we termen van een korte uitleg tussen haakjes voorzien. Voor verdere uitleg van gebruikte biologische termen verwijzen we naar de verklarende woordenlijst (appendix A) aan het einde van deze scriptie ingevoegd.

## 2.1 Infecties geassocieerd met CVS

CVS treedt vaak acuut op met symptomen die sterk lijken op een infectie en een substantiële hoeveelheid onderzoek is dan ook gedaan om een mogelijk infectieuze oorzaak

voor deze acute aanzet te vinden. Infecties kunnen van virale, bacteriële of andere micro-organismale aard zijn. Een aantal virussen en micro-organismen die onderzocht zijn, zijn onder andere het Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, Parvovirus B19, enterovirus, Brucella-soorten, toxoplasma gondii, Coxiella burnetii, Mycoplasma soorten, Chlamydia pneumonia [Wyller 2007]. Tabel 2.1 is een weergave van een overzicht uit Devanur en Kerr [2006], waarin de bekendste met CVS geassocieerde infecties samen met de daarvoor gebruikelijke medicatie vermeld staan, met referenties naar relevante literatuur. Hieronder wordt een aantal met CVS geassocieerde infecties kort besproken.

Infectieagenten gekoppeld aan CVS	Is persistentie kenmerk van deze infectie?	Behandeling gebruikt voor deze infectie	Referenties
Epstein-Barr virus (EBV)	Ja	Valacyclovir	Lerner et al. [2002]
Cytomegalovirus (CMV)	Ja	Cidofovir, IVIG	Chia en Chia [2003]
Human herpes virus-6 (HHV-6)	Ja	Cidofovir	Chia en Chia [2003]; Nicolson et al. [2003]
Parvovirus B19	Ja	IVIG	Jacobson et al. [1997]; Kerr et al. [2002, 2003]
Hepatitis C	Ja	Interferon/ribavirin	Chia en Chia [2003]
Chlamydia pneumoniae	Ja	Tetracycline, Azithromycin	Chia en Chia [1999, 2003]
Coxiella burnetii	Ja	Tetracyclines	Arashima et al. [2004]
Enterovirus	Ja	Interferonen $\alpha$ & $\gamma$ (Klopt niet, moet zijn Minocycline!)	Gow et al. [1991]; Chia en Chia [2003]; Chia [2005]

**Tabel 2.1:** Virale infecties geassocieerd met CVS [Zie Devanur en Kerr 2006]

### 2.1.1 Enterovirus

Enterovirussen zijn een groep van virussen die acute infecties kunnen veroorzaken in het ademhalings- en gastro-intestinaal stelsel en hebben een tropisme voor het centrale zenuwstelsel, hart en spieren [Chia en Chia 2007]. Bekend staat dat de meeste CVS-patiënten aanhoudende of met onderbrekingen terugkerende gastro-intestinale symptomen vertonen, ook wel bekend als dyspepsia of prikkelbaredarmsyndroom, en dat in ongeveer 20% van de CVS gevallen een enterovirus de aandoening triggert [Gow et al. 1991]. Gow en collega's rapporteerden enteroviraal RNA in spierbiopsies in een merendeel van volwassen CVS-patiënten; hoewel het enterovirus ook gedetecteerd werd onder sommigen uit de controlegroep (groep waarmee een te onderzoeken groep wordt vergeleken om het effect van een interventie te beoordelen).

Gesuggereerd is dat de combinatie van interferon- $\alpha$  en interferon- $\gamma$  (glycoproteïnes

gericht tegen virale infecties met een remmende werking op de celgroei) een mogelijk efficiënte behandeling zou kunnen zijn voor CVS-patiënten met een chronische enterovirale infectie [Chia 2005].

### 2.1.2 Epstein-Barr virus

Het Epstein-Barr virus (EBV) is een humaan herpesvirus (HHV-4) dat mononucleosis (ook wel ziekte van Pfeiffer genoemd) veroorzaakt en zorgt voor een verlengde aanhouding van vermoeidheid of in het ergste geval een ontwikkeling tot CVS. Een specifieke rol voor EBV is nog niet vastgesteld; een EBV-infectie zou kunnen worden gezien als één van de mogelijke initiërende factoren, waarbij chronische latente aanwezigheid in het lichaam tevens bij zou kunnen dragen aan de instandhouding van CVS (Candy et al. [2002]; zie het model op p. 8 en Fig. 1.1). EBV is lymfo- en neurotropisch (nestelt zich in het lymfe- en neuronale systeem) en is in staat een latente infectie te veroorzaken met modulerende effecten op het immuunsysteem [Kogelnik et al. 2006].

Een mogelijke bijdrage bij de behandeling van EBV-gerelateerde CVS is het toedienen van Valacyclovir. In een studie met tien CVS-patiënten met aanhoudende EBV-infecties zorgde een behandeling met dit middel van zes maanden voor een significante klinische verbetering [Lerner et al. 2002]. In een recentere studie naar CVS-patiënten met zowel EBV- als HHV-6-infectie bleken de symptomen bij negen van de twaalf patiënten na een zes maanden lange toediening van Valacyclovir bijna volledig verdwenen te zijn en waren deze patiënten weer in staat om hun normale dagelijkse werkzaamheden te verrichten<sup>1</sup>. [Kogelnik et al. 2006].

### 2.1.3 Parvovirus B19

Het humaan Parvovirus is de oorzaak van aplastische crises (uitblijvende aanmaak van rode bloedcellen) in patiënten met een verkorte levensduur van rode bloedcellen, en verder van erythema infectiosum, artritis, foetusdood en aanhoudende infecties in individuen waarbij het immuunsysteem onderdrukt is. Aangetoond is dat een B19-infectie mogelijk kan leiden tot de ontwikkeling van CVS [Jacobson et al. 1997; Kerr et al. 2002]. Patiënten met een B19-geassocieerde CVS-ontwikkeling bleken verhoogde TNF- $\alpha$  en INF- $\gamma$  concentraties (twee belangrijke componenten van het immuunsysteem) te hebben welke consistent zijn met de chronische activatie van het immuunsysteem bij CVS-patiënten.

Een mogelijke bijdrage voor behandeling van B19-gerelateerde CVS is intraveneuze immunoglobuline (IVIG). Immunoglobulines zijn antistoffen die zich richten tegen antige-

<sup>1</sup>Dat is een percentage van 75% wat zeer hoog is vergeleken met de genoemde prognosemediaan van 5% (zie § 1.3)

nen (lichaamsvreemde stofjes, onder andere aanwezig op virussen en bacteriën). Hoewel er nog maar weinig onderzoek naar is gedaan bleken drie patiënten van CVS te herstellen door toediening van IVIG, de enige specifieke behandeling voor B19-infecties [[Kerr et al. 2003](#)].

#### 2.1.4 *Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* is een humaan pathogeen dat longontsteking kan veroorzaken en wordt overgedragen via aerosol druppels. *C. pneumoniae* is aangeduid als een mogelijke veroorzaker van CVS [[Nicolson et al. 2003](#); [Chia en Chia 1999, 2003](#)] en CVS-patiënten met een hoge mate van een aanhoudende *C. pneumoniae* infectie bleken goed te reageren op een klinische behandeling met Azithromycin [[Chia en Chia 1999](#)].

#### 2.1.5 *Coxiella Burnetii*

*C. burnetii* is een zoönotische (van dier op mens overgedragen) infectie welke zich op verschillende manieren kan manifesteren, onder andere influenza-achtige ziekte, pneumonitis, hepatitis, endocarditis en CVS. In een onderzoek van [Arashima et al. \[2004\]](#) bleek de vermoeidheid van CVS-patiënten af te nemen bij behandeling met Minocycline, hoewel de gunstige uitwerking niet universeel bleek te zijn [[Iwakami et al. 2005](#)].

## 2.2 De Rol van Blootstelling aan Toxines in CVS

De rol van blootstelling aan gifstoffen uit de omgeving in de ontwikkeling van CVS is onderzocht en er bestaat bewijs voor een mogelijke rol van toxines in de ontwikkeling van de vermoeidheidssymptomen. Aangetoond is dat de organofosfaatconcentratie in het bloed van CVS-patiënten hoger is dan in individuen uit de controlegroep [[Dunstan et al. 1995](#)]. Organofosfaten komen onder andere voor in pesticiden en hebben een remmende werking op acetylcholine-esterase (AChE). Dit enzym komt primair voor in het autonome en centrale zenuwstelsel, maar ook in het bloed. AChE speelt een rol in de afbraak van de neurotransmitter acetylcholine (ACh) welke onder andere betrokken is bij impulsoverdracht naar spiercellen; inhibitie van AChE leidt tot acetylcholine-geïnduceerde overstimulatie van spiercellen [[Van Raaij et al. 2005](#)].

[Stephens et al. \[1996\]](#) toonden aan dat blootstelling aan organofosfaten kan leiden tot abnormaliteiten in het zenuwstelsel. Een andere toxine die met CVS geassocieerd wordt is ciguatoxine. Dat is een door bepaalde algen geproduceerde stof die in hogere concentraties in bepaalde vissoorten kan voorkomen die op deze algen fourageren. De vissen zijn zelf ongevoelig voor de stof, maar in mensen tast het het zenuwstelsel aan.



Abnormaliteiten in de HPA-as (zie verderop, § 2.5) komen bij CVS-patiënten met een ciguatoxinevergiftiging in hogere frequentie voor dan bij patiënten waarbij CVS is ontstaan na EBV-infectie [Racciatti et al. 2001].

## 2.3 CVS en Vaccinatie

Vaccinatie van mensen kan gewoonlijk griep-achtige ziekten veroorzaken waarbij vermoeidheid regelmatig aanwezig is. Daarnaast is ook bekend dat verschillende vaccinaties tot CVS kunnen leiden, onder andere vaccinaties tegen BMR (bof, mazelen, rode hond), influenza, hepatitis B, tetanus, tyfus en het poliovirus [Devanur en Kerr 2006].

## 2.4 CVS en Veranderingen aan het Centrale Zenuwstelsel

Hersenonderzoek heeft structurele en functionele veranderingen in het centrale zenuwstelsel in patiënten met CVS aangetoond. Twee aparte groepen CVS-patiënten toonden een duidelijke afname van grijze hersencellen in vergelijking met een gezonde controlegroep. Deze afname wordt geassocieerd met de objectief vastgestelde vermindering van fysieke activiteiten bij CVS-patiënten en is vermoedelijk eerder een gevolg van de vermindering van fysieke activiteit die met CVS gepaard gaat dan oorzaak van CVS [De Lange et al. 2005].

Met behulp van fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) is onder andere een verminderd cognitief vermogen als gevolg van een dysfunctioneel informatieverwerkingssysteem waargenomen en bleken er wijzigingen te zijn in het functioneren van het centraal zenuwstelsel tijdens spiercontracties. [Siemionow et al. 2004; Schillings et al. 2004]. Een andere studie suggereert dat CVS geassocieerd zou kunnen zijn met dysfunctionele aansturing van de motoriek door de hersen [De Lange et al. 2004].

## 2.5 Neuroendocrinologie

De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, beter bekend als de HPA-as (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) constitueert een belangrijk regelsysteem dat betrokken is bij de homeostase (fysiologische evenwichtstoestand van het lichaam) gedurende lichamelijke en psychologische stress. De HPA-as is uitvoerig onderzocht en er is een algemene overeenstemming dat er bij CVS-patiënten subtiele veranderingen zijn, hoewel de resultaten niet uniform zijn. Of deze subtiele veranderingen aan het HPA-systeem een primair kenmerk zijn van CVS of dat de veranderingen van secundaire aard zijn is nog onduidelijk. In ieder geval

is het waarschijnlijk dat de HPA-as een belangrijke rol speelt in de continuering van de symptomen van CVS [Wheatland 2005; Di Giorgio et al. 2005; Van den Eede et al. 2007].

Betrokkenheid van de HPA-as wordt gesuggereerd door de lage basale cortisolconcentraties die zijn gevonden in urine, bloedplasma en speeksel van CVS-patiënten, alsmede door de vastgestelde toegenomen negatieve feedback activiteit; deze fenomenen duiden waarschijnlijk op verhoogde sensitiviteit of het aantal glucocorticoïdenreceptoren in het brein [Cleare 2003]. Cortisol is een glucocorticoïdehormoon dat door de bijnierschors geproduceerd wordt en betrokken is bij o.a. de regulatie van stress, bloeddrukregulatie, regulatie van de bloedsuikerspiegel en onderdrukking van het immuunsysteem. Cortisol remt de afgifte van het adrenocorticotroop-releasing hormoon (ACTH-RH) in de hypothalamus, waardoor de afgifte van ACTH (een hormoon die de bijnierschors aanzet tot o.a. cortisol productie) in de hypofyse wordt tegengegaan.

Een andere voorgestelde hypothese stelt dat er auto-antilichamen (antilichamen gericht tegen lichaamseigen antigenen) tegen ACTH gevormd worden die tot een verlaging van de cortisolproductie kunnen leiden waarmee een ontregeling van het HPA-systeem gepaard gaat [Wheatland 2005]. Wheatland suggereert verder dat een vroegere of aanhoudende infectie deze productie van auto-antilichamen tegen ACTH kan veroorzaken. Een geschikte behandeling van patiënten met een verlaagde cortisolproductie is het toedienen van corticosteroiden (hormonen die door de bijnier afgescheiden worden) waardoor patiënten weer op een normalere wijze met dagelijkse stress kunnen omgaan.

Er bestaat een duidelijke link tussen het immuunsysteem en de HPA-as. Fysieke en emotionele stress, en in het geval van CVS chronische stress, resulteren in een verhoogde concentratie van interleukine-6 (IL-6; zet B-cellen aan tot antilichaamproductie) in het bloed, wat resulteert in een chronische activatie en uiteindelijk ontregeling van de HPA-as [Zhou et al. 1993].

## 2.6 Immunologische Afwijkingen

Verlaagde messenger-RNA-productie (een molecuul dat helpt bij het omzetten van genetische informatie tot proteïnen) en proteïneproductie voor TGF- $\beta$ 1 cytokine (een glycoproteïne met hormoonachtige werking) zijn vastgesteld. TGF- $\beta$ 1 is een belangrijke cytokine die betrokken is bij de regulering van het immuunsysteem, met name door zijn remmende werking op antilichaamproductie. Een tekort aan TGF- $\beta$ 1 in CVS-patiënten kan mogelijk bijdragen tot symptomen zoals myalgie (spierpijn) en vermoeidheid in de spieren.

MacDonald en collegae [1996] wijzen erop dat de TGF- $\beta$ 1 concentratie een indicator

zou kunnen zijn voor de keuze en het aanslaan van een specifieke therapie, hoewel er tevens op gewezen wordt dat voorzichtigheid geboden is daar er verschillende studies zijn geweest die geen verschil in TGF- $\beta$ 1 concentratie geconstateerd hebben bij de betrokken CVS-patiënten.

IL-6 is een antilichaam waarvan verhoogde concentraties aangetroffen zijn in CVS-patiënten, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van chronische stress, en dat naast invloed op de HPA-as (zie § 2.5) ook veranderingen in het 2-5 A Synthetase/RNase L pad teweeg brengen, welke een rol speelt in de intracellulaire verdediging tegen virussen [De Meirleir et al. 2000].

Ook verhoogde concentraties van *natural killer*-immuuncellen (NK-cellen) zijn vastgesteld in CVS-patiënten. Tirelli en collegae [1994] vonden een verhoogde concentratie van een subtype van NK-cellen (CD56+ NK-cellen) alsook een verhoogde concentratie van circulerende B-cellen (immuuncellen die antigenen herkennen), wat het vermoeden van overactivatie van het immuunsysteem bij CVS-patiënten bevestigd. Er is echter wel een verlaging in cytotoxiciteit (het vermogen om geïnfecteerde cellen op te ruimen) van de NK-cellen gevonden, ondanks de reeds genoemde toename in concentratie van deze cellen [Klimas et al. 1990]. Caligiuri en collegae [1987] hebben daarentegen een vermindering in functioneren van een ander subtype NK-cel gevonden (NKH1+T3 cellen) in CVS-patiënten met Epstein-Barr virus reactivatie. Mogelijke verklaringen voor de vermindering van NK-cel-activiteit zijn (1) een genetische constitutie die zorgt voor aanwezigheid van een remmende factor; of (2) een vermindering in de aanwezigheid van cytokines (lokaal actieve glycoproteïnen met een hormoonachtige werking; zie boven) die de NK-cel-activatie moduleren [Levine et al. 1998].

Apoptose geïnduceerd door neutrofiële granulocyten (witte bloedcellen die betrokken zijn bij afweer van o.a. bacteriële infecties) is in verhoogde mate aanwezig bij CVS-patiënten in vergelijking met een controlegroep [Kennedy et al. 2004b].

Verder schijnt er een algemene trend te zijn richting de humorale (m.b.t. bloedplasma) T-helper 2 (Th2) immunrespons ten koste van de cellulaire T-helper 1 (Th1) immunrespons [Cho et al. 2006]. Dit wordt verder onderbouwd door frequente rapportage van verminderde NK-cel activiteit die een belangrijke schakel vormt in de Th1-immunrespons. Verminderde Th1-respons kan resulteren in een verschuiving van de balans naar een Th2-respons, aanhoudende virusactivatie en uiteindelijk in chronische infectie [Afar en Buchwald 2003]. Ook is er betrokkenheid van de HPA-as in de aansturing van het immuunsysteem door middel van glucocorticoïden. Glucocorticoïden kunnen de immunrespons moduleren door de productie van cytokines die ontstekingsreacties veroorzaken

te onderdrukken, waardoor een balansverschuiving naar een Th2-immuunrespons ontstaat.

Stress is een belangrijke component in het activeren van immuunresponsen. In een onderzoek naar de directe invloed van stress op het immuunsysteem bij CVS-patiënten in de vorm van immuunsysteemactivatie door middel van glucocorticoïden bleek dat een bepaald type productie (lipopolysaccharide-gestimuleerd) van cytokines afnam in CVS-patiënten kort na stressvorming, terwijl dit juist toenam in individuen uit de controlegroep [Gaab et al. 2005].

Verlaagde concentraties van bepaalde subklassen van IgG-antilichamen zijn gevonden in CVS-patiënten. Read et al. [1988] rapporteerden verlaagde IgG-1 concentraties en Natelson en collegae toonden aan dat IgG-1 en IgG-3 concentraties significant verlaagd waren in CVS-patiënten in vergelijking met de gezonde controlegroep [Natelson et al. 1998; Linde et al. 1988]. Deze deficiënties zorgen voor een niet goed werkende anti-virale activiteit in CVS-patiënten en dragen waarschijnlijk bij aan de pathogenese van CVS.

Alles bij elkaar suggereren deze bevindingen dat bij CVS-patiënten mogelijk een onderliggende infectie aanwezig is die door een niet goed functionerend immuunsysteem niet opgeruimd wordt, wat het immuunsysteem chronisch activeert, waardoor ook andere lichaamssystemen (zoals de hormoonafscheiding) anders dan normaal functioneren.

## 2.7 Hemodynamica

Er zijn veranderingen in de hemodynamische (de bloedcirculatie betreffende) homeostase in verschillende organen gevonden. Hypoperfusie (verlaagde bloedcirculatie) in de hersenstam werd gevonden door Costa et al. [1995] en een verlaging van cerebrale bloedcirculatie (wat kan resulteren in duizeligheid) tijdens het rechtop gaan staan is tevens gerapporteerd [Tanaka et al. 2002]. McCully et al. [2004] vonden dat de zuurstofopname in werkende spieren niet anders was dan in gezonde individuen; ze vonden daarentegen wel subtiele veranderingen in de bloedcirculatie na inspanning, waarschijnlijk door vasoconstrictie (bloedvatvernauwing) geïnduceerd door het sympathisch zenuwstelsel (deel van het autonome zenuwstelsel).

## 2.8 Genetica en Tweelingstudies

Uit tweelingstudies blijkt erfelijkheid een bescheiden rol te spelen in CVS. Gesuggereerd is dat CVS gerelateerd is aan polymorfisme in genen die betrokken zijn bij de aansturing

van autonome orgaan en endocriene systemen door het centrale zenuwstelsel, waaronder genen voor monoamine oxidase (een enzym betrokken bij de afbraak van amines, waaronder serotonine dat een vaatvernauwende werking heeft; zie § 2.7) en catechol-O-methyltransferase (COMT, een enzym in de lever en nieren betrokken bij afbraak van epinefrine en norepinefrine) [Wyller 2007].

Ook zijn er twee studies die de betrokkenheid van het serotonine-transporter-gen en het gen voor angiotensine-converting enzym (ACE) in CVS vermoeden. Dit laatste enzym wordt geassocieerd met spiermetabolisme en het fysieke uithoudingsvermogen. Beide studies maakten echter gebruik van een relatief kleine patiëntengroep; normaal gesproken zijn voor een realistische risicoweergave van een kleine genetische afwijking duizenden patiënten en duizenden individuen in een controlegroep nodig [Cho et al. 2006].

Studies met tweelingen waarvan de ene CVS heeft en de andere gezond is hebben een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het begrijpen van CVS. Fenomenen waarvan voorheen gedacht werd dat het kerncomponenten in de ontwikkeling van CVS waren, zoals neuropsychologisch dysfunctioneren, afwijkingen in de regionale cerebrale bloedcirculatie, dysfunctioneren van het immuunsysteem, markeringen van virale infecties en neuraal veroorzaakte verlaagde bloeddruk, bleken in de gezonde helft van de tweeling niet geringer voor te komen dan bij de tweelinghelft met CVS. Een voorbeeld: De informatieverwerkingssnelheid en -efficiëntie van CVS-patiënten bleken gereduceerd te zijn ten opzichte van gezonde niet-verwante individuen uit de controlegroep, maar bleek gelijk te zijn in vergelijking met de gezonde tweeling [Cho et al. 2006]. Verder hebben tweelingstudies een bijdrage kunnen leveren in het begrijpen van de bescheiden genetische component van CVS.

Studies naar de genetica zijn schaars, er zou meer onderzoek gedaan moeten worden. Desondanks lijkt het bovenstaande er echter op te duiden dat er een mogelijke genetische component is bij het ontstaan van CVS. Onderzoek naar tweelingen kan bijdragen aan beter begrip van CVS of, zoals bij bovenstaand geval, juist aan het begrijpen van de complexiteit en de moeilijkheid van het aanduiden van oorzaken of gevolgen van CVS. Hoewel de tweeling met CVS significant verlaagde informatieverwerkingssnelheid en -efficiëntie vertoonde ten opzichte van gezonde individuen kan van beide factoren niet vastgesteld worden dat ze tot oorzaak of gevolg van CVS behoren (de gezonde tweeling had ze immers ook). Er kan echter ook niet vastgesteld worden dat beide factoren *niet* tot oorzaak of gevolg behoren. Het is wel degelijk denkbaar dat één of beide factoren in bepaalde gevallen een rol kan spelen.

## 2.9 De Rol van Emotionele Stress bij CVS

Het is bekend dat stress een belangrijke rol speelt in de pathogenese van CVS. De invloed van stress is complex en waarschijnlijk het gecombineerde resultaat van het effect op hoe het immuunsysteem reageert op bepaalde prikkels, de kundigheid van het immuunsysteem om endogene virusinfecties (latent aanwezig virusinfecties in het lichaam) in de hand te houden, het effectief aanpakken en verwijderen van nieuwe virusinfecties en het effect op het neuroendocrinologische systeem [Glaser en Kiecolt-Glaser 1998].

Emotionele stress leidt tot verschillende veranderingen in het immuunsysteem, o.a. tot verminderde activiteit in NK-cellen (zie § 2.6), vermindering van interferonproductie door lymfocyten (B- en T-cellen), vermindering in de expressie van de IL-2 receptor aan het celmembraanoppervlak en de productie van IL-2R mRNA door cellen (wat leidt tot expressie van IL-2 receptoren in het celmembraan), verlaging van de T-cel-proliferatie bij aanwezigheid van EBV-polypeptiden (d.i. een verminderd geheugen respons bij aanwezigheid van EBV eiwitten) en mogelijk tot reactivatie van latente herpesvirussen zoals EBV en HSV-1 [Devanur en Kerr 2006].

Emotionele stress leidt tevens tot verhoogde expressie van het corticotropin-releasing hormoon (CRH) via de hypothalamus, wat zorgt voor een verhoogde productie en afgifte van het adrenocorticotrophisch hormoon, welke op zijn beurt weer zorgt voor de afgifte van hydrocortisone welke immunoreacties vermindert [Glaser en Kiecolt-Glaser 1998].

Emotionele stress speelt dus een belangrijke rol in de reactie van het immuunsysteem en in de viruspathogenese en vormt tevens een belangrijke component in de pathogenese van CVS. Daarnaast is stress een voorbeeld van hoe cognitieve biologische processen door kunnen werken op niet-cognitieve biologische processen en vice versa.

## 2.10 Conclusie en Discussie

In het licht van de biologie kan CVS gezien worden als een aandoening die door meerdere oorzaken tot stand kan komen, waarbij het van belang is te beseffen dat de meeste CVS-patiënten een scala aan verschillende symptomen tot expressie kunnen brengen terwijl individuen gediagnosticeerd met CVS daarentegen niet altijd dezelfde symptomen vertonen. Over het algemeen echter lijkt er bij CVS-patiënten een afwijking te zijn van hersenfunctie en abnormaliteiten aan het immuunsysteem [Jason et al. 2005].

Maar zelfs als we enkel naar het dysfunctioneren van een specifiek lichaamssysteem kijken blijkt er geen eenduidigheid te vinden. Lyall et al. [2003] concludeerden aan

Orgaansysteem	Symptoom
Zenuwstelsel	Hoofdpijn Duizeligheid Balansproblemen Verhoogde sensitiviteit van licht, geluid en geur Afwijkende subjectieve temperatuursensitiviteit (te warm/te koud) Verminderd concentratievermogen, verminderde geheugenfunctie Slaapstoornissen
Skelet/spiersysteem	Spierpijn Gewrichtspijnen
Circulatiesysteem	Orthostatische intolerantie Hartkloppingen Bleekheid
Spijverteringssysteem	Buikpijn Diarree Misselijkheid
Immuunsysteem	Gevoelige lymfeklieren Keelpijn Nachtelijke zweetaanvallen ( <i>Night sweats</i> )

**Tabel 2.2:** Begeleidende symptomen bij CVS, naar orgaansysteem [Uit [Wyller 2007](#)].

de hand van systematische reviews van studies met betrekking tot het immuunsysteem die het functioneren van T-cellen, B-cellen, NK-cellen, immunoglobulines en cytokinen onderzochten, dat er geen consistent patroon van immunologische abnormaliteiten in CVS-patiënten te detecteren valt. In het licht van mogelijke etiologische pluriformiteit is dit uiteraard te verwachten. Dit betekent niet dat immunologische afwijkingen *niet* een belangrijke schakel zijn in de CVS-gerelateerde opeenvolging van lichaamssysteemontregeling en hier mogelijk zelfs een essentiële functie in vervullen.

Het lijkt erop dat het zoeken naar één of meerdere essentiële oorzaken voor CVS neerkomt op het spreekwoordelijke zoeken van een speld in een hooiberg. Bovendien dient er rekening mee gehouden te worden dat er misschien wel helemaal geen speld is (of dat er heel veel zijn). CVS is een syndroom waarvan de diagnose volgens bepaalde criteria vastgesteld wordt. Meerdere symptomen, en de daarmee gepaard gaande onderliggende dysfunctionaliteit binnen het lichaam, kunnen tot syndroomvaststelling leiden wat uiteraard de vraag naar een classificatiesysteem doet ontstaan waarmee CVS in verschillende subtypen onderscheiden kan worden. Meerdere pogingen om CVS in verschillende subklassen onder te verdelen zijn gedaan, maar tot op heden is er nog geen bevredigende subclassificering ontstaan [[Jason et al. 2005](#)].

Bij het in kaart brengen van verschillende subtypen is zodoende nog veel belangrijk werk te doen. De resultaten daarvan zijn met name van belang voor de keuze van

behandeling. Het vinden van geschikte subklassen lijkt niet alleen een welkome bijdrage maar zelfs een noodzaak voor de keuze van de meest geschikte behandeling. Om een voorbeeld te geven: het is aangetoond dat een parvovirus B19-infectie mogelijk kan leiden tot de ontwikkeling van CVS en tevens is gebleken dat het mogelijk is dat sommige patiënten met een B19-infectie kunnen herstellen van CVS met behulp van antivirale medicatie (zie § 2.1.3). Een ander voorbeeld waarbij antivirale medicatie werd ingezet vonden we in een studie waarin patiënten met zowel een EBV als een HHV-6 infectie Valacyclovir toegediend kregen over een periode van zes maanden; daarop verdwenen bij negen van de twaalf patiënten de symptomen bijna volledig en waren de patiënten weer in staat hun dagelijkse werkzaamheden te verrichten<sup>2</sup> (zie § 2.1.2). Deze patiënten enkel een gedragstherapie voorschrijven zou hun ziekte mogelijk onnodig verlengen en misschien zelfs kunnen verergeren. In dit soort gevallen zou het overwegen van een subclassificering waarbij rekening gehouden wordt met virale infecties en mogelijke (co-)behandeling met antivirale middelen zeer de moeite waard zijn.

Hierin zien we dan ook de kracht en het belang van verder biologisch georiënteerd onderzoek naar CVS. Hoewel er nog geen oorzaak van CVS is gevonden kan het verder in kaart brengen van mogelijke fysiologische componenten van CVS toch bijdragen aan het ontwikkelen van farmacologisch gerichte behandelingen en aan de keuze van de meest geschikte behandeling voor specifieke gevallen.

\* \* \*

---

<sup>2</sup>Zoals reeds vastgesteld is dat een percentage van 75% wat zeer hoog is vergeleken met de genoemde prognosemediaan van 5% (zie § 1.3).



## Hoofdstuk 3

# CVS: een Filosofische Benadering

---

**F**ILOSOFEN houden zich over het algemeen niet zo bezig met specifieke problemen zoals de vraag naar de oorzaken van de één of andere aandoening. Eerder met algemenere vragen, bijvoorbeeld betreffende de natuur van oorzakelijkheid in het algemeen, of de vraag wat ziekte en gezondheid nu eigenlijk inhoudt, hoe zich lichaam tot geest verhoudt, etc. Vandaar dat er, op het eerste gezicht, nauwelijks filosofische literatuur lijkt te zijn over het onderwerp CVS.

Aan de andere kant nodigt het fenomeen CVS zelf wel uit tot filosofische reflectie. Het is tenslotte een syndroom dat veel traditionele onderscheidingen, zowel specifieke uit de medische wereld als meer algemene uit de filosofische discussies, onder druk lijkt te zetten — denk aan medische ziektes tegenover psychiatrische stoornissen, lichaam tegenover geest, natuurwetenschappen tegenover geesteswetenschappen. Ook onderwerpen als de verhouding tussen het ik en de sociale en culturele omgeving raken duidelijk aan CVS.

Over dergelijke bredere onderwerpen is uiteraard enorm veel filosofische literatuur te vinden, die onmogelijk allemaal hier besproken kan worden. Dus beperken we ons tot een wat diepergaande beschouwing van een beperkt aantal van de relevante onderwerpen. Dit hoofdstuk richt zich op de theoretische kant van CVS, dat wil zeggen met name op het wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken ervan en meer in het algemeen op het vormen van een theorie over CVS. Over dit laatste punt valt vanuit de filosofie wel degelijk één en ander te zeggen: de wetenschapsfilosofie heeft in de loop van de tijd veel resultaten geboekt die relevant zijn voor het vormen van een dergelijke theorie, en zeker als de heersende paradigma's voor het opstellen van zulke theorieën in twijfel getrokken kunnen worden, zoals dat bij CVS duidelijk het geval is, kan een korte reflectie op deze algemenere resultaten wellicht interessante aanknopingspunten bieden.

Dit hoofdstuk biedt aldus een korte excursie in gebieden van de filosofie die relevant

zijn voor een filosofische positie m.b.t. theorievorming over en onderzoek naar CVS. Deze excursie begeeft zich behalve op het gebied van de wetenschapsfilosofie ook op dat van de filosofie van de geest.

Allereerst wordt het gebied van de wetenschapsfilosofie dat zich met verklaringen bezighoudt in vogelvlucht verkend. Dit gebeurt middels een vrij algemene uiteenzetting die zich concentreert op drie paradigmatische verklaringsmodellen: nomologische modellen, functionele modellen en modellen die een verklaring bieden voor menselijke handelingen. Dit is relevant voor theorievorming over CVS omdat een dergelijke theorie een *verklaring* zal willen bieden voor het syndroom, of verschillende verklaringen voor verschillende nog te definiëren subtypen van CVS. De aard van deze verklaring(en) zal afhangen van waar het syndroom en de relevante symptomen ervan op de wetenschapsfilosofische kaart gesitueerd worden.

Vervolgens wordt vanuit deze overwegingen een brug geslagen naar de filosofie van de geest. CVS is geen eenvoudig medisch verschijnsel als een verkoudheid of een gebroken been, het wordt juist interessant omdat niet alleen het fysieke aspect van het menselijk wezen een rol speelt maar tevens het *mentale* aspect. De vraag rijst daardoor hoe mentale categorieën als gedachtes, wensen, en overtuigingen een rol kunnen spelen in verklaringen. Het enige verklaringsmodel waarin ze een expliciete rol spelen is het verklaringsmodel voor menselijke handelingen, zoals duidelijk zal worden. Zo doet de vraag naar dergelijke mentale categorieën zijn intrede in deze verhandeling. Een positie binnen de filosofie van de geest die mogelijk vruchtbaar kan zijn voor theorievorming m.b.t. CVS is de positie die Ruth Millikan in haar werk inneemt; vandaar dat de belangrijkste fundamenten daarvan kort geïntroduceerd worden. De zodoende verkregen visie wordt ingepast in het wetenschapsfilosofische raamwerk en er wordt een algemene indeling van mogelijke verklaringen voor (subtypen van) CVS geschetst. Een vluchtige blik wordt vervolgens nog geworpen op niet nader besproken maar wel degelijk relevante filosofische posities uit de hoek van de wijsgerige antropologie.

Tenslotte vergelijken we het aldus ontwikkelde theoretisch kader met de discussies over en veranderingen in het mensbeeld dat aan de geneeskunde in brede zin (d.i. zowel wat betreft lichamelijke ziektes als psychische aandoeningen) ten grondslag ligt. Traditioneel is dat het biomedische model, dat zich beperkt tot het lichaam; veel recenter is het biopsychosociale model ontwikkeld, met name als antwoord op kritiek die geleverd is op het traditionele model. Tegenwoordig vindt er ook over dit tweede model veel discussie plaats, en worden diverse meer of minder radicale alternatieven gesuggereerd. Het kader dat we in dit hoofdstuk ontwikkelen biedt oriëntatie voor een schetsmatige positionering binnen dit debat.

### 3.1 Drie Vormen van Verklaring

Er zijn in de wetenschapsfilosofie van de afgelopen decennia tal van modellen ontwikkeld die op een adequate manier proberen helder en duidelijk te krijgen wat nu precies een ‘verklaring’ kan worden genoemd. In eerste instantie werd in de wiskunde en theoretische natuurkunde het ideaalbeeld van wetenschap gezien, en dus werden er verwoede pogingen ondernomen een verklaringsmodel te construeren dat, gecombineerd met een logisch volledig heldere kunsttaal, wetenschappelijke resultaten ondubbelzinnig moest kunnen weergeven. We spreken over het tijdperk van het logisch positivisme, van de Wiener Kreis en wat daar in eerste lijn uit voortkwam. Op dergelijke positivistisch-modernistische praktijken is een hoop kritiek geleverd, en allerlei problemen van filosofische aard bleven hardnekkig enige oplossing weerstaan - problemen met betrekking tot inductie, verificatie, betekenis, causaliteit, etc. In de loop van de tijd is het beeld veel pluriformer en genuanceerder geworden en werd de normatieve rol van dergelijke modellen bescheidener. Uiteraard moesten ze nog steeds tot doel hebben handvatten te bieden voor de wetenschap maar daarnaast deed een beschrijvend element zijn intrede: hoe komen wetenschappers nou *feitelijk* tot hun resultaten?

Ondanks de grote verscheidenheid aan opvattingen over bovengenoemde filosofische problemen en aan dergelijke opvattingen min of meer duidelijk gecommitteerde verklaringsmodellen is het mogelijk drie nogal verschillende soorten modellen te onderscheiden, die alledrie vrij diverse toepassingsgebieden kennen:

- Niveau 1. *Nomologische en statistische modellen*, die vooral van toepassing zijn op natuur- en scheikunde.
- Niveau 2. *Functionele modellen*, die hun toepassing vooral kennen in de biologische en medische wetenschappen.
- Niveau 3. *Handelingsmodellen*, die gaan over het verklaren van menselijke handelingen.

#### 3.1.1 Het Praktisch Syllogisme

Laten we met de laatste categorie beginnen. Die kent zijn oorsprong reeds bij Aristoteles in de vorm van het *praktisch syllogisme*<sup>1</sup>. Analoog aan het theoretisch syllogisme, waarbij uit de combinatie van een major-premissie en een minor-premissie, verbonden door een in beide voorkomende middenterm, een conclusie getrokken wordt, kent het praktisch syllogisme een majorpremissie die een algemeen doel uitdrukt, een minorpremissie die een

<sup>1</sup>Zie Aristoteles [1999]; het praktisch syllogisme zoals hier toegepast is echter zeer verschillend van Aristoteles' eigen invulling ervan. Bovendien is het slechts in metaforische zin een syllogisme; 'echte' syllogismes zijn altijd theoretisch. Aristoteles zelf hanteerde de term 'praktisch syllogisme' niet.

concreet voorhanden zijnde handelingsmogelijkheid aan dat doel linkt, en als ‘conclusie’ een specifieke handeling, een act. Om een voorbeeld te geven:

	THEORETISCH SYLLOGISME	PRAKTISCH SYLLOGISME
<i>major</i>	Alle mensen zijn sterfelijk	Ik wil gezond eten
<i>minor</i>	Socrates is een mens	Als ik deze appel eet, dan eet ik gezond
<i>conclusie</i>	Socrates is sterfelijk	Ik eet deze appel

Er valt veel over dit thema te zeggen, maar voor hier volstaat het erop te wijzen dat de major-premissie van het praktisch syllogisme kan worden geïnterpreteerd als een *wens* terwijl de minor-premissie overeenkomt met een *overtuiging*<sup>2</sup>. Schematisch komt het er dus op neer dat uit een wens dat  $q$  en een overtuiging dat  $p \rightarrow q$  de handeling  $p$  volgt.

Het geven van een dergelijk wens-overtuiging-paar als verklaring voor een handeling heeft twee aspecten. Ten eerste presenteert zo’n paar de handeling als *rationeel*, en ten tweede presenteert het de handeling als het *gevolg* van *deze* speciale wens en overtuiging — er valt namelijk altijd een heel aantal wens-overtuiging-paren te bedenken die de handeling rationeel maakt, maar er is er natuurlijk uiteindelijk één (of een bepaalde reeks) die *daadwerkelijk* tot de handeling heeft geleid.

### 3.1.2 Functionele Verklaringen

Het tweede soort verklaringsmodel vindt zijn toepassing meer in biologische context, en tevens in situaties die objecten van menselijke makelij betreffen. Een paradigmatisch voorbeeld ligt in de vraag: waarom klopt het hart? Het antwoord luidt: om bloed rond te pompen. Maar, zo zegt de scepticus, in dit geval vertegenwoordigd door Carl Hempel: ‘dat is toch maar één van de gevolgen van het kloppen van het hart. Het produceert ook geluid in de borstholte, dus waarom zou dat niet de functie van het hart zijn?’ Zulke sceptische vragen blijken ongegrond als je het kader expliciet maakt waarbinnen een functionele verklaring zin heeft; dat is namelijk een bepaald systeem  $S$  en een bepaalde toestand  $T$  die dat systeem probeert te bereiken — in het geval van ons voorbeeld is  $S$  het menselijk lichaam en  $T$  een toestand van gezondheid waarvoor bloedcirculatie ( $B$ ) een noodzakelijke voorwaarde is. Een wat formelere *verklaring* van het kloppen van het hart ( $K$ ) ziet er dan als volgt uit (gebaseerd op [Moore 1978, pp. 36–40]):

	$K$ is een noodzakelijke voorwaarde voor $B$ in $S$
	$B$ is een noodzakelijke voorwaarde voor $T$ in $S$
	$S$ houdt zichzelf voortdurend in $T$ .
<i>Ergo</i>	$K$

<sup>2</sup>‘wens’ gebruik ik als de vertaling voor het in de filosofie gangbare engelse ‘desire’, ‘overtuiging’ voor ‘belief’.

Natuurlijk kunnen er bij complexere gevallen meer premissen zoals de eerste twee bijkomen, maar de derde premisse zal altijd aanwezig moeten zijn. Uit deze derde premisse blijkt dat dergelijke verklaringen alleen opgesteld kunnen worden voor systemen die een zelfregulerend karakter hebben (vergelijkbaar met wat de biologen ‘homeostase’ noemen). Het menselijk lichaam heeft zo’n karakter, maar ook één cel van het menselijk lichaam kan als zodanig beschouwd worden, en ook een compleet ecosysteem. Merk op dat voor dit soort verklaringen een grotere mate van universaliteit geldt dan voor de verklaringen voor menselijke handelingen: een verklaring van een handeling d.m.v. een wens-overtuiging-paar verklaart precies één handeling, terwijl een functionele verklaring van het kloppen van het hart het kloppen van *alle* harten van dieren met een hart verklaart.

### 3.1.3 Nomologische Verklaringen

Nu komen we bij het eerste soort verklaringsmodel uit de opsomming. Deze soort voert ons nog een stap verder in de richting van universaliteit: waar een functionele verklaring nog binnen de context van een bepaald zelfregulerend systeem (of van een bepaalde klasse van zelfregulerende systemen) van toepassing is, moeten de wetten van de natuurkunde en de scheikunde universele toepasbaarheid hebben. Het paradigma van een verklaringsmodel voor deze wetenschappen is het deductief-nomologisch model<sup>3</sup> van Hempel [Hempel 1962, p. 686]:

$$\frac{C_1, C_2, \dots, C_k}{L_1, L_2, \dots, L_m} \\ E$$

Hierbij zijn  $C_1$  etc. relevante specifieke feiten,  $L_1$  etc. relevante universele wetten; deze twee samen vormen het explanans (het verklarende).  $E$  is het explanandum, het gegeven dat verklaard dient te worden. Het gegeven dat mijn potlood op de grond valt, bijvoorbeeld, wordt verklaard door de specifieke feiten (het potlood wordt midden in de lucht losgelaten) te combineren met een universele wet (de zwaartekracht). Merk op dat er een sterke gelijkenis is met het bovengenoemde verklaringsmodel voor handelingen: de  $C$ 's kun je lezen als bepaalde overtuigingen m.b.t. de concrete situatie, de  $L$ 's kun je lezen als bepaalde wensen (die vaak een algemener karakter hebben), de  $E$  als de handeling die daaruit volgt<sup>4</sup>. Maar een handelingsverklaring levert een wens-overtuiging-set die de handeling veroorzaakt en tegelijk rationaliseert, zoals we hebben gezien, terwijl dat tweede aspect bij het deductief-nomologisch model (en vergelijkbare modellen) afwezig is. En

<sup>3</sup>Deductief omdat het explanandum *logisch* uit het explanans volgt; nomologisch omdat in het explanans wetten (Grieks: *nomos*) voor moeten komen.

<sup>4</sup>In feite lijkt het model sterk op het theoretisch syllogisme, omdat het op de *modus ponens* gebaseerd is; vandaar dat het tevens op het praktisch syllogisme lijkt.

zelfs het aspect van causaliteit is niet noodzakelijk aanwezig bij deductief-nomologische verklaringen; dat hangt af van de wetten die aangehaald worden.

### 3.1.4 Voorlopige Conclusie

Deze scriptie gaat niet verder in op de vele filosofische vragen en problemen die deze modellen met zich meebrengen en waarover een uitgebreide literatuur bestaat die veel genuanceerdere en verfijndere modellen biedt dan de schetsmatige presentaties hierboven (zie bijvoorbeeld [Curd en Cover \[1998, m.n. hoofdstuk 6\]](#), of, meer gericht op de biomedische wetenschappen, [Schaffner \[1983\]](#)); er is genoeg materiaal verzameld voor de doeleinden van dit hoofdstuk. Met betrekking tot CVS kunnen een aantal algemene vaststellingen nu alvast gedaan worden. Als het een verschijnsel met een hoofdzakelijk biologisch/medische basis blijkt te zijn, dan zal hoogstwaarschijnlijk een verklaring in functionele termen aan de orde zijn — iets in de zin van: bepaalde neurale en hormoonsystemen  $S_1, S_2$  etc. met functies  $F_1, F_2$  etc. functioneren door oorzaak C niet meer (volledig, correct), waardoor bepaalde symptomen zich voordoen.<sup>5</sup> Oorzaak C kan daarbij uiteraard de meest uiteenlopende vormen aannemen: een virale infectie, genetische aanleg, overbelasting van bepaalde processen in het lichaam etc. (zie hoofdstuk 2). Voor genezing dient dan een middel gevonden/ontworpen te worden dat de juiste effecten heeft op de betrokken systemen. Als CVS echter een psychologische oorzaak blijkt te hebben, lijkt de zaak er op het eerste gezicht anders uit te zien. Wat voor soort verklaring komt er in dat geval? Wellicht is er dan iets mis op het cognitieve vlak, misschien volgen de in hoofdstuk 1 beschreven symptomen dan uit een soort van ‘onbewuste handelingen’ die uit een verzameling waarschijnlijk grotendeels onbewuste wensen en overtuigingen van drastisch negatieve, verontrustende, perfectionistische o.i.d. aard voortkomen.<sup>6</sup>

Michael Moore echter betoogt in een uitvoerig artikel over verklaring in de psychoanalyse dat elke vorm van verklaring die een beroep doet op onbewuste wensen, zoals we zojuist suggereerden en zoals dat in Freuds werk veelvuldig gedaan wordt, *niet* in termen van motieven tot handelen gegeven kan worden — er komt bij Freud meestal wel een wens aan te pas, maar die wordt niet met een overtuiging gecombineerd resulterend in een handeling [[Moore 1978](#)]. Een Freudiaanse verspreking, een onderdrukte wens die zich in bepaald gedrag of in een droombeeld uit: het zijn geen ‘handelingen’ die ons, gegeven een bepaald wens-overtuiging-paar, als een rationele handeling van een handelend

<sup>5</sup>De normativiteit (juist, volledig functioneren) die hier opduikt komt voort uit het feit dat het systeem waarop de verklaring zich betreft, het menselijk lichaam, een zelfregulerend systeem is. Met die zelfregulatie kan het *misgaan*.

<sup>6</sup>Dit is natuurlijk puur speculatief en slechts bedoeld om het geschetste wetenschapsfilosofisch kader te verkennen. Denk bij de genoemde ‘onbewuste handelingen’ aan zaken als het veelvuldig onnodig aanspannen van spieren, aan tics, aan overdreven je aandacht op iets richten, etc.

individu voorkomen. Dat neemt echter niet weg dat ze wel *veroorzaakt* zouden kunnen zijn door een ‘onbewuste wens’. Maar om die uitspraak meer inhoud te geven is een verhaal nodig over wat een ‘wens’ dan wel niet is, dat die ook buiten de context van een handeling een causaal effectieve entiteit is. Voordat we verder gaan met het verbinden van bovenstaande uiteenzettingen met ons vraagstuk over CVS, zullen we zodoende eerst hier een uitwerking van geven, gebaseerd, zoals reeds aangegeven, op het werk van Millikan.

## 3.2 Gedachtes, Wensen, Overtuigingen: Functionele Entiteiten

Voor de doelen van deze scriptie zal het vruchtbaar blijken te zijn als hypothese een bepaalde theorie over de natuur van wensen, overtuigingen, gedachtes etc. aan te nemen, namelijk een theorie zoals men die kan vinden in het werk van Ruth Millikan. Zij beschouwt dergelijke ‘mentale’ entiteiten als hoofdzakelijk representaties van standen van zaken in de wereld — in het geval van gedachtes en overtuigingen betreft het daadwerkelijke, actuele standen van zaken, in het geval van wensen en intenties betreft het potentiële standen van zaken, mogelijkheden die door een handeling geactualiseerd kunnen worden. Millikan biedt in haar werk een uitgebreide naturalistische theorie van de natuur, het totstandkomen en de werking van deze entiteiten. Kort gezegd komt het erop neer dat dergelijke mentale representaties altijd een bepaalde functie hebben voor het organisme waar ze deel van uit maken; de neurale mechanismes die ze produceren, verbinden en omzetten in concrete handelingen zijn door natuurlijke selectie (of door andere selectieprocessen, zoals leren) afgestemd om dat op een adequate manier te doen. Aldus kun je al deze representaties beschouwen als bepaalde configuraties in de hersenen die, op vermoedelijk hoogst gecompliceerde wijze, verwerkt worden door allerlei neurale (sub)systemen. Dat maakt ze natuurlijk wel degelijk causaal effectief.

### 3.2.1 De Biologische Functies van Mentale Entiteiten

Millikan beschouwt wensen en overtuigingen als biologische entiteiten wat wil zeggen dat ze specifieke functies te vervullen hebben voor het organisme. Anders zouden ze er niet zijn. Overtuigingen hebben als functie de wereld adequaat te representeren, wensen hebben de taak mogelijke toekomstige standen van zaken te representeren die gunstig kunnen zijn voor het individu in kwestie. Vervolgens kunnen deze wensen en overtuigingen middels redeneringen zodanig met elkaar verbonden worden dat de haalbare wensen van de niet-haalbare gescheiden worden, net zolang tot er één bepaalde wens als de op dit moment meest voordelige en uitvoerbare uitrolt. Die wordt dan omgezet in een *intentie*. Intenties hebben als functie zichzelf te verwerkelijken, d.i. een handeling in gang te zetten die ervoor gaat zorgen dat de mogelijke stand van zaken die ze representeren gerealiseerd

wordt [zie, o.a., [Millikan 2004](#), hoofdstuk 6].

Bij al deze functies geldt dat ze vervuld worden onder *normale* omstandigheden, dat wil zeggen de omstandigheden waarin die functies in het verleden succesvol zijn geweest. Zijn die omstandigheden anders, dan kan het goed zijn dat de betrokken functies *niet* goed uitgevoerd worden. Maar ook als de omstandigheden wel normaal zijn kan het gebeuren dat er fouten gemaakt worden of dat er dingen mis gaan. Vergelijk: onder normale omstandigheden ben ik prima in staat om te lopen, maar dat neemt niet weg dat ik soms struikel.<sup>7</sup> De rode draad die door Millikans werk op dit gebied loopt verwoordt ze zelf aldus: ‘[A]ll of the basic norms applying to cognition are biological norms’ [[Millikan 1993](#), p. 3].

### 3.2.2 Hersenprocessen, Verklaringen, Medicatie

Het is dus duidelijk dat Millikan mentale categorieën (gedachtes, overtuigingen, intenties etc.) wil beschouwen als biologische categorieën — haar eerste boek heet niet voor niets *Language, Thought and Other Biological Categories*. Dat betekent dat je gedachtes en wensen kunt zien als de producten van een soort ‘gedachte-klier’ en ‘wens-klier’, analoog aan bijvoorbeeld verschillende soorten hormonen die het product zijn van hormoonklieren. Het grote verschil is echter dat hormonen een duidelijk determineerbare fysieke structuur hebben op basis waarvan de werking begrepen kan worden. We hebben het hier over chemische verklaringen en dus over het eerste niveau (zie vorige sectie); deze chemische verklaringen staan hier natuurlijk in de bredere context van een zelfregulerend organisme en worden daarom passend biochemisch genoemd: ze spelen een belangrijke rol *binnen* een kader van functionele verklaringen. Het belang van dergelijke biochemische feiten is voor veel abstractere entiteiten als wensen en gedachtes beduidend minder groot. Hoe een dergelijke entiteit eruit ziet is natuurlijk nog steeds een kwestie van speculatie, verdere ontwikkelingen in de neurowetenschappen en de cognitiewetenschappen zullen ons op dat gebied nog veel kunnen leren. Het kan in ieder geval best zijn dat een bepaalde structuur of configuratie in de hersenen op de ene plek een compleet andere ‘inhoud’ heeft dan fysiek exact dezelfde configuratie op een andere plaats (of tijdstip). Het is niet een fysieke eigenschap van een bepaalde structuur die bepaalt wat de inhoud, de betekenis van die structuur is, maar de *functie* die die bepaalde structuur vervult voor het organisme.

Vandaar dat je met speciaal daartoe ontwikkelde substanties een welbepaalde invloed kan uitoefenen op de werkzaamheid van een bepaald hormoon — één bepaald type

<sup>7</sup>Zie onder andere [Millikan \[2000](#), hoofdstuk 4], [Millikan \[1984](#), hoofdstukken 1-2].



hormoon heeft één bepaalde chemische structuur<sup>8</sup> en dus kun je op basis van chemische wetmatigheden dat hormoon met daartoe ontwikkelde medicamenten beïnvloeden. De werkzaamheid van die medicamenten kan *verklaard* worden middels een verklaring van het eerste niveau, zoals reeds opgemerkt. Maar één type gedachte (bijvoorbeeld gedachtes over appels) hoeft helemaal niet één bepaalde fysische of chemische structuur te hebben. Natuurlijk *bestaan* ze als configuraties van (eigenschappen van) neuronen en verbindingen tussen neuronen (of iets dergelijks), en functioneren neuronen op een welomschreven manier waarbij allerlei biochemische en biofysische wetmatigheden een rol spelen. Op dat niveau kun je dus wel degelijk allerlei invloed uitoefenen middels medicamenten — een welbekende praktijk in de psychiatrie. Maar dergelijke medicamenten kunnen geen invloed uitoefenen op specifieke gedachtes of op specifieke wensen. Er bestaat geen middel dat zorgt dat je ineens aan appels gaat denken.

Laten we een praktisch syllogisme bekijken. De wens ‘Ik heb zin in yoghurt’ en de overtuiging ‘Er staat een pak yoghurt in de koelkast’ zullen pas tot een intentie en dus tot een uitvoerbare handeling leiden als ik in een redenering het element ‘yoghurt’ in mijn wens verbind met het element ‘yoghurt’ in mijn overtuiging. Millikan noemt dat *sameness marking* [zie Millikan 2000, hfdst. 10–12]. Maar wat geldt als ‘hetzelfde’ hoeft niet vast te liggen in bepaalde fysieke eigenschappen van wensen en gedachtes — wat de systemen die wensen en gedachtes verwerken *lezen* als ‘hetzelfde’ is de relevante *sameness marker*.

### 3.2.3 Voorlopige Conclusie

Millikan volgend kunnen we concluderen dat mentale categorieën in feite biologische categorieën *zijn*, maar wel een zodanig abstract en complex karakter hebben dat ze niet zo eenvoudig op het fysisch-chemische niveau te beïnvloeden zijn. Verder kunnen we concluderen dat, volgens theorieën zoals die van Millikan, een handelingsverklaring altijd ook omgezet kan worden in een functionele verklaring. Een handeling  $p$  die volgt uit een wens  $W$  dat  $q$  en een overtuiging  $O$  dat  $p \rightarrow q$ , kan ook als volgt verklaard worden (waarbij  $T$  en  $S$ , zoals eerder, staan voor de toestand van gezondheid resp. het menselijk organisme):

- $O$  en  $W$  zijn noodzakelijke voorwaarden voor  $p$
- $p$  is een instantie van het type  $H$ , waarbij  $H$  het voltrekken van een handeling ten bate van  $T$  in  $S$  is
- $H$  is een noodzakelijke voorwaarde voor  $T$  in  $S$
- $S$  houdt zichzelf voortdurend in  $T$ .

---

*Ergo*  $p$

<sup>8</sup>Of in ieder geval een eindig aantal verschillende moleculaire structuren.

(Millikan geeft een uitgebreide theorie van wat een functie is, waarbij ook afgeleide (*derived*) en aangepaste (*adapted*) functies aan bod komen, in Millikan [1984, hoofdstukken 1 en 2]. Dat die hier nodig is moge duidelijk zijn; er verder op ingaan zou echter te ver voeren. Deze functionele verklaring blijft daardoor slechts schematisch.)

### 3.3 Implicaties voor CVS en Verdere Opmerkingen

Terloops hebben we al enige opmerkingen geplaatst wat betreft mogelijke verklaringen van en therapieën voor CVS; deze worden alhier enigszins geëxpliciteerd. Als we uitgaan van een visie op de menselijke geest zoals Millikan die voorstelt en zoals we die hierboven in het kort geprobeerd hebben weer te geven moeten we concluderen dat het verschil tussen biologische en psychologische categorieën en symptomen in feite een gradueel verschil is. Wat niet wegneemt dat we op *pragmatische* gronden een duidelijk verschil kunnen maken — met medicamenten kunnen we slechts op een zeer algemeen en breed niveau invloed uitoefenen op mentale processen. Middels een techniek als cognitieve gedragstherapie kan ook geprobeerd worden via een andere route veel gericht invloed uit te oefenen op die processen, als het ware op een specifiek psychologische wijze. Omgekeerd kan diezelfde techniek echter, hypothetisch gesproken, tevens gebruikt worden om een bepaalde invloed uit te oefenen op bijvoorbeeld de hormoonregulatie; theoretisch is het dus goed mogelijk langs psychologische weg biologische resultaten te boeken. Maar hiermee lopen we vooruit op het volgende hoofdstuk waarin we ons kort zullen buigen over therapieën voor CVS.

Vanuit het geschilderde gezichtspunt zijn er verschillende opties wat betreft mogelijke theorieën over en verklaringen van CVS:

1. *Externe niet-cognitieve oorzaken* zoals virusinfecties, een tekort of teveel aan bepaalde cruciale voedingsstoffen e.d. kunnen een ontregeling van bepaalde interne systemen tot gevolg hebben die tevens een specifieke invloed hebben op de cognitieve systemen zodanig dat de beschreven symptomen optreden.
2. *Interne niet-cognitieve oorzaken* zoals een gebrekkig functioneren van bepaalde klier-systemen, het immuunsysteem, tekort of teveel aan bepaalde enzymen etc. kunnen tevens de beschreven cognitieve symptomen tot gevolg hebben. Dergelijke oorzaken kunnen uiteraard ook erfelijk zijn.
3. *Interne cognitieve oorzaken* zoals een gebrekkig 'afgesteld' cognitief systeem (denk aan labiele mensen etc.) kunnen wellicht de beschreven symptomen tot gevolg hebben. Dergelijke oorzaken kunnen ook erfelijk zijn.

4. *Externe cognitieve oorzaken* zoals een voortdurende negatieve bejegening door medemensen, of meer indirect door mishandeling of door het herhaaldelijk falen in belangrijke persoonlijke projecten etc. kunnen het cognitieve systeem wellicht zodanig ontregelen dat de zelfwaarneming en zelfs de zelfregulatie van het lichaam ontspoord raakt met de genoemde symptomen van CVS als uiteindelijk gevolg.

De connectie met de resultaten van hoofdstuk 2 moge duidelijk zijn: aldaar hebben we met name gekeken naar onderzoek dat zich richtte op opties 1. en 2. en de eventuele wederzijdse afhankelijkheid daartussen, zoals we in de inleiding tot dat hoofdstuk al aanduiden (p. 10). Het is belangrijk op te merken dat we, gegeven het ontwikkelde kader, *niet* genoodzaakt zijn een bepaalde keuze te maken wat betreft benadering van CVS: we hoeven niet te bakkeleien over de vraag of het nu een psychologisch danwel een biologisch verschijnsel is — zelfs al zouden de oorzaken puur cognitief zijn, dan nog kunnen we CVS als een biologische aandoening beschouwen.

Het lijkt onwaarschijnlijk dat er uiteindelijk één duidelijke oorzaak voor CVS zal blijken te zijn. Het lijkt waarschijnlijker dat hoogst uiteenlopende oorzaken een steeds relatief goed vergelijkbare set aan ontregelingen als gevolg hebben waarvoor het praktisch is één bepaald ziektebeeld te definiëren waarbinnen vervolgens duidelijke subtypes onderscheiden kunnen worden [Jason et al. 2005], wellicht aan de hand van bepaalde kenmerkende oorzaken (denk aan CVS geïnitieerd door bepaalde virussen etc.). Ook kan het zijn dat meerdere of alle van de genoemde mogelijke oorzaak-gebieden een rol spelen in het totstandkomen van CVS. Meer zekerheid omtrent deze vragen zal uiteindelijk ook leiden tot een definitief antwoord op de vraag of een onderverdeling van het syndroom in verschillende wellicht overlappende syndromen noodzakelijk is.

Zoals duidelijk zal zijn geworden zal een verklaring van CVS in ieder geval een min of meer complexe functionele verklaring moeten zijn, hoogstwaarschijnlijk aangevuld met cq. gebaseerd op biochemische en biofysische verklaringen waar dat relevant is. Desondanks kan, zeker (maar niet uitsluitend) als blijkt dat het syndroom vooral rust op oorzaken zoals aangeduid in de gevallen 3. en 4. hierboven, ook het verklaringsmodel voor handelingen een belangrijk uitgangspunt bieden voor mogelijke therapieën<sup>9</sup>. De reeds genoemde cognitieve gedragstherapie is daar een voorbeeld van. Maar hier lopen we weer vooruit op het volgende hoofdstuk.

---

<sup>9</sup>Wat niet betekent dat de reductie van dit verklaringsmodel naar het functionele verklaringsmodel die we in § 3.2.3 aan de hand van Millikans ideeën gaven niet opgaat; het handelingsmodel kan immers ook uit puur praktische overwegingen ingezet worden.

### 3.3.1 Cognitiewetenschap en Andere Gebieden van de Wijsbegeerte

De cognitiewetenschap heeft zich de afgelopen decennia sterk ontwikkeld. Het is op zichzelf een complex, interdisciplinair werkveld, waar bijdrages geleverd en onderling in verband gebracht worden vanuit de (met name analytische) filosofie, informatica, neurowetenschappen etc. De filosofie van de geest, die in feite het filosofische onderdeel van dit vakgebied uitmaakt, kent een uitgebreid aanbod aan opvattingen over de verhouding van lichaam tot geest, van cognitie tot brein. Eén opvatting, die van Millikan, hebben we hierboven uiteengezet.

Maar de filosofie van de geest is niet de enige soort filosofie die zich uitlaat over dergelijke vragen. Ook binnen de traditie van de wijsgerige antropologie is veel te vinden dat interessant is voor zowel de cognitiewetenschap, de vraag naar de verhouding tussen geest en lichaam, de vraag naar de aard van het mentale, alsook voor theorieën over CVS. Zo spreekt Axel Honneth, een hedendaagse wijsgerig antropoloog uit de traditie van de kritische theorie en leerling van Habermas, bijvoorbeeld van bepaalde noodzakelijke voorwaarden op het intersubjectieve vlak voor de autonome identiteit van de moderne mens [Honneth 1992; Anderson en Honneth 2005], waarin wederzijdse erkenning (*Anerkennung*) een hoofdrol speelt. Niet alleen de ernstig belemmerde mogelijkheid om b.v. een zinvol en door anderen gewaardeerd (erkend) doel in je leven te ontwikkelen, maar tevens de onduidelijke status van CVS als ziekte en de daaruit volgende twijfelachtige sociale positie van patiënten dragen bij aan een gebrek aan erkenning op verschillende vlakken waardoor de gewenste normale identiteit, de status als autonoom mens onder de mensen, onder druk komt te staan. Verder vonden we in ons onderzoek een interessante studie over de invloed van de informatie die patiënten over het algemeen op het internet aantreffen over CVS en de manier waarop deze gepresenteerd wordt op de patiënten zelf, hun zelfwaarneming en hun pogingen tot herstructurering van hun leven als CVS-patiënten, gebaseerd op de fenomenologie van Merleau-Ponty [Cromby et al. 2005]. Een minder direct op filosofie gebaseerd maar binnen deze context eveneens relevant onderzoek van Travers en Lawler [2008] laat zien hoe het verloop van CVS is, hoe patiënten met hun door CVS danig beperkte leven omgaan, hoe hun verhouding tot hun sociale omgeving erdoor verandert, etc. en hoe dergelijke zaken wederom invloed hebben op het karakter van de aandoening zelf.

Een andere veelbelovende en relatief nieuwe positie in dit verband is ontwikkeld door de Nijmeegse hoogleraar Hubert Hermans. Hij ontwikkelde op basis van werk van denkers als William James, George Herbert Mead<sup>10</sup> en Mikhail Bakhtin de theorie van het

<sup>10</sup>Een noemenswaardig dwarsverband: zowel James en de andere pragmatisten als Mead vormen tevens een grote bron van inspiratie voor Habermas en Honneth.

meerstemmige, dialogische zelf (*dialogical self*), dat het dynamische resultaat is van een soort 'interne intersubjectiviteit', waarbij uitwisseling tussen en overwicht van bepaalde relatief autonome aspecten van het zelf een grote rol spelen, vergelijkbaar met sociale processen in de maatschappij [Hermans 2002].

Paul en John Lysaker hebben op basis van o.a. Hermans' theorie een interessant artikel over schizofrenie gepubliceerd, waarin ze stellen dat verstoringen in het dynamische, interne dialogische proces kunnen leiden tot (1) een lege zelf-organisatie (geen dialoog meer), of (2) een kakofonie aan interne stemmen (geen intern-sociale hiërarchische ordening meer en dus interne chaos), of (3) een zelf-organisatie die gedomineerd wordt door één starre stem die zich niet ontwikkelt [Lysaker en Lysaker 2002]. Een dergelijk theoretisch raamwerk zou vruchtbaar kunnen zijn voor theorievorming m.b.t. CVS en tevens voor het construeren van mogelijke therapeutische uitgangspunten.

We zullen hier niet dieper op deze en soortgelijke suggesties ingaan, willen echter wel benadrukken dat deze theorieën gezien kunnen worden als uitbreidingen van het in de vorige sectie gegeven theoretische kader. Ze specificeren de structuur van het mentale aspect van de mens, waarbij mentale categorieën beschouwd kunnen worden als biologische categorieën zoals hierboven uiteengezet aan de hand van Millikans ideeën. Empirisch onderzoek zal moeten bijdragen aan opheldering omtrent deze structuur van het zelf; daarnaast kunnen opgedane ervaringen bij de behandeling van CVS-patiënten bij wijze van pragmatische tussenoplossing tot specifiek voor CVS interessante visies op het zelf leiden.

### 3.3.2 Mensbeelden in de Medische Wereld

Zoals beloofd aan het begin van dit hoofdstuk zullen we hier tot slot proberen kort te schetsen hoe zich bovenstaande uiteenzettingen verhouden tot het debat over het mensbeeld in de medische wereld (zie o.m. McWhinney [1972]; Henbest en Stewart [1990]).

Het traditionele, biomedische model is ontstaan in de 19<sup>e</sup> eeuw. Het gaat in hoge mate uit van een vorm van cartesisch dualisme<sup>11</sup>, waarbij de medische wetenschap en praktijk zich dienen te beperken tot kwesties die het lichaam betreffen. Ziekte is binnen dit kader op te vatten als een ontregeling van bepaalde (mechanistisch opgevatte) processen in het lichaam door een externe fysieke oorzaak. Een voorbeeld: griep is een ziekte die het lichaam ontregelt, waarvoor dus een lichamelijke oorzaak gevonden dient te worden;

<sup>11</sup>Descartes argumenteerde in zijn *Meditaties* voor een radicale scheiding tussen de *res cogitans*, het 'denkende ding' ofwel de geest aan de ene kant en de *res extensa*, het 'uitgebreide ding' ofwel de fysieke buitenwereld aan de andere kant. De mens is in deze optiek een combinatie van lichaam en geest, cru gezegd 'bestuurt' de geest van de mens het lichaam als een soort machine, als het ware van buitenaf [Descartes 2004].

het griepvirus is uiteindelijk geïdentificeerd als de daadwerkelijke oorzaak. Met deze instelling is de medische wetenschap een heel eind gekomen, maar in de loop van de 20<sup>e</sup> eeuw zijn er vraagtekens gezet bij dit model.

Om verschillende redenen, waaronder afwijzing van cartesisch dualisme in het algemeen en groeiende aandacht voor (aspecten van) aandoeningen die minder duidelijke fysieke oorzaken hadden, is het biomedisch model in de tweede helft van de twintigste eeuw langzamerhand verdrongen door het zogeheten *biopsychosociale model*. Dit model gaat ervan uit dat diagnose en behandeling op drie niveaus kan plaatsvinden — zoals de naam al zegt gaat het om het biologische niveau (alwaar het overgrote deel van de kennis en inzichten verkregen middels het traditionele biomedische model gesitueerd werd), het psychologische niveau en het sociale niveau, waarbij deze drie als nauw met elkaar verbonden zijnde beschouwd worden. Zodoende deed een nieuw, multidisciplinair element zijn intrede in de medische wereld: vanuit verschillende disciplines worden over de drie verschillende niveaus uitspraken gedaan, diagnoses gesteld, behandelingen gesuggereerd etc., waarbij een nauwe samenwerking tussen de disciplines vereist is. Het gaat tenslotte in concrete gevallen steeds om *één* patient met een bepaald probleem, dat vanuit de verschillende richtingen benaderd wordt.

Recentelijk is er echter ook op het biopsychosociale model kritiek ontwikkeld, zie bijvoorbeeld [Butler et al. \[2004\]](#). Het biopsychosociale model wordt een impliciet dualisme verweten door erop te wijzen dat het weliswaar zowel fysieke, psychische als sociaal/contextuele aspecten van aandoeningen onderkent, maar deze nog steeds afzonderlijk, als op zichzelf staande beschouwt. Het gegeven dat er onverminderd sprake is van ‘medisch onverklaarbare symptomen’ waarbij deze status de betrokken symptomen impliciet een problematisch en controversieel karakter verleent lijkt dit verwijt te ondersteunen. Er is tot op heden echter nog geen alternatief voor het biopsychosociale model ontwikkeld dat redelijk algemeen geaccepteerd is. De alternatieven die wij zijn tegengekomen doen veelal een beroep op filosofische posities van buiten de analytische filosofie; genoemde [Butler et al. \[2004\]](#) bijvoorbeeld beroept zich o.m. op de reeds genoemde Merleau-Ponty. Een andere regelmatig aangehaalde alternatieve filosofische positie is die van [Varela et al. \[1993\]](#), waarin elementen van psychoanalyse, fenomenologie, cognitiewetenschappen en zelfs Boeddhistische meditatieve psychologie aangehaald worden om tot een omvattende, holistische visie op de mens te komen.

Het theoretisch kader dat wij in dit hoofdstuk uiteengezet hebben impliceert geen gedetailleerde invulling van het mensbeeld in de medische wereld; het is in beginsel compatibel met zowel het biomedische model als met het biopsychosociale model<sup>12</sup>. Aan de

---

<sup>12</sup>Gegeven een passende herinterpretatie van deze modellen.

andere kant *suggereert* onze visie echter wel een mensbeeld waarin een biologisch, psychologisch en sociaal aspect onderscheiden kunnen worden zonder letterlijk gescheiden te zijn — zoals we gezien hebben is het verschil tussen biologische en psychologische categorieën slechts gradueel. Daarmee hebben we het in de inleiding (zie p. 2) genoemde doel bereikt: *Een theoretisch kader schetsen waarbinnen CVS als een op zichzelf staand syndroom kan worden begrepen*. Daarom hoeven er geen pijnlijke situaties te ontstaan waarin, bijvoorbeeld, een arts zijn patiënt probeert uit te leggen dat de pijn die hij ervaart geen ‘echte’ pijn is maar eerder psychologische oorzaken kent. Verstoringen in hooggecompliceerde cognitieve processen zijn immers niet minder *reëel* dan ‘echte’, d.i. medisch verklaarbare, pijn. Vergelijk de volgende situaties:

- Medisch verklaarbare pijn in de rug
- Pijn in de rug doordat een kwaadwillend persoon de relevante zenuwen in het ruggenmerg prikkelt middels een daartoe ingebouwd apparaatje met afstandbediening
- Pijn in de rug doordat een kwaadwillend persoon de relevante gebieden in de hersenen prikkelt middels een daartoe ingebouwd apparaatje met afstandbediening
- Pijn in de rug doordat relevante zenuwbanen in hun normale werking verstoord zijn (denk b.v. aan een bijzonder soort infectie, of contact met een bepaalde ongunstig werkende stof)
- Pijn in de rug doordat relevante systemen in de hersenen in hun normale werking verstoord zijn
- Pijn in de rug doordat relevante systemen in de hersenen in hun normale werking verstoord zijn als gevolg van een bijzonder soort overbelasting van het cognitieve systeem
- Pijn in de rug doordat relevante systemen in de hersenen in hun normale werking verstoord zijn als gevolg van een bijzonder soort overbelasting van het cognitieve systeem, veroorzaakt door o.a. sociale druk

De genoemde situaties zijn natuurlijk slechts hypothetisch, maar het punt is duidelijk: waar zou de grens tussen ‘echte’ pijn en slechts ‘ingebeelde’, ‘psychologisch veroorzaakte’ pijn moeten liggen? Wat moet het verschil tussen die twee feitelijk uitmaken?

Met deze overwegingen sluiten we dit hoofdstuk af; in het volgende hoofdstuk zullen we proberen vanuit een metaperspectief tot een algemeen, interdisciplinair beeld te komen m.b.t. CVS. Hiermee gewapend zullen we vervolgens een korte blik werpen op therapieën voor CVS die op dit moment als relatief succesvol worden beschouwd.

## Hoofdstuk 4

# CVS: Een Interdisciplinaire Benadering

---

**I**N DE vorige twee hoofdstukken hebben we een biologische en een filosofische benadering van CVS uitgewerkt. De resultaten die we zodoende hebben verkregen zijn dan ook disciplinair, gebonden aan, inderdaad, de biologische respectievelijk filosofische discipline. In dit hoofdstuk willen we proberen de verkregen resultaten zodanig met elkaar te verbinden dat een interdisciplinair geheel ontstaat. Daartoe zetten we in de eerste sectie de disciplinaire resultaten tegen elkaar af, op zoek naar aanknopingspunten op grond waarvan we tot een overkoepelend geheel kunnen komen. Het zo gecreëerde metastandpunt stelt ons vervolgens in staat een interdisciplinair concept van CVS te formuleren. Dit geheel passen we vervolgens toe in de tweede sectie als uitgangspunt voor een korte excursie waarin we een blik werpen op enkele van de meest gangbare therapieën die momenteel ingezet worden voor CVS-patiënten.

### 4.1 Integratie van de Verkregen Resultaten: De Basis

#### 4.1.1 De Biologische Resultaten

Het algemene beeld dat uit de vele afzonderlijke studies naar (aspecten van) CVS naar voren lijkt te komen is, zoals we in hoofdstuk 2 hebben gezien, pluriform en complex. Een EBV-infectie kan bijvoorbeeld tot CVS leiden, maar dat betekent niet dat CVS terug te brengen valt tot een EBV-infectie, noch tot infecties in het algemeen. Het is waarschijnlijk dat ontregelingen in neuroendocrinologische en immunologische systemen een grote rol spelen bij CVS en in ieder geval tot de op dit moment biologisch identificeerbare symptomen gerekend dienen te worden.



Het sterke punt van de biologische benadering ligt in haar ‘harde’ resultaten: middels nauwkeurig onderzoek komen we tot interessante inzichten over (aspecten van) CVS, waar we m.b.t. beeldvorming en theorievorming over CVS niet omheen kunnen. Het zwakke punt ligt in het tussen haakjes geplaatste ‘aspecten van’ uit de vorige zin: vaak bieden de biologische onderzoeken gedetailleerde informatie over zeer specifieke aspecten van CVS, over bepaalde zeer specifieke biologische deelsystemen van het lichaam die *mogelijk* een belangrijke rol spelen m.b.t. CVS — mogelijk omdat het onzeker is welke rol de onderzochte fenomenen nu daadwerkelijk spelen. Een duidelijke oorzaak of oorzaken voor CVS heeft de biologie nog niet kunnen vinden en zal dit mogelijkerwijs zelfs nooit doen.

De kracht van de biologie echter ligt tevens in het gegeven dat dit ook helemaal geen voorwaarde is om wel degelijk waardevolle bijdragen te kunnen leveren aan keuze en ontwikkeling van behandelmethode en aan de vooruitgang in kennis over CVS. Een belangrijk voorbeeld hierbij is de reeds in het concluderende gedeelte van hoofdstuk 2 (§ 2.10) genoemde gebruik van antivirale medicatie bij virusinfectie-geassocieerde CVS. Het is echter wel van belang hier een nuance aan te brengen: de uitkomsten van deze studies geven sterk het vermoeden dat de virusinfecties en de antivirale medicatie een hoofdrol speelden in het ontstaan resp. behandelen van CVS, maar aangezien oorzaak en reden van verdwijnen van de symptomen bij die specifieke patiënten niet eenduidig is vastgesteld moeten we in overweging nemen dat de medicatie ook *niet* de uiteindelijke oorzaak van het verdwijnen van de symptomen zou kunnen zijn. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen wat de werkelijke invloed van medicatie in dergelijke gevallen kan zijn.

Een ander zwak punt van de biologische benadering ligt in het gegeven dat de biologie zich voornamelijk beperkt tot interne en externe niet-cognitieve factoren (zie § 3.3) en dus geneigd is wat wij ‘cognitieve factoren’ genoemd hebben buiten beschouwing te laten of in ieder geval geneigd is daarvan alleen het biologisch relevante gedeelte serieus te nemen. Deze uitspraak moeten we echter wel direct nuanceren: er zijn wel degelijk raakvlakken en aspecten van het cognitieve die meegenomen worden in biologisch onderzoek (bijvoorbeeld stress). Bovendien wordt er in de biologie wel degelijk gepoogd door te dringen tot de complexe processen en structuren in de hersenen die, volgens het theoretisch kader dat we in het filosofische gedeelte uiteengezet hebben, ten grondslag liggen aan cognitieve processen. Het is dan ook slechts een contingent gegeven dat de biologie niet zo veel te zeggen heeft over het psychologische aspect van CVS; dat zou in de toekomst wellicht anders kunnen worden.

#### 4.1.2 De Filosofische Resultaten

Vanuit filosofisch perspectief is in hoofdstuk 3 een algemeen theoretisch kader geschetst waarbinnen CVS als een op zichzelf staand syndroom kan worden begrepen (zie Doel 2 op p. 2). Dat hebben we bereikt door Millikans filosofie van de geest over te nemen, volgens welke mentale categorieën beschouwd dienen te worden als biologische categorieën, waardoor in beginsel geen scherpe scheiding van psychologische en biologische fenomenen nodig is. Psychologische entiteiten als gedachten en intenties zijn in feite biologische entiteiten, met bijbehorende functies. Die functies staan in zeer complexe verbanden, maar uiteindelijk dragen ze bij tot de zelfregulerende activiteit van het betrokken organisme, een individuele mens.

Het voordeel van een dergelijke visie voor theorievorming omtrent CVS is, zeker t.o.v. bijvoorbeeld het biomedische model (zie § 3.3.2), dat er geen onnodige discussie hoeft te ontstaan over de vraag of CVS nu als een biologisch of eerder een psychologisch fenomeen beschouwd dient te worden. Het is, hoe het ook zij, een biologisch fenomeen, omdat het optreedt in een biologisch wezen. Uiteraard is er om pragmatische redenen wel een onderscheiding te maken tussen primitievere en daardoor vaak gemakkelijker farmacologisch te beïnvloeden biologische systemen en de zeer complexe cognitieve systemen die op het eerste gezicht een veel abstracter soort bestaan lijken te leiden ergens in de hersenen. Vandaar dat we tot de volgende globale mogelijkheden kwamen wat betreft oorzaken voor CVS (zie p. 31):

	<i>Cognitieve oorzaken</i>	<i>Niet-cognitieve oorzaken</i>
<i>Externe oorzaken</i>	Sociale druk etc.	Infecties etc.
<i>Interne oorzaken</i>	Stress, perfectionisme etc.	Genetische aanleg etc.

Uiteindelijk is er echter, zoals gezegd, geen principieel verschil tussen cognitieve en niet-cognitieve oorzaken: chronische vermoeidheid voorafgegaan door een virusinfectie hoeft geen 'echter' symptoom te zijn dan chronische vermoeidheid als gevolg van psychologische anomalieën. Wat hier echter wel uit volgt, en dat is relevant voor de volgende sectie over therapieën, is dat dergelijke niet-essentiële<sup>1</sup> oorzaken van groot belang kunnen zijn voor de effectiviteit en dus de keuze van mogelijke behandelingsstrategieën.

Er is niet veel empirische inhoud gegeven aan deze suggesties, aangezien we op zoek waren naar een theoretisch kader waar de nodige empirische inhoud vervolgens in kan worden ingevoegd. Eventuele driegelede diagnose-criteria volgens de uitgangspunten van het biopsychosociale model (zie § 3.3.2) zouden, gezien het algemene karakter van onze overwegingen, probleemloos ingevoegd kunnen worden, zonder dat ons theoretisch

<sup>1</sup>Niet-essentiële in de zin waarin het griepvirus een *essentiële* oorzaak voor de griep is.

kader dit model vooronderstelt of onderschrijft. Zoals gesuggereerd aan het einde van het vorige hoofdstuk (p. 36) duidt ons kader echter eerder op een holistische opvatting van de mens, waarbij het biologische en psychologische aspect daadwerkelijk als slechts pragmatisch *onderscheiden* aspecten en niet als intrinsiek *gescheiden* niveaus worden beschouwd.

Daarin ligt de kracht van deze filosofische benadering: CVS kan ondanks zijn complexe karakter en diversiteit aan initiërende factoren wel degelijk als een eenduidig syndroom opgevat worden. Het gebrek aan verdere invulling, die sterk afhankelijk is van empirische gegevens, constitueert het zwakke punt van deze benadering.

### 4.1.3 Verbinding

Het meest voor de hand liggende punt waarop de biologische en filosofische benadering met elkaar verbonden kunnen worden ligt in het reeds aangeduide feit dat biologie een empirische wetenschap is terwijl filosofie dat niet is<sup>2</sup>. Het theoretisch kader dat de filosoof probeert uiteen te zetten, met al zijn conceptuele verbindingen, mogelijkheden en begrenzingen kan als het ware ingevuld worden met de resultaten uit biologisch onderzoek. Hier moeten we echter tevens oppassen dat we de situatie niet te zwart-wit zien: het is immers uitdrukkelijk *niet* het geval dat de biologie zonder enig theoretisch-conceptueel kader werkt. Integendeel, aan de biologie ligt een eigen kader ten grondslag. Dat vormt dan weer het onderwerp van een tak van filosofie die zich filosofie van de biologie noemt, en op dat niveau hebben we dus een eerste punt voor ons waar een verbinding gemaakt kan worden van de biologische benadering uit hoofdstuk 2 met de filosofische benadering uit hoofdstuk 3.

Hieruit volgt direct een verwant tweede verbindingselement: het zwakke punt van de biologische benadering dat ligt in haar eenzijdigheid wordt opgelost door haar te combineren met de filosofische aanpak. Omgekeerd wordt het gebrek aan empirische inhoud, wat we als het zwakke punt van de filosofische benadering geïdentificeerd hebben, opgevuld door hier de resultaten van het biologische onderzoek bij te betrekken.

Voor een gangbare biologische benadering zijn verschillende aspecten van (onderzoek naar) CVS problematisch, met name doordat, zoals we reeds vaststelden, niet duidelijk is wat nu precies oorzaak en wat gevolg van CVS is. Het problematische daarvan ligt in het feit dat het goed mogelijk en zelfs waarschijnlijk is dat CVS geen eenduidige oorzaken en gevolgen heeft. Dit voor de bioloog problematische concept van CVS kan op grond van een verbinding met onze filosofische resultaten worden aangepast, kan in een bredere context

<sup>2</sup>Alhoewel de meningen daarover zeer verdeeld zijn, zijn wij zelf niet van mening dat de filosofie het zonder enige empirische inhoud kan stellen; die heeft ze wel nodig, maar ze voert niet zelf empirisch onderzoek uit.

geplaatst worden. Het verliest het discipline-gebonden karakter van een biomedische ziekte in engere zin, zoals de griep of de mazelen, zonder echter daarmee volledig uit het gezichtsveld van de bioloog te verdwijnen. Sterker nog, onze visie benadrukt de *eenheid* van het menselijk wezen als biologische soort en daarmee de *continuïteit* van biologie met psychologie, sociologie etc. Wij plaatsen CVS in het centrum van deze disciplines als een eenduidige, in brede zin biologische aandoening. Het is daarmee een syndroom dat de bioloog uitdaagt over de contingente, traditionele grenzen van zijn discipline heen te kijken.

Zodoende komen we tot een interdisciplinair concept van CVS, volgens welke CVS geen aandoening met een bepaalde oorzakelijke essentie is maar een zeer pluriforme, complexe aandoening met bepaalde welomschreven symptomen en een per patiënt wisselende ontstaansgeschiedenis en verloop.<sup>3</sup>

In de volgende sectie werpen we een blik op verschillende therapievormen voor CVS tegen de achtergrond van de gegeven uiteenzettingen en het daaruit ontwikkelde interdisciplinaire concept van CVS.

## 4.2 Toepassing: Therapieën voor CVS

[Carruthers et al. \[2003\]](#) geven in hun omvangrijke bespreking van behandelingen voor CVS o.a. de volgende algemene richtlijnen:

- *Ondersteuning van de patiënt en diens welzijn vormen de eerste prioriteit.* De patiënt belandt in een klimaat van onzekerheid en verwarring vanwege de twijfelachtige status van het syndroom en kan daar ondersteuning bij gebruiken.
- *Informeren van de patiënt.* Zowel de patiënt zelf als zijn directe omgeving (familie) dienen goed geïnformeerd te worden over de aard, status en vooruitzichten van de aandoening.
- *Behandeling toegesneden op de concrete patiënt.* Symptomen wisselen sterk per patiënt, evenals de situaties, omstandigheden en gebeurtenissen waarin symptomen verbeteren en verslechteren. Duidelijk overzicht hiervan draagt bij aan goede behandeling.
- *Participatie van de patiënt.* Een actieve houding van de patiënt in het behandelingstraject is vereist; zijn zelfwaarneming en -kennis dienen serieus genomen te worden.

Deze richtlijnen laten duidelijk zien dat behandeling van CVS in ieder geval op dit moment niet (slechts) uit het voorschrijven van één of ander geneesmiddel kan bestaan. Zoals bij het ontstaan van CVS vaak infecties gemeld worden maar er tevens aanwijzingen zijn dat niet-infectueuze factoren als langdurige fysieke of mentale stress, slaapproblemen,

<sup>3</sup>Een filosofische voetnoot: wellicht is hier Wittgensteins befaamde concept van 'familiegelijkenis' van toepassing (zie [Wittgenstein \[1953\]](#)).

negatieve gebeurtenissen etc. regelmatig een grote rol spelen, dient ook voor de behandeling van CVS een benadering vanuit zowel de farmaceutische als de therapeutische kant overwogen te worden. Bovendien is alleen het omgaan met CVS in het dagelijks leven al een uitdaging waar veel patiënten niet of nauwelijks tegen opgewassen zijn, waardoor persoonlijke ondersteuning voor het slagen van elke vorm van behandeling een noodzakelijke voorwaarde is.

Onze interdisciplinaire opvatting van CVS strookt met deze bevindingen. Een farmaceutische en psychotherapeutische benadering sluiten elkaar in onze visie geenszins uit, noch volgt daaruit dat CVS aldus opgedeeld dient te worden in twee verschillende aandoeningen waarbij de ene om een farmaceutische, de andere om een therapeutische benadering vraagt. Integendeel, beide behandelstrategieën werken op hetzelfde organisme.

We hebben tot nu toe wel e.e.a. gezegd over eventuele farmaceutische behandelingen van CVS (zie hoofdstuk 2), maar over de verschillende niet-farmaceutische *therapieën* die ingezet worden voor CVS-patiënten hebben we nog niets specifiek gezegd. Nu we een omvattender grip op CVS hebben ontwikkeld, kunnen we, ondanks het feit dat we geen discipline inbreng hebben van een psycholoog of psychiater, een korte blik werpen op twee populaire therapieën voor CVS: cognitieve gedragstherapie (CGT) en *graded exercise* therapie (GET).

#### 4.2.1 Cognitieve Gedragstherapie

CGT is een vorm van psychotherapie die zich richt op het beïnvloeden van cognities, vooronderstellingen/vooroordelen, overtuigingen en gedrag. De aanpak hangt sterk van de betrokken aandoening en de betrokken patiënt af maar houdt over het algemeen in: een dagboek van belangrijke gebeurtenissen en daarmee geassocieerde emoties, gedachtes en gedrag bijhouden; vragen stellen bij en toetsen van cognities, vooronderstellingen, evaluaties en overtuigingen die onrealistisch zijn en een naar een negatieve invloed tenderen; langzaam activiteiten aangaan die normaliter vermeden worden; nieuwe manieren van reageren en gedrag uitproberen; technieken toepassen die ontspanning en afleiding bewerkstelligen. Deze therapie richt zich zodoende sterk op het beïnvloeden van overtuigingen en wensen, in de hoop dat dat tot andere handelingen leidt — merk het verband met het verklaringsmodel voor handelingen op (zie §§ 3.1.1 en 3.3). CGT wordt zowel individueel als in groepen toegepast.

CGT gericht op CVS-patiënten omvat meestal de volgende elementen [zie Prins et al. 2006]: uitleg van het syndroom; motivatie voor de therapie zelf; vragen stellen bij en

toetsen van vermoeidheids-gerelateerde cognities/overtuigingen; opbouwen en bijhouden van een basishoeveelheid fysieke activiteit; plannen van arbeidsrehabilitatie en/of rehabilitatie van andere persoonlijke activiteiten. Het doel van de therapie is allereerst: controle krijgen over de symptomen.

CGT wordt vanuit twee zeer verschillende visies ingezet voor CVS-patiënten [Caruthers et al. 2003; Sharpe 1996]. De eerste gaat ervan uit dat CVS een onomkeerbaar gegeven is maar gelooft dat een middels CGT te bereiken beter begrip van en omgang met de aandoening de kwaliteit van leven voor CVS-patiënten aanzienlijk kan verbeteren. De tweede visie heeft een positievere insteek en gaat ervan uit dat CGT niet slechts palliatief maar curatief ingezet kan worden, dat CVS er dus mee te genezen is [Sharpe 1996]. Deze visie gaat er dus van uit dat CVS een toestand is die uitsluitend in stand wordt gehouden door bepaalde interactie tussen cognitie, gedrag en emotionele processen. Prins et al. [2001] beweert zelfs dat CVS-patiënten direct na de diagnose naar een bekwaam psychotherapeut doorgestuurd moeten worden, zonder nog allerlei langdurig en voor de patiënt niet bevorderlijk onderzoek door medisch specialisten te laten doen. Dit is een zeer sterke uitspraak die wij, gezien onze conclusies m.b.t. infecties geassocieerd met CVS niet kunnen accepteren; dergelijke eenzijdige benaderingen zouden zelfs schadelijk kunnen zijn voor bepaalde patiënten (zie o.a. § 2.10).

De tweede visie lijkt te impliceren dat CVS toch vooral ‘tussen de oren’ zit, dat de primaire oorzaken van cognitieve, emotionele en gedragsmatige aard zijn, waaruit in een onbewaakt ogenblik de conclusie getrokken zou kunnen worden dat de symptomen die door de patiënt worden ervaren niet ‘echt’ zijn. Bovendien lijkt deze visie veel van de resultaten van biologisch onderzoek te negeren. Moeten we deze visie dus afwijzen, en CGT beschouwen als een hoogstens ondersteunende (palliatieve) therapie, zoals de eerstgenoemde visie stelt? Ons interdisciplinair concept van CVS biedt een uitweg uit dit dilemma: het is goed mogelijk het lichaam langs cognitieve weg te beïnvloeden, zodoende zou CGT *in principe* curatief kunnen werken zonder daarmee te impliceren dat CVS *geen* (of geen ‘echte’) biologische componenten kent.

#### 4.2.2 Graded Exercise Therapie

GET is een therapie gebaseerd op een fysiologisch model van deconditionering. Deze vorm van therapie richt zich niet op het beïnvloeden van cognitieve processen en heeft zodoende van zichzelf een eenvoudiger karakter dan de complexere CGT [Prins et al. 2006]. Vaak omvat de therapie een vorm van aerobe oefeningen (*aerobic exercise*; gemiddeld intensieve activiteit zoals toegepast voor conditietraining). Bij CVS wordt GET vaak toegepast in combinatie met CGT.

De resultaten die met alleen GET zijn geboekt zijn minder positief dan de resultaten die met CGT behaald worden; uit diverse studies blijkt dat de positieve resultaten zich vaak beperken tot ‘je een beetje beter voelen’, en dat daarnaast een significante groep CVS-patiënten zelfs een verslechtering van hun toestand als gevolg van GET rapporteerde [Carruthers et al. 2003].

Vanuit filosofisch oogpunt kan over GET opgemerkt worden dat de minder positieve resultaten niet onverwacht zijn, aangezien het zich baseert op een sterk behaviouristisch uitgangspunt, volgens welke er naast stimulus en respons (gedrag) geen verdere invulling van mentale begrippen ondernomen mag/kan worden — een visie die door de meeste filosofen al lang weer verlaten is. Specifieker vanuit ons theoretisch kader in deze scriptie beschouwd moeten we tevens concluderen dat GET van een veel te beperkte visie uitgaat zodat het hoogstens een rol zou kunnen spelen als *onderdeel* van een omvattender behandelingsprogramma (bijvoorbeeld in combinatie met CGT), waarbij het waarschijnlijk sterk afhankelijk is van de patiënt in kwestie of het aanslaat.

### 4.2.3 Farmacologische Behandelmethoden

Vele studies zijn ondernomen om een mogelijke effectieve behandelmethoden voor CVS te vinden, maar tot op heden is er nog geen universele aanpak gevonden. In een recent overzichtsartikel over CVS [Van Geelen et al. 2007] wordt gemeld dat met betrekking tot medische en farmacologische therapieën onder andere behandelingen door toediening van intraveneuze immunoglobine (IVIG), hydrocortison, antidepressiva, voedingssupplementen en galantamine hydrobromide zijn onderzocht; tevens is homeopathische behandeling bekeken. Hierbij kon van geen enkele behandeling de effectiviteit aangetoond worden; de conclusie was dat momenteel enkel van de niet-farmacologische behandelmethoden CGT en GET bekend is dat ze bij sommige CVS-patiënten effectief zijn.

Wat de precieze waarde is van een dergelijke constatering voor de vraag of één van bovengenoemde farmacologische behandelingen niet desondanks kan bijdrage tot herstel van CVS moet ons inziens nader overwogen worden; hier komen we kort in het volgende hoofdstuk op terug. Opgemerkt dient te worden dat bovengenoemde farmaca onderzocht werden met betrekking tot het vinden van een mogelijke effectieve behandeling van CVS in het algemeen. In hoofdstuk 2 hebben we reeds melding gemaakt van studies waarbij de werking van farmaca bij CVS-patiënten met één of meerdere specifieke virusinfecties wel degelijk effect lijkt te hebben.

## Hoofdstuk 5

# Conclusie

---

**I**N DEZE SCRIPTIE hebben we gepoogd tot een interdisciplinaire benadering van CVS te komen door een biologische insteek met een filosofische te combineren en tot één overkoepelend geheel samen te smeden. In het vorige hoofdstuk hebben we de disciplinaire inzichten uit hoofdstukken 2 en 3 samengevat en geprobeerd aanknopingspunten te vinden op basis waarvan we deze disciplinaire resultaten met elkaar hebben verbonden zodanig dat ze elkaar aanvullen en in een harmonisch, overkoepelend geheel resulteren. We zijn daarmee tot een concept van CVS gekomen volgens welke het een zeer pluriforme, complexe aandoening met bepaalde welomschreven symptomen en een per patiënt wisselende ontstaansgeschiedenis en verloop is. Het plaatst CVS op het grensgebied van biologie, psychologie en sociologie, waarbij deze gebieden uitdrukkelijk als pragmatisch *onderscheiden* aspecten en niet als intrinsiek *gescheiden* niveaus worden beschouwd.

In dit afsluitende hoofdstuk willen we proberen de laatste doelstelling (zie de Inleiding, p. 2) voor deze scriptie te bereiken, waarin we beloofden implicaties van ons interdisciplinaire resultaat voor het vormgeven van verder onderzoek naar CVS alsmede voor de bepaling van de juiste behandeling en het ontwikkelen van alternatieve behandelingsstrategieën te expliciteren. We hopen zodoende een kleine bijdrage te kunnen leveren aan het huidige debat omtrent CVS, en tevens de voordelen en daarmee de noodzaak van een interdisciplinaire aanpak te benadrukken.

### 5.1 Implicaties voor Onderzoek

Voor biologisch onderzoek is het van belang uit te gaan van een interdisciplinair concept van CVS zoals we dat uiteengezet hebben in § 4.1.3 om onnodige misverstanden en dilemma's uit de weg te gaan — zoals bijvoorbeeld (1) het misverstand dat een biologisch onderzoek pas een substantiële bijdrage kan leveren als het een duidelijke *oorzaak* of een



duidelijk *gevolg* van CVS weet te identificeren (zie § 4.1.1); (2) het dilemma dat CVS óf een biomedische, óf een psychologische aandoening hoort te zijn (zie § 3.3); (3) het misverstand dat CVS een eenduidige oorzakelijke essentie moet hebben (zie § 4.1.3); (4) het negeren van specifiek psychologische/sociologische aspecten van CVS (zie § 4.1.1). Door van een opvatting van CVS uit te gaan zoals wij die geschetst hebben kunnen biologische onderzoeksresultaten relevante inzichten opleveren, zoals het verband van CVS met infecties, de specifieke details van ontregelingen van het immuunsysteem etc. bij bepaalde groepen van CVS-patiënten etc., die kunnen leiden tot efficiënte behandelmethodes en zodoende bij kunnen dragen tot genezing.

Daarnaast is het voor een goed begrip van CVS noodzakelijk dat de resultaten van biologisch onderzoek, die veelal betrekking hebben op zeer specifieke fenomenen, (deel)systemen van het lichaam, etc., ingebed worden in een opvatting van CVS vanuit een ruimer, interdisciplinair perspectief; hierdoor kunnen inzichten over een breder spectrum met elkaar vergeleken worden zodat verder onderzoek op een efficiënte manier ingericht en uitgevoerd kan worden — hierbij komen uiteraard tevens resultaten van psychologische en sociologische aard kijken. Een zinvolle onderverdeling van CVS in subtypen — met oog voor alle relevante disciplines — kan leiden tot het op systematische wijze gericht vormgeven van onderzoek. De bijdrage die de biologie aan inzicht in en behandelmethodes voor CVS kan bieden is onontbeerlijk.

Tenslotte is het van belang de in deze scriptie slechts schetsmatig weergegeven conceptuele kaders uit de filosofie (zowel de uitgebreider besproken theorie van Millikan als de slechts aangeduide verdere theorieën; zie §§ 3.3.1–3.3.2) verder uit te werken en toe te spitsen op CVS in het bijzonder, waarbij de gebruikte modellen uit andere disciplines betrokken dienen te worden — zoals bijvoorbeeld het *Unifying Model of CVS* uit hoofdstuk 1 [Prins et al. 2006]; zie Fig. 1.1 op p. 8. Een preciezere uitwerking van hoe de daarin genoemde factoren (aanleg en initiërende en instandhoudende factoren) zich tot elkaar verhouden en elkaar beïnvloeden kan ons inziens een goed algemeen aanknopingspunt bieden om tot een beter inzicht in de structuur en de werking van CVS te komen. Hiermee kan een gemeenschappelijke basis voor onderzoek naar CVS gecreëerd worden op grond waarvan ons interdisciplinaire concept van CVS steeds verder verrijkt en aangevuld kan worden. Dit draagt uiteraard ook bij tot een betere keuze van behandeling.

## 5.2 Implicaties voor Behandelingskeuze en -ontwikkeling

De belangrijkste les die deze scriptie leert voor de keuze van behandeling is dat steeds eerst en vooral naar het individuele geval gekeken dient te worden. CVS is, zoals de zaken er nu voor staan, op te vatten als een complexe en veelvormige aandoening met

zeer waarschijnlijk per individu sterk wisselende oorzaken, symptomen en ziekteverloop. Gevallen van CVS waarbij een infectie meespeelt zouden gebaat kunnen zijn bij een behandeling met farmacologische middelen, wat niet betekent dat dat de *enige* therapie is voor zulke gevallen; een combinatie met andere vormen van therapie is goed denkbaar. Aan de andere kant is het voorstelbaar dat er tevens gevallen zijn die volledig curatief behandeld kunnen worden met uitsluitend CGT of een andere vorm van psychotherapie.

Inzicht in de biologische aspecten van CVS kan een essentiële bijdrage leveren aan de keuze en ontwikkeling van behandelingsmethoden, zoals we al een aantal keren opgemerkt hebben i.v.m. infecties en CVS (zie o.a. § 2.10), ook al zal er hoogstwaarschijnlijk geen ‘pilletje’ tegen CVS ontwikkeld worden. Aan de andere kant zou het kunnen zijn dat bepaalde groepen CVS-patiënten niet gebaat zijn bij medicatie maar eerder bij andere vormen van therapie. Hier doen zich vragen voor die slechts beantwoord kunnen worden door uitgebreid onderzoek te doen zoals we dat hierboven uiteen hebben gezet.

Uit pragmatische overwegingen is het voor een goede oriëntatie op mogelijke behandelingen van belang te onderzoeken of er typische gevallen van CVS te vinden zijn op grond waarvan een subtypering van CVS ondernomen kan worden; een dergelijke onderverdeling in subtypen kan het zoeken naar een geschikte behandelingsstrategie aanzienlijk vereenvoudigen en bespoedigen.

### 5.3 Ter Afsluiting

CVS is een ernstige aandoening die jarenlang kan duren en waar slechts een klein percentage patiënten weer volledig van herstelt. Met de uiteenzettingen en overwegingen die we in deze scriptie gepresenteerd hebben hopen we licht geworpen te hebben op de complexe problematiek van CVS, zowel wat betreft wetenschappelijke theorievorming als wat betreft therapiekeuze. Funest voor beide projecten is het op één grote hoop gooien van alle CVS-gevallen, of zich dat nu uit in een afwijzing van CVS als iets wat toch maar ‘tussen de oren’ zit of in een eenzijdige benadering van het syndroom vanuit biomedische of psychologische optiek. We hebben gepleit voor een interdisciplinaire benadering die CVS vanaf een metaniveau als een complexe, pluriforme maar toch eenduidige aandoening beschouwt. Voor de keuze en ontwikkeling van behandeling is het daarnaast van groot belang elk individueel geval afzonderlijk te bekijken.

## Appendix A

# Verklaring van Biologische Termen

---

Deze appendix verklaart een aantal van de in deze scriptie gebruikte biologische termen. De verklaringen zijn grotendeels ontleend aan het *Pinkhof Geneeskundig Woordenboek*, te vinden op internet (<http://www.pinkhof.eu>).

**adrenocorticotroop hormoon (ACTH)** een in de hypofysevoorkwab geproduceerd hormoon dat de bijnierschors aanzet tot productie van bijnierschors hormonen (corticoïden, corticosteroiden) (*syn.: corticotropine, corticotrofine*)

**aerosol** dispersie van kleine deeltjes ( $10^{-4}$  tot  $10^{-7}$  cm) in een gas

**angiotensine-convertering enzyme (ACE)** [Engels] zet angiotensinogeen om in angiotensine, wat een bloeddrukverhogende werking heeft

**antigeen** [Grieks, anti; gennan = voortbrengen]

1. stof die door het afweersysteem als lichaamsvreemd wordt beschouwd en daarom aanleiding geeft tot productie van antistoffen; behalve toxinen of celementen van bacteriën en virussen kunnen ook cellen van getransplanteerde organen als antigeen functioneren; zie ook **antistof**;
2. een immuunreactie opwekkend

**antistof, antilichaam** substantie die hetzij van nature in een organisme aanwezig is, gericht tegen een antigeen (bijv. bloedgroep-antigeen), hetzij door een organisme wordt geproduceerd bij inwerking van een antigeen; alle antistoffen zijn proteïnen (gammaglobulinen), die 'immunoglobulinen' worden genoemd; antistoffen worden ingedeeld in vijf klassen o.b.v. verschillen in structuur, functie en aminozuurvolgorde van de zware ketens: IgM, IgG, IgA, IgD en IgE

**apoptose (geprogrammeerde celdood)** [Grieks, apo; ptosis = val, instorting] het fysiologisch uitvallen van cellen en opruimen van de fragmenten die door fagocyten worden opgenomen en daarin door lysis of door lysosomale enzymwerking worden afgebroken

**autoantilichaam, autoantistof** antistof, gericht tegen lichaamseigen antigenen; veroorzaakt een auto-immuunreactie

**bacterie** in 1683 door Van Leeuwenhoek ontdekte micro-organisme ter grootte van 0,1-10  $\mu\text{m}$ , eencellig en vrijlevend; bacteriën hebben één ringvormig chromosoom, maar geen celkern of celorgaanjes die aparte functies uitvoeren en meestal geen chlorofyl; zij maken hun eigen eiwitten en vermenigvuldigen zich ongeslachtelijk door celdeling; van alle bestaande levensvormen zijn de bacteriën het oudst (>3,5 miljard jaar); met de blauwwieren, archaea en de rickettsiae vormen zij de groep der prokaryoten; verschillende kunnen zwemmen met een zweepstaart

**B-cel** 1. lymfocyttaire cel, voornamelijk afkomstig uit beenmerg; voorlopercel van plasmacellen die antistoffen produceren

2. lymfocyt die aan het oppervlak eiwitten (receptoren) heeft waarmee lichaamsvreemde stoffen (ook meestal eiwitten) van eigen stoffen kunnen worden onderscheiden; wanneer een B-cel zich aan zo'n lichaamsvreemde stof (antigeen) bindt, gaat deze zich delen; de cellen die daarbij ontstaan, maken vervolgens antistoffen (wederom eiwitten), die zich aan het antigeen van de indringer binden; de indringer kan daardoor worden herkend en onschadelijk worden gemaakt door een ander type witte bloedcel, de macrofaag; voor elk antigeen wordt een specifiek antistof gemaakt; de B-cellen beschikken nl. over een geheugen ter herkenning van een antigeen waarmee ze eerder te maken hebben gehad; ze kunnen dan direct met de productie van de benodigde antistof beginnen; dit is de reden waarom veel infectieziekten slechts eenmaal keer in een mensenleven optreden
- Brucella** Sir David Bruce (1855-1931), microbioloog, Australië en Engeland; isoleerde in 1887 op Malta voor het eerst de naar hem genoemde bacterie *Brucella melitensis* uit de milt van een aan Malta-koorts gestorven soldaat
- catechol-O-methyltransferase (COMT)** enzym in lever en nieren, werkzaam bij de afbraak van epinefrine en norepinefrine tot *vanillyl mandelic acid* (VMA)
- centraal zenuwstelsel (CZS)** hersenen plus ruggenmerg
- controlegroep** groep waarmee een te onderzoeken groep wordt vergeleken om het effect van een interventie te beoordelen
- corticosteroïden** door de bijnier afgescheiden hormonen; voorkomen overmatige afweerreacties, zoals ontstekingsreacties, remmen de productie van afweerstoffen en onderdrukken ziektegevoel, pijn en koorts
- cortisol** een van de glucocorticoïden, product van de zona fasciculata van de bijnierschors; heeft grote invloed op allerlei stofwisselingsprocessen, o.a. op de glucosehuishouding; alle effecten staan i.v.m. stresssituaties van het lichaam; doet de bloedglucoseconcentratie stijgen, bevordert de gluconeogenese uit stoffen die niet tot de suikers behoren, bijv. uit eiwitten en vetten; remt de afgifte van ACTH-RH in de hypothalamus, waardoor de ACTH-productie wordt tegengegaan (negatieve terugkoppeling)
- Coxiella burnetii** verwekker van Q-koorts, overgebracht via excreten van schapen, geiten, runderen, knaagdieren en tekenfeces; vroegere namen: *Rickettsia burnetii*, *Burnetia burnetii*
- cytokinen** klasse van lokaal actief regulerende glycoproteïnen met hormoonachtige werking; hier toe behoren o.a. interferon, erythropoëetine en leukopoëetine
- cytotoxiciteit** immunologische reactie, gericht tegen geïnfecteerde cellen die te groot zijn voor fagocytose; de targetcellen worden gelyseerd door perforinen uit cytotoxische T-celgranules of worden aangezet tot apoptose (gecontroleerde celdood)
- endocarditis** ontsteking van de binnenbekleding van het hart en de kleppen door micro-organismen, vrijwel altijd van bacteriële aard (i.t.t. pericarditis: vnl. viraal)
- endogeen** [Grieks, endon; gennan = voortbrengen]
1. van binnen uit ontstaan (bijv. e. urinezuur, ontstaan uit celkernen);
  2. gevolg van een hereditaire aanleg (bijv. e-gene psychose); tegenstelling: exogeen;
  3. (psychiatrie) als gevolg van een oorzaak in het lichaam
- enterovirus** ondergroep van de picornavirussen (RNA); perorale infectie, uitscheiding met de feces, laat immuniteit na; hiertoe behoren poliomyelitisvirus, Coxsackievirus A en B, ECHO-virus
- epidemiologie** [Grieks, epi = op; demos = volk] leer van de frequentie van het optreden van ziekten en factoren die de frequentie bepalen
- erythema infectiosum** rodehond-achtige infectieziekte, met erytheem dat in het gezicht begint (*slapped-cheek disease*), soms met vlindervorm, daarna op romp en ledematen; grote, licht verheven, grillige confluerende plekken

- etiologie** [Grieks, aitia = oorzaak] leer van de oorzaak van een bepaalde ziekte of aandoening
- fagocyt** [Grieks, phagein = eten; kytos = cel, blaasje] cel die uit haar omgeving vaste deeltjes, o.a. bacteriën, in zich kan opnemen en verteren
- fMRI** zie MRI
- gastrointestinalis** [Latijn, -le] m.b.t. maag en darm (*syn. gastro-intestinaal*)
- glucocorticoïden, glucocorticosteroiden, glucosteroiden** [G, glykys; L. cortex = schors] groep van in de zona fasciculata van de bijnierschors gevormde corticosteroiden; bevorderen de gluconeogenese, waarbij de bloedglucoseconcentratie stijgt en het gehalte aan glycogeen in de lever toeneemt; bij verhoogde productie ontstaat het Cushingsyndroom; worden met de urine uitgescheiden als 17-hydroxycorticoïden
- glycoproteïden, glycoproteïnen** verbindingen bestaande uit suiker plus eiwit (bijv. mucine, mucoid, chondroproteïne)
- granulocyt** [Grieks, kytos = cel] leukocyt met korrels in het protoplasma; al naar de kleurstofaffiniteit van de korrels onderscheidt men eosinofiele, basofiele en neutrofiële granulocyten
- homeostase, homeostasis** [Grieks, homoiōs; stasis = toestand] de neiging van een organisme tot handhaving van een 'inwendig evenwicht', i.h.b. betreffende de lichaamstemperatuur, de hartfrequentie, de bloeddruk, de hormonale verhoudingen, de water- en de mineralenbalans en alle verdere biofysische functies
- humoraal** m.b.t. lichaamsvloeistof, bloedplasma (vaak in tegenstelling tot cellulair)
- immunoglobuline (Ig)** antistof die bestaat uit een glycoproteïne, opgebouwd uit twee zware en twee lichte ketens van wisselende samenstelling; wordt onderverdeeld in 5 klassen: G, A, M, D en E; elk immunoglobuline heeft een basisstructuur van twee typen ketens, waarvan 2 kort (L = light chain) en 2 lang (H = heavy chain); het verschil tussen de vijf klassen ligt in de zware ketens, die aangeduid worden als  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  en  $\epsilon$ ; IgG maakt 75% uit van de immunoglobulinen in bloedserum, IgA 16%, IgM 8%, IgD en IgE beslaan een klein percentage; IgE is verantwoordelijk voor anafylactische reacties en is vermoedelijk identiek met 'reagine'
- interferon** laagmoleculair glycoproteïne, afkomstig van allerlei lichaamscellen, gericht tegen virale infecties; hebben een remmende invloed op celgroei en spelen een rol bij de regulatie van immuunprocessen
- interleukine-6 (IL-6)** cytokine dat B-cellen aanzet tot antilichaamproductie; stimuleert tevens acute-fase-eiwitproductie in de lever; wordt geproduceerd door macrofagen, B- en T-cellen, fibroblasten en endotheelcellen
- leukocyten** [Grieks, leukos; kytos = cel]
1. verzamelaanduiding voor alle soorten witte bloedcellen samen: granulocyten, lymfocyten, monocyt, plasmacellen, megakaryocyten; normaliter  $4,0-10,0 \times 10^9$  per liter bloed;
  2. i.e.z. granulocyt, gekenmerkt door endoplasmatische eosinofiele, basofiele of neutrofiële granula en een segmentvormige kern
- lymfocyt** mononucleaire, niet-fagocyterende leukocyt, immunocompetente cel in bloed, beenmerg en lymfweefsel; wordt onderverdeeld in B- en T-lymfocyten
- magnetic resonance imaging (MRI)** beeldvormende techniek waarbij wordt gebruikgemaakt van een magnetisch veld en laag-energetische (dus niet ioniserende) radiogolven; door de aanwezigheid van het magnetisch veld stellen alle atomen zich op in dezelfde richting; deze richting worden door een radiosignaal uit positie gebracht; bij MRI wordt de aanwezigheid van een zeer hoog percentage waterstofatoomkernen (protonen) in het menselijk lichaam benut; deze protonen worden in een aangeslagen toestand gebracht door de patiënt in een sterk magneetveld te brengen (0,15-2 Tesla) en vervolgens energie aan de protonen (vnl. in

water en vetweefsel) toe te voegen met behulp van radiogolven; hierna zenden de protonen de aldus toegevoegde energie uit in de vorm van radiogolven, die door een antenne worden opgevangen; de hoogte van de energie die vrijkomt door terugkeer in de beginrichting is afhankelijk van de atoomsoort en wordt aangeduid met 'kernspinresonantie'; MRI is vrijwel risicoloos doordat er geen ioniserende straling wordt gebruikt; bovendien kunnen doorsneden in alle gewenste richtingen worden gemaakt, in tegenstelling tot bij CT, waar alleen dwarsdoorsneden mogelijk zijn; een nadeel van MRI ten opzichte van CT is de betrekkelijk lange opnametijd en daarmee de gevoeligheid voor beweging, zoals darmperistaltiek en ademhaling; de belangrijkste toepassing van MRI ligt dan ook in onderzoek van die orgaansystemen die grote contrastverschillen vertonen en waarbij geen onregelmatige bewegingen voorkomen, zoals hersenen, spieren en skelet, maar ook bekkenorganen, lever en nieren lenen zich goed voor MRI; het syn. 'magnetische kernspinresonantie' betreft niet de toepassing, maar een aspect van de toegepaste techniek en is dus te smal

**myalgie, myalgia** [Grieks, mys = spier; algos = pijn] spierpijn in rust of bij activiteit

**mycoplasma** [Grieks, mykes = paddestoel] geslacht van bacterieachtige, pleiomorfe (zonder vaste vorm) micro-organismen zonder celwand (alleen een membraan)

**messenger-RNA (mRNA)** transcribeert genetische informatie van DNA naar het systeem van de cel dat deze gebruikt om proteïnes te vormen

**monoamineoxidase, monoamino-oxidase (MAO)** enzym dat biogene aminen (bijv. dopamine, serotonine, fenylethylamine) afbreekt; door desaminering ontstaat uit een aminogroep en een carboxylgroep

**neutrofiële granulocyt** de meest voorkomende granulocyt, heeft een gesegmenteerde kern; dient voor afweer tegen o.a. bacteriële infecties; bevat azurofiële granula; wordt afgebroken na fagocytose van micro-organismen, waardoor pus wordt gevormd

**pathogenese** [Grieks, pathos = hartstocht/verslaving; gennese = ontstaan] het (meestal stapsgewijze) ontstaan, ontwikkelen en verloop van een aandoening of ziekte

**pneumonitis** [Grieks, pneumon = long] term gebruikt voor lokale acute ontsteking van longweefsel zonder toxemie

**polymorfie, polymorfisme** [Grieks, polys = veel, morphe = vorm] veelvormigheid, het voorkomen in verscheidene gedaanten

**polymorfisme** het naast elkaar voorkomen van twee of meer genetisch bepaalde alternatieve vormen waarvan het minst frequente allel een frequentie heeft van meer dan één procent; hiertoe behoren de bloedgroepen en de weefselgroepen van het HLA-systeem, die worden aangetroffen op het oppervlak van de cellen en een grote rol spelen bij de afstoting na transplantatie; men onderscheidt restrictiefragmentlengtepolymorfismen (RFLP's) en single nucleotide polymorfismen (SNP's); RFLP's berusten op basenverschillen die resulteren in de aan- of afwezigheid van een knipplaats voor restrictie-enzymen; deze enzymen zijn afkomstig van micro-organismen en knippen het DNA bij een bepaalde volgorde; ook SNP's zijn basenpaarverschillen; tussen twee personen zijn er zo'n 600.000 verschillen, die goed voor uiteenlopend genetisch onderzoek kunnen worden gebruikt; wanneer bijvoorbeeld een zeldzame variant naast een ziekteveroorzakende mutatie is gelegen, kan deze variant worden gebruikt om de doorgifte van de ziekte te bestuderen

**polypeptide, polyamide** een kleine proteïne (b.v. glucagon, insuline) die is samengesteld uit een aantal peptiden met de groep =CH.CO.NH.CH=. De grens tussen proteïnes (eiwitten) en polypeptiden is arbitrair.

**prikkelbaredarmsyndroom (PDS)** motiliteitsstoornis van het colon (dikke darm), zich uitend in chronisch recidiverende buikpijn, wisselend defecatiepatroon (ontlasting) en vaak passagie van slijm per anum, in afwezigheid van aantoonbare morfologische of biochemische afwijkingen (*syn.: spastisch colon, irritable bowel syndrome, IBS, irritable colon*)

- RNA (ribonucleïnezuur)** nucleïnezuur, bestanddeel van kerneiwitten, meestal als enkele streng van nucleotiden, elk bestaande uit een geraamte van suiker, fosfaat en één van de vier organische basen adenine, uridine, guanine en cytosine (A, U, G, C), dus zoals DNA maar met uridine i.p.v. thymine
- serotonerg** m.b.t. serotonine, bewerkstelligd door serotonine
- serotonine** catecholamine met vaatvernauwende, epinefrineachtige werking; s. wordt gevormd in trombocyten, mestcellen, de hersenen, de enterochromaffine cellen van het darmepitheel en in carcinoïdtumoren
- sympathisch zenuwstelsel** deel van het autonoom zenuwstelsel
- T-cel** lymfocyt die reageert als een antigeen zich al aan een lichaamscel heeft gebonden; T-cellen zijn niet alleen gericht op het vernietigen van geïnfecteerde cellen, maar spelen ook een belangrijke rol bij het regelen van de afweer; zie de verwijzingen voor de drie specifieke typen
- Th1-cel (T-helper1-cel)** T-helpercel die de volgende cytokinen produceert: interleukine-2 en interferon- $\gamma$ ; functie: activatie B- en T-lymfocyten; werkt zowel antagonistisch als synergistisch met Th2-cellen
- Th2-cel (T-helper2-cel)** T-helpercel die de volgende soorten interleukine (dat zijn cytokinen) produceert: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10; functie: activatie B- en T-lymfocyten; werkt zowel antagonistisch als synergistisch met Th1-cellen;
- T-helpercel, T-helperlymfocyt** zie **lymfocyt**
- TGF-beta (transforming-growth factor beta)** familie van vijf sterk verwante cytokinen die bindweefselgroei en collageenvorming stimuleren en vrijwel alle immunologische en hemopoëtische functies remmen
- tropisme** [Grieks, tropos = richting] door een prikkel van buiten veroorzaakte beweging in de richting van die prikkel (= positief t.) of van die prikkel af (negatief t.)
- vasoconstrictie** [Latijn, vas; constrictio = samensnoering] vaatvernauwing door samentrekking van contractiele elementen in de vaatwand
- vasodilatatie** [Latijn, dilatate = uitspreiden] vaatverwijding als gevolg van verslapping van gladde spieren in de vaatwand, i.h.b. de arteriolen en de precapillaire sfincters; komt hoofdzakelijk door lokale factoren als hypoxie of acidose tot stand, waarbij het stikstofmonoxide een belangrijke tussenschakel vormt; wanneer v. niet gecompenseerd wordt door vergroting van het hartminuutvolume of een vaatvernauwing elders (via het orthosympathisch zenuwstelsel), zal bloeddrukdaling optreden
- virus** infectieuze biologische eenheid zonder celstructuur, zonder enzymen, niet in staat zelfstandig te leven, kan zich alleen in cellen handhaven en vermenigvuldigen; buiten de gastheer verkeert een v. in een rustfase (virion); virussen hebben een eiwitmantel, maar zijn verder zeer divers in zowel vorm (bolvormig, veelhoekig, lintvormig) als chemische samenstelling van hun genetische materiaal; een v. bevat hetzij RNA, hetzij DNA, nooit beide tegelijk; er zijn dier-, bacterie- en plantenvirussen, levend in resp. dier-, bacterie- en plantencellen; de voor de mens pathogene virussen zijn in een aantal groepen te onderscheiden: RNA- (picornavirus, reovirus, arbovirus, myxovirus, myxoachtig virus en rabiësvirus), DNA-virussen (adenovirus, herpesvirus, picodnavirus, pokkenvirus) en enkele niet geclassificeerde virussen (virus van lymfocyttaire choriomeningitis, van infectieuze mononucleose en van hepatitis), ten slotte tumorvirussen en bacteriofagen; evolutionair gezien zijn virussen waarschijnlijk zeer oud
- zoönose** [Grieks, zoön = dier; nosos = ziekte] ziekte die van het dier op de mens kan overgaan

# Bibliografie

- AFARI, N. en BUCHWALD, D., 2003. 'Chronic fatigue syndrome: a review'. *The American Journal of Psychiatry*, 160(2): pp. 221–236.
- ANDERSON, J. en HONNETH, A., 2005. 'Autonomy, Vulnerability, Recognition and Justice'. hoofdstuk 6, pp. 127–149. Cambridge University Press, Cambridge.
- ARASHIMA, Y., KATO, K., KOMIYA, T., KUMASAKA, K., MATSUKAWA, Y., MURAKAMI, M., TAKAHASHI, K., IKEDA, T., en ARAKAWA, Y., 2004. 'Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with *Coxiella burnetii* infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome'. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 43(1): pp. 49–54.
- ARISTOTELES, 1999. *Ethica Nicomachea*. Historische Uitgeverij, Groningen.
- BUTLER, C.C., EVANS, M., GREAVES, D., en SIMPSON, S., 2004. 'Medically unexplained symptoms: the biopsychosocial model found wanting'. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(5): pp. 219–222.
- CAIRNS, R. en HOTOPE, M., 2005. 'A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome'. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 55(1): pp. 20–31.
- CALIGIURI, M., MURRAY, C., BUCHWALD, D., LEVINE, H., CHENEY, P., PETERSON, D., KOMAROFF, A.L., en RITZ, J., 1987. 'Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome'. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 139(10): pp. 3306–3313.
- CANDY, B., CHALDER, T., CLEARE, A.J., WESSELY, S., WHITE, P.D., en HOTOPE, M., 2002. 'Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review'. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, 52(483): pp. 844–851.
- CARRUTHERS, B.M., JAIN, A.K., PETERSON, D.L., KLIMAS, N.G., LERNER, A.M., BESTED, A.C., FLORHENRY, P., JOSHI, P., PETER POWLES, A.C., SHERKEY, J.A., en VAN DE SANDE, M.I., 2003. 'Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols'. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1): pp. 7–115.
- CHIA, J.K., 2005. 'The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome'. *Journal of clinical pathology*, 58(11): pp. 1126–1132.
- CHIA, J.K. en CHIA, A.Y., 1999. 'Chronic Chlamydia pneumoniae infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome'. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(2): pp. 452–453.
- CHIA, J.K. en CHIA, A.Y., 2003. 'Diverse etiologies for chronic fatigue syndrome'. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(5): pp. 671–2; author reply 672–3.
- CHIA, J.K. en CHIA, A.Y., 2007. 'Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach'. *Journal of clinical pathology*, 61(1): pp. 43–48.
- CHO, H.J., SKOWERA, A., CLEARE, A., en WESSELY, S., 2006. 'Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology'. *Current opinion in psychiatry*, 19(1): pp. 67–73.



- CLEARE, A.J., 2003. 'The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome'. *Endocrine reviews*, 24(2): pp. 236–252.
- COSTA, D.C., TANNOCK, C., en BROSTOFF, J., 1995. 'Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome'. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 88(11): pp. 767–773.
- CROMBY, J., BROWN, S.D., STANDEN, P., en WARD, C., 2005. 'Embodied subjectivity in chronic fatigue syndrome: a phenomenological analysis'. *International Conference on Critical Health Psychology (in Sheffield; 20 maart 2005)*.
- CURD, M. en COVER, J., red., 1998. *Philosophy of Science: the Central Issues*. W.W. Norton & Co., New York.
- DE LANGE, F.P., KALKMAN, J.S., BLEIJENBERG, G., HAGOORT, P., VAN DER MEER, J.W., en TONI, I., 2005. 'Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome'. *NeuroImage*, 26(3): pp. 777–781.
- DE LANGE, F.P., KALKMAN, J.S., BLEIJENBERG, G., HAGOORT, P., VAN DER WERF, S.P., VAN DER MEER, J.W., en TONI, I., 2004. 'Neural correlates of the chronic fatigue syndrome—an fMRI study'. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 9): pp. 1948–1957.
- DE MEIRLEIR, K., BISBAL, C., CAMPINE, I., DE BECKER, P., SALEHZADA, T., DEMETTRE, E., en LEBLEU, B., 2000. 'A 37 kDa 2–5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome'. *The American Journal of Medicine*, 108(2): pp. 99–105.
- DEMITRAK, M.A. en ABBEY, S.E., red., 1996. *Chronic Fatigue Syndrome*. Guilford Press, New York.
- DESCARTES, R., 2004. 'Minds and Bodies as Distinct Substances (edited extracts from *Meditations on First Philosophy*)'. In [Heil \[2004\]](#), hoofdstuk 3, pp. 36–58.
- DEVANUR, L.D. en KERR, J.R., 2006. 'Chronic fatigue syndrome'. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 37(3): pp. 139–150.
- DI GIORGIO, A., HUDSON, M., JERJES, W., en CLEARE, A.J., 2005. '24-hour Pituitary and Adrenal Hormone Profiles in Chronic Fatigue Syndrome'. *Psychosomatic medicine*, 67(3): pp. 433–440.
- DUNSTAN, R.H., DONOHOE, M., TAYLOR, W., ROBERTS, T.K., MURDOCH, R.N., WATKINS, J.A., en MCGREGOR, N.R., 1995. 'A preliminary investigation of chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome'. *The Medical journal of Australia*, 163(6): pp. 294–297.
- FUKUDA, K., STRAUS, S.E., HICKIE, I., SHARPE, M.C., DOBBINS, J.G., en KOMAROFF, A., 1994. 'The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. international chronic fatigue syndrome study group'. *Annals of Internal Medicine*, 121(12): pp. 953–959.
- GAAB, J., ROHLEDER, N., HEITZ, V., ENGERT, V., SCHAD, T., SCHURMEYER, T.H., en EHLERT, U., 2005. 'Stress-induced changes in lps-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome'. *Psychoneuroendocrinology*, 30(2): pp. 188–198.
- GLASER, R. en KIECOLT-GLASER, J.K., 1998. 'Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome'. *The American Journal of Medicine*, 105(3A): pp. 35S–42S.
- GOW, J.W., BEHAN, W.M., CLEMENTS, G.B., WOODALL, C., RIDING, M., en BEHAN, P.O., 1991. 'Enteroviral RNA sequences detected by polymerase chain reaction in muscle of patients with postviral fatigue syndrome'. *BMJ (Clinical research ed.)*, 302(6778): pp. 692–696.
- HEIL, J., red., 2004. *Philosophy of Mind, a Guide and Anthology*. Oxford University Press, New York.
- HEMPPEL, C., 1962. 'Two Basic Kinds of Scientific Explanation'. In [Curd en Cover \[1998\]](#), hoofdstuk 6, pp. 685–694.
- HENBEST, R.J. en STEWART, M., 1990. 'Patient-centredness in the consultation. 2: Does it really make a difference?' *Family Practice*, 7(1): pp. 28–33.
- HERMANS, H.J.M., 2002. 'The Dialogical Self as a Society of Mind'. *Theory & Psychology*, 12(2): pp. 147–160.
- HOLMES, G.P., KAPLAN, J.E., GANTZ, N.M., KOMAROFF, A.L., SCHONBERGER, L.B., STRAUS, S.E., JONES, J.F., DUBOIS, R.E., CUNNINGHAM-RUNDLES, C., en PAHWA, S., 1988. 'Chronic fatigue syndrome: a

- working case definition'. *Annals of Internal Medicine*, 108(3): pp. 387–389.
- HONNETH, A., 1992. *Kampf um Anerkennung*. Suhrkamp Verlag, Frankfurt am Main.
- IWAKAMI, E., ARASHIMA, Y., KATO, K., KOMIYA, T., MATSUKAWA, Y., IKEDA, T., ARAKAWA, Y., en OSHIDA, S., 2005. 'Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: pilot study assessing the involvement of *Coxiella burnetii* infection'. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 44(12): pp. 1258–1263.
- JACOBSON, S.K., DALY, J.S., THORNE, G.M., en MCINTOSH, K., 1997. 'Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review'. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24(6): pp. 1048–1051.
- JASON, L.A., CORRADI, K., TORRES-HARDING, S., TAYLOR, R.R., en KING, C., 2005. 'Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes'. *Neuropsychology review*, 15(1): pp. 29–58.
- JASON, L.A., TAYLOR, R.R., en CARRICO, A.W., 2001. 'A community-based study of seasonal variation in the onset of chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue'. *Chronobiology international*, 18(2): pp. 315–319.
- KENNEDY, G., SPENCE, V., UNDERWOOD, C., en BELCH, J.J., 2004b. 'Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome'. *Journal of clinical pathology*, 57(8): pp. 891–893.
- KERR, J.R., BRACEWELL, J., LAING, I., MATTEY, D.L., BERNSTEIN, R.M., BRUCE, I.N., en TYRRELL, D.A., 2002. 'Chronic fatigue syndrome and arthralgia following parvovirus b19 infection'. *The Journal of rheumatology*, 29(3): pp. 595–602.
- KERR, J.R., CUNNIFFE, V.S., KELLEHER, P., BERNSTEIN, R.M., en BRUCE, I.N., 2003. 'Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of Parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome'. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(9): pp. e100–6.
- KLIMAS, N.G., SALVATO, F.R., MORGAN, R., en FLETCHER, M.A., 1990. 'Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome'. *Journal of clinical microbiology*, 28(6): pp. 1403–1410.
- KNOOP, H., STULEMEIJER, M., PRINS, J.B., VAN DER MEER, J.W., en BLEIJENBERG, G., 2007. 'Is cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome also effective for pain symptoms?' *Behaviour research and therapy*, 45(9): pp. 2034–2043.
- KOGELNIK, A.M., LOOMIS, K., HOEGH-PETERSEN, M., ROSSO, F., HISCHIER, C., en MONTOYA, J.G., 2006. 'Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue'. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 37 Suppl 1: pp. S33–8.
- LAUDAN, L., red., 1983. *Mind and Medicine*. University of California Press, Berkeley, California.
- LERNER, A.M., BEQAJ, S.H., DEETER, R.G., DWORKIN, H.J., ZERVOS, M., CHANG, C.H., FITZGERALD, J.T., GOLDSTEIN, J., en O'NEILL, W., 2002. 'A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function'. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, 38(8): pp. 549–561.
- LEVINE, P.H., WHITESIDE, T.L., FRIBERG, D., BRYANT, J., COLCLOUGH, G., en HERBERMAN, R.B., 1998. 'Dysfunction of natural killer activity in a family with chronic fatigue syndrome'. *Clinical immunology and immunopathology*, 88(1): pp. 96–104.
- LINDE, A., HAMMARSTROM, L., en SMITH, C.I., 1988. 'IgG subclass deficiency and chronic fatigue syndrome'. *Lancet*, 1(8590): pp. 885–886.
- LYALL, M., PEAKMAN, M., en WESSELY, S., 2003. 'A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome'. *Journal of psychosomatic research*, 55(2): pp. 79–90.
- LYSAKER, P.H. en LYSAKER, J.T., 2002. 'Narrative Structure in Psychosis'. *Theory & Psychology*, 12(2): pp. 207–220.

- MACDONALD, K.L., OSTERHOLM, M.T., LEDELL, K.H., WHITE, K.E., SCHENCK, C.H., CHAO, C.C., PERSING, D.H., JOHNSON, R.C., BARKER, J.M., en PETERSON, P.K., 1996. 'A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome'. *The American Journal of Medicine*, 100(5): pp. 548–554.
- McCULLY, K.K., SMITH, S., RAJAEI, S., JR, J.S.L., en NATELSON, B.H., 2004. 'Muscle metabolism with blood flow restriction in chronic fatigue syndrome'. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 96(3): pp. 871–878.
- McWHINNEY, I.R., 1972. 'Beyond dagnosis: an approach to the integration of behavioural science and clinical medicine'. *New England Journal of Medicine*, 287(8): pp. 384–387.
- MILLIKAN, R.G., 1984. *Language, Thought, and Other Biological Categories*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- MILLIKAN, R.G., 1993. *White Queen Psychology and Other Essays for Alice*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- MILLIKAN, R.G., 2000. *On Clear and Confused Ideas*. Cambridge University Press, New York.
- MILLIKAN, R.G., 2004. *Varieties of Meaning*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- MOORE, M., 1978. 'The Nature of Psychoanalytic Explanation'. In [Laudan \[1983\]](#), hoofdstuk 1, pp. 5–78.
- NATELSON, B.H., LAMANCA, J.J., DENNY, T.N., VLADUTIU, A., OLESKE, J., HILL, N., BERGEN, M.T., KORN, L., en HAY, J., 1998. 'Immunologic parameters in chronic fatigue syndrome, major depression, and multiple sclerosis'. *The American Journal of Medicine*, 105(3A): pp. 43S–49S.
- NICOLSON, G.L., GAN, R., en HAIER, J., 2003. 'Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms'. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 111(5): pp. 557–566.
- PRINS, J.B., BLEIJENBERG, G., BAZELMANS, E., ELVING, L., en DE BOO, T.M., 2001. 'Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome; a multicentre randomised controlled trial'. *Lancet*, 357(9507): pp. 841–847.
- PRINS, J.B., VAN DER MEER, J.W., en BLEIJENBERG, G., 2006. 'Chronic fatigue syndrome'. *Lancet*, 367(9507): pp. 346–355.
- RACCIATTI, D., VECCHIET, J., CECCOMANCINI, A., RICCI, F., en PIZZIGALLO, E., 2001. 'Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure'. *The Science of the total environment*, 270(1-3): pp. 27–31.
- READ, R., SPICKETT, G., HARVEY, J., EDWARDS, A.J., en LARSON, H.E., 1988. 'IgG1 subclass deficiency in patients with chronic fatigue syndrome'. *Lancet*, 1(8579): pp. 241–242.
- REYES, M., NISENBAUM, R., HOAGLIN, D.C., UNGER, E.R., EMMONS, C., RANDALL, B., STEWART, J.A., ABBEY, S., JONES, J.F., GANTZ, N., MINDEN, S., en REEVES, W.C., 2003. 'Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in wichita, kansas'. *Archives of Internal Medicine*, 163(13): pp. 1530–1536.
- SCHAFFNER, K., 1983. 'Explanation and Causation in the Biomedical Sciences'. In [Laudan \[1983\]](#), hoofdstuk 2, pp. 79–124.
- SCHILLINGS, M.L., KALKMAN, J.S., VAN DER WERF, S.P., VAN ENGELEN, B.G., BLEIJENBERG, G., en ZWARTS, M.J., 2004. 'Diminished central activation during maximal voluntary contraction in chronic fatigue syndrome'. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(11): pp. 2518–2524.
- SHARPE, M.C., 1996. 'Chronic Fatigue Syndrome'. In [Demitrak en Abbey \[1996\]](#), p. 248ff.
- SHARPE, M.C., ARCHARD, L.C., BANATVALA, J.E., BORYSIEWICZ, L.K., CLARE, A.W., DAVID, A., EDWARDS, R.H., HAWTON, K.E., LAMBERT, H.P., en LANE, R.J., 1991. 'A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research'. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 84(2): pp. 118–121.
- SIEMIONOW, V., FANG, Y., CALABRESE, L., SAHGAL, V., en YUE, G.H., 2004. 'Altered central nervous

- system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome'. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10): pp. 2372–2381.
- STEPHENS, R., SPURGEON, A., en BERRY, H., 1996. 'Organophosphates: the relationship between chronic and acute exposure effects'. *Neurotoxicology and teratology*, 18(4): pp. 449–453.
- TANAKA, H., MATSUSHIMA, R., TAMAI, H., en KAJIMOTO, Y., 2002. 'Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance'. *The Journal of pediatrics*, 140(4): pp. 412–417.
- TIRELLI, U., MAROTTA, G., IMPROTA, S., en PINTO, A., 1994. 'Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome'. *Scandinavian journal of immunology*, 40(6): pp. 601–608.
- TRAVERS, M.K. en LAWLER, J., 2008. 'Self Within a Climate of Contentment: Experiences of Chronic Fatigue Syndrome'. *Social Science & Medicine*, 66(2): pp. 315–326.
- VAN DEN EEDE, F., MOORKENS, G., VAN HOUDENHOVE, B., COSYNS, P., en CLAES, S.J., 2007. 'Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in chronic fatigue syndrome'. *Neuropsychobiology*, 55(2): pp. 112–120.
- VAN GEELLEN, S.M., SINNEMA, G., HERMANS, H.J., en KUIS, W., 2007. 'Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues'. *Clinical psychology review*, 27(8): pp. 885–903.
- VAN RAAIJ, M.T.M., OSSENDORP, B.C., SLOB, W., en PIETERS, M.N., 2005. 'Cumulative exposure to cholinesterase inhibiting compounds: a review of the current issues and implications for policy'. Technisch rapport, Centre for Substances and Integrated Risk Assessment.
- VARELA, F.J., THOMPSON, E., en ROSCH, E., 1993. *The Embodied Mind*. The MIT Press, Massachusetts.
- WHEATLAND, R., 2005. 'Chronic ACTH autoantibodies are a significant pathological factor in the disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa and major depression'. *Medical hypotheses*, 65(2): pp. 287–295.
- WITTGENSTEIN, L., 1953. *Philosophical Investigations*. Blackwell Publishing, Oxford.
- WYLLER, V.B., 2007. 'The chronic fatigue syndrome — an update'. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 187: pp. 7–14.
- ZHOU, D., KUSNECOV, A.W., SHURIN, M.R., DEPAOLI, M., en RABIN, B.S., 1993. 'Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis'. *Endocrinology*, 133(6): pp. 2523–2530.