

1 september 2021

## ME/cvs: verleden, heden en toekomst

William Weir<sup>1</sup> en Nigel Speight<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Royal Free Hospital, London W1G 9PF, UK

<sup>2</sup>University Hospital of North Durham, Durham DH1 1QN, UK

### Abstract

Deze review stelt een aantal dwingende kwesties aan de orde aangaande Myalgische Encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs). Enig historisch perspectief is nodig om de aard van de controverse over de oorzaak ervan te belichten. Door de geschiedenis heen heeft een patroon de neiging zich te herhalen wanneer natuurlijke fenomenen uitleg vereisen. Dogma's komen meestal eerst, en worden dan uiteindelijk vervangen door wetenschappelijk inzicht. Hetzelfde patroon ontvouwt zich met betrekking tot ME/cvs, maar aanhangers van het psychologische dogma rond de oorzaak ervan blijven hardnekkig tegenstand bieden, zelfs in het licht van overtuigend wetenschappelijk bewijs van het tegendeel. Acceptatie van dit laatste is niet alleen een academische kwestie; de weg naar het goed begrijpen en behandelen van ME/cvs leidt naar verder wetenschappelijk onderzoek en niet naar psychologische theoretisering. Alleen dan zal een groep patiënten die al zo lang lijdt er baat bij hebben.

### Volledige tekst

De geschiedenis van de menselijke beschaving is bezaaid met voorbeelden van natuurverschijnselen, waaronder ziekten bij de mens, die aanvankelijk door dogma's werden verklaard. Het dogma is in eerste instantie gecreëerd om een leemte in kennis op te vullen, maar het wordt uiteindelijk vervangen door rationele wetenschappelijke kennis. De scheppers van dergelijke dogma's zijn vaak autoritaire, hiërarchische figuren die vervolgens hun eigen creatie met hand en tand verdedigen. De klassieke manifestatie hiervan was wat Galileo tegenkwam toen hij, op basis van zorgvuldige observaties door de nieuwe technologie van de telescoop, voorstelde dat de planeet niet het centrum van het zonnestelsel was. Ondanks het wetenschappelijke bewijs van zijn observaties werd hij door de katholieke inquisitie met foltering bedreigd als hij zich niet terugtrok. Hij sprak de waarheid tegenover een machtig establishment, en het conflict kwam tot een hoogtepunt in 1633, toen hij onder zware dwang gedwongen werd zijn ketterse ideeën in te trekken. De katholieke kerk verleende hem uiteindelijk gratie, maar pas in 1992. De problemen van Galileo met de katholieke kerk zijn een goed vroeg voorbeeld; hij kwam op voor de wetenschappelijke waarheid tegenover autoritaire macht en leed onder de gevolgen ervan.

Er zijn vergelijkbare voorbeelden van dit patroon in de medische geschiedenis. Ignaz Semmelweis, die in 1846 op een verlosafdeling van het Algemeen Ziekenhuis in Wenen werkte, merkte het grote verschil in sterfte door kraamvrouwenkoorts op tussen een afdeling waar kraamvrouwen werden verpleegd door verloskundigen, en een andere waar de vrouwen werden verpleegd door artsen en studenten geneeskunde. De laatsten verdeelden hun tijd tussen de autopsiekamer en de afdeling. Semmelweis merkte op dat de verloskundigen hun handen tussen de bevallingen door wassen, terwijl de artsen en medische studenten dat niet deden, zelfs niet na het uitvoeren van autopsies op de slachtoffers van kraamvrouwenkoorts. De patiënten die door de artsen en medische studenten werden verpleegd, stierven beschamend genoeg vaker aan kraamvrouwenkoorts, en Semmelweis erkende correct dat een schadelijk agens vanuit de autopsiekamer werd overgedragen door ongewassen handen. De precieze oorzaak is, in het licht van het huidige wetenschappelijke inzicht, nu volkomen duidelijk. Helaas was dit voor Semmelweis vóór de ontdekking van ziekteverwekkende microben. Zijn medische collega's, die de inzichten van Semmelweis misten, waren zeer beledigd door de implicatie dat zij, door het niet wassen van hun handen, op de een of andere

manier verantwoordelijk waren voor de overmatige sterfgevallen. Als gevolg daarvan werd hij uit zijn functie gezet. Hij was zijn tijd ver vooruit, en vandaag de dag kan hij terecht als een held worden beschouwd, omdat hij de waarheid heeft gesproken tegenover de heersende macht, zoals Galileo deed, en daarvoor zelf een hoge prijs betaalde.

John Snow's wetenschappelijk correcte waarnemingen van de overdracht van cholera moesten het ook opnemen tegen een dogma uit die tijd. In 1855 publiceerde hij zijn verhandeling, waarin hij ontdekte dat de oorzaak van cholera werd verspreid via het drinkwater. Wat hij schreef heeft de tand des tijds doorstaan en wordt nu beschouwd als een toonbeeld van wetenschappelijke validiteit. Hij erkende dat drinkwater uit bekende bronnen de oorzaak was, en hij was volhardend genoeg om de gegevens te verzamelen om dit te bewijzen door nauwgezette huis-aan-huisbezoeken door de straten van Londen te ondernemen. Niettemin, bijna 30 jaar verstreken voordat Robert Koch de aanwezigheid van *Vibrio cholerae* op het darmslijmvlies van choleraslachtoffers bij autopsie aantoonde, nadat hij ook de aanwezigheid van deze microbe in drinkwater kon aantonen. Ten tijde van Snow's publicatie was het heersende dogma echter dat cholera werd verspreid door rottende geuren - "miasmata" - van dode lichamen en rottend plantaardige materie. Het was voorspelbaar dat vooraanstaande leden van het toenmalige Royal College of Physicians het werk van Snow "onhoudbaar" verklaarden omdat hun dogma in twijfel werd getrokken.

Deze collectieve denkwijze betekende dat de toenmalige behandeling van cholera de plank evenzeer misloeg. Aderlating en rectale infusen met schapenpuree behoorden tot de conventionele reguliere behandelingen. Dit laatste was waarschijnlijk een uitdaging gezien de overvloedige diarree bij cholera. Bovendien werd vastgesteld dat de overlevingskansen bij cholera beter waren in het Londense Homeopathisch Ziekenhuis, waar de patiënten werden gespaard voor de dodelijk ongepaste praktijk van het aderlaten. Een van de belangrijkste pathologische kenmerken van cholera is vermindering van het circulerende bloedvolume als gevolg van de diarree, waardoor enorm zout- en watertekort ontstaat. Verdere vermindering van het bloedvolume door aderlating heeft zeker de dood van dergelijke patiënten versneld.

Sindsdien zijn er nog meer voorbeelden geweest dat de medische wereld "het bij het verkeerde eind had". Algehele verlamming van krankzinnigen - een manifestatie van tertiaire syfilis - en multiple sclerose werden beide geacht als een psychologische basis te hebben [1], totdat de ware fysieke basis werd ontdekt. Er zijn andere voorbeelden: de tremor van de ziekte van Parkinson werd toegeschreven aan "de uitdrukking van het onderdrukte verlangen van de moralistische man om te masturberen" [2] maar we weten nu dat dit niet waar is. Meer recent was de stelling dat *Helicobacter pylori*-infectie de oorzaak van maagzweren zou kunnen zijn, in strijd met het dogma dat psychologische stress de belangrijkste bijdrage leverde. Tot nu toe werd de aanwezigheid van dit vreemde organisme in de maagslijmvlies als onbeduidend beschouwd, maar proeven met antibiotica weerlegden dit idee effectief en de behandeling van maagzweren werd drastisch verbeterd [3]. Al deze voorbeelden illustreren de neiging om aan te nemen dat, als er geen pathologisch mechanisme kan worden aangetoond, een psychologische stoornis standaard het probleem moet zijn. Inherent aan een dergelijke veronderstelling is de arrogante overtuiging dat routinematige laboratoriumtests onfeilbaar fysieke aandoening uitsluiten.

De ziekte ME/cvs is een goed voorbeeld van zo'n dogma. Omdat routinematige laboratoriumtests voor de diagnose van deze aandoening meestal "normale" resultaten opleveren, moet het probleem wel bij de psyche liggen. Een van de fundamentele van dit dogma was een artikel dat in 1970 in de *BMJ* werd gepubliceerd en waarin de oorzaak van de beroemde uitbraak van ME/cvs in 1955 in het Royal Free Hospital werd toegeschreven aan "massahysterie". De auteurs hebben geen van de patiënten geïnterviewd, noch een van de betrokken artsen. Niettemin leek het hen duidelijk dat de uitbraak te wijten was aan massahysterie omdat de meerderheid van de slachtoffers vrouwen waren [4]. De achtergrond van deze drogredenering was, en is nog steeds, de modieuze medische cultuur van het koppelen van fysieke symptomen aan een psychische stoornis. Lichaam en geest zijn zeer interactief, en er zijn zeker omstandigheden waarin psychische nood zich uit in fysieke symptomen. Toch zijn er veel menselijke ziekten en aandoeningen waarbij de primaire

katalysator de fysieke pathologie is, waarbij psychologie een ondergeschikte secundaire rol speelt, als ze al een rol speelt.

Desondanks hebben de psychologische geleerden zich door dit principe niet laten weerhouden van hun breed opgezette veronderstellingen over de rol van de psychologie in de menselijke conditie. Het resultaat is een aantal zeer wilde avonturen in de psychologische theorie geweest. Een beroemde Franse psycholoog uit de 20e eeuw suggereerde bijvoorbeeld ooit in alle ernst dat een stijve penis algebraïsch kon worden uitgedrukt als de vierkantswortel van min één [5]. Voor zijn volgelingen was dit "gewaagd grensoverschrijdend denken", maar de meeste verstandige wiskundigen van beide geslachten zullen verbijsterd zijn geweest, niet in de laatste plaats omdat in de conventionele wiskunde min één geen vierkantswortel heeft. Niettemin heeft een cultuur van soortgelijke onzin de toon gezet voor even fantastische theoretisering met betrekking tot andere manifestaties van de menselijke conditie, waaronder de oorzaak(en) van ME/cvs.

Net als bij eerdere voorbeelden van medisch dogma, zal de overtuiging dat ME/cvs "psychologisch" is uiteindelijk naar de vuilnisbak van de medische geschiedenis worden verwezen, naast de miasma-theorie en dergelijke. Overtuigend bewijs van fysieke oorzaken stapelt zich nu op, maar het autoritaire genootschap dat het psychologische dogma promootte, probeert het nu zelfs te verdedigen in het licht van onweerlegbaar wetenschappelijk bewijs van het tegendeel. De geschiedenis herhaalt zich, gezien de verhalen van Galileo, Semmelweis en Snow. En het genootschap waarnaar wordt verwezen, erkent nog niet welke slechte plek ze inneemt in de geschiedenis van ME/cvs. In sommige omstandigheden doet de neiging van exponenten om vast te houden aan hun dogma, denken aan de hardnekkige manier waarop samenzweringstheoretici verbonden zijn aan hun specifieke valse verhaal. Helaas zou het argument over de oorzaak van ME/cvs waarschijnlijk academisch zijn gebleven, ware het niet dat er één grimmige realiteit is: behandeling op basis van psychologisch dogma's heeft patiënten beschadigd, sommige zelfs zeer ernstig.

Vanwege het feit dat ME/cvs onder andere te wijten was aan "abnormale ziekteovertuigingen, verdrongen schuldgevoel en negatieve gedachten", hebben de psychologische voorstanders altijd een behandeling geadviseerd die bedoeld was om de verstoorde psychologie en de veronderstelde gevolgen ervan te corrigeren. De spierzwakte bij ME/cvs werd gewoon gezien als het gevolg van "deconditionering" door inactiviteit secundair aan inspanningsfobie. Graded Exercise Therapy (GET) was daarom het antwoord, en abnormale ziekte overtuigingen en fobie voor lichaamsbeweging konden worden behandeld met Cognitieve Gedragstherapie (CGT). Beide technieken werden op grote schaal gepromoot, met name door de PACE-studie, een flagrante en dure oefening in wetenschappelijke spitsvondigheid waarvan de methodologie zo ernstig gebrekkig was dat het nu wordt gebruikt als voorbeeld van hoe wetenschappelijke studies niet moeten worden uitgevoerd [7].

Met name de schade die GET heeft veroorzaakt, heeft ongelukkige historische precedentes. Zoals eerder vermeld, was aderlating bijzonder gevaarlijk bij cholera. Evenzo heeft GET aanzienlijke schade toegebracht aan veel ME/cvs-patiënten, waarbij vaak matig mobiele patiënten, zowel volwassenen als kinderen, langdurig bedlegerig en afhankelijk van sondevoeding werden gemaakt. Als GET een medicijn was, zou het snel zijn verboden door de bevoegde regelgevende instantie, maar in het VK is er niet zo'n regelgevende instantie voor niet-farmacologische behandelingen. Dit zou onder de bevoegdheid van de Algemene Medische Raad moeten vallen, maar ondanks dat een van hun genoemde functies "het beschermen van patiënten" is, zijn veel patiënten geschaad op de hier beschreven manier.

Ten aanzien van kinderen met ME/cvs in het Verenigd Koninkrijk is het psychologische dogma bijzonder schadelijk geweest. De Britse pediatrie gevestigde orde heeft de lichamelijke aard van de door ME/cvs veroorzaakte invaliditeit niet erkend. Het is steeds modieuzer geworden in de Britse kindergeneeskunde om de termen "Medically Unexplained Symptoms" (MUS) en "Perplexing Presentations" (PP) toe te passen onder de veel bredere paraplu van "potential Factitious Illness (FII)", op de misleidende gronden dat, als de betrokken arts geen diagnose kan stellen, het waarschijnlijk is dat de moeder "medeplichtig" is aan de symptomen van haar kind. Vooral gezinnen met kinderen met ME/cvs lopen het risico verstrikt te raken in dergelijke beschuldigingen, als gevolg van het dogma-gestuurde geloof in een psychische

stoornis wanneer alle routinetests normaal zijn. Als gevolg hiervan zijn kinderen met ME/cvs soms door de sociale dienst uit hun veilige thuissituatie verwijderd. Dit kan dan worden opgevolgd door een buitensporig ongepaste behandeling, waarvan een extreem voorbeeld een ernstig gehandicapte 12-jarige jongen betrof die opzettelijk niet werd ondersteund in een hydrotherapiebad. De bedoeling was om hem te dwingen te zwemmen, en zo te laten zien dat hij geen fysieke beperkingen had en zijn abnormale ziekteovertuigingen en negatieve gedachten over zijn ware fysieke vermogens moest overwinnen. In werkelijkheid was hij zo fysiek zwak dat hij bijna verdronk, waarmee hij ongewild de middeleeuwse test voor hekserij naspeelde.

Er zijn andere voorbeelden waarbij een niet-bestaande psychische stoornis werd vermoed: een tienermeisje met ernstige ME/cvs werd ooit thuis bezocht door haar huisarts. Hij zei: "Nu gaan we de geheime fobieën die je ziekte veroorzaken tot op de bodem uitzoeken". Het meisje antwoordde, "maar ik heb geen geheime fobieën", waarop de dokter antwoordde, "dat is het met geheime fobieën, je weet niet dat je ze hebt totdat we diep genoeg graven." In sommige schandalige gevallen worden kinderen met ME/cvs waarvan de toestand voorspelbaar verslechtert met GET bedlegerig. Zij krijgen dan een alternatief diagnostisch label opgeplakt, zoals "Pervasive Refusal Syndrome.". De kromme logica is dat GET altijd helpt bij ME/cvs; als dit niet gebeurt, moet de eerste diagnose van ME/cvs verkeerd zijn geweest.

Er is al melding gemaakt van herkenbare pathologische afwijkingen bij ME/cvs, waardoor het dogma van psychologische oorzakelijkheden effectief wordt weerlegd. Zelfs nu blijft het eerder genoemde autoritaire genootschap dergelijke afwijkingen negeren of mogelijk beschouwen als "gevolg" van een primaire psychische stoornis. Afwijkingen van het spiermetabolisme bij ME/cvs-patiënten zijn nu duidelijk erkend, wat wetenschappelijk inzicht geeft in de karakteristieke intolerantie voor inspanning [8,9]. Het ME/cvs dogma schrijft dit toe aan psychologische oorzaken, met name "inspanningsfobie". Het is nu duidelijk dat gekalibreerde lichaamsbeweging op een fietsergometer op twee opeenvolgende dagen duidelijke verschillen in spiermetabolisme aangeeft tussen ME/cvs-patiënten en gezonde maar sedentaire, d.w.z. gedeconditioneerde controles. Bij de ME/cvs-patiënten neemt de "anaerobe drempel" af op de tweede inspanningsdag, terwijl deze bij de controlegroep als onderdeel van het proces toeneemt, wat leidt tot een verhoging van de fysieke fitheid [8,9].

In leektaal is de anaerobe drempel het punt waarop spieren, bij maximale inspanning, overschakelen op een stofwisseling die geen zuurstof verbruikt. Dit zorgt voor een laatste uitbarsting van energie, binnen een paar seconden gevolgd door een gevoel van uitputting. Hoge anaerobe drempels zijn kenmerkend voor atleten, met name voor duursporters, die lange afstanden kunnen afleggen zonder hun anaerobe drempel te bereiken. Bij niet-atletische, maar gezonde mensen zorgt herhaalde dagelijkse lichaamsbeweging ervoor dat de anaerobe drempel stijgt, waardoor de lichamelijke conditie toeneemt.

Dit gebeurt niet bij ME/cvs, en misplaatste pogingen om de patiënt lichaamsbeweging op te dringen hebben om bovengenoemde redenen precies het tegenovergestelde effect. Het is zeer waarschijnlijk dat dergelijke inspanning op opeenvolgende dagen de anaerobe drempel nog verder zal verlagen. Bij zwaar getroffen patiënten leidt een extreem lage anaerobe drempel tot ernstige inspanningsintolerantie, die zich uit in diepe uitputting, zelfs bij de minimale inspanning om uit bed te komen, of bij activiteiten zoals eten en slikken. Dergelijke gevallen doen zich vaak voor als gevolg van gedwongen lichaamsbeweging, waarbij de anaerobe drempel onbewust geleidelijk wordt verlaagd, waardoor een matig getroffen en voorheen mobiele patiënt nog meer uitgeput raakt. Het resultaat is een langdurig bedlegerig bestaan, waarbij sommigen zelfs sondevoeding nodig hebben omdat de uitputting zodanig is dat het kauwen en slikken van een normale voeding fysiek onmogelijk wordt.

Studies in vitro van spierbiopsies van ME/cvs-patiënten hebben metabole defecten aangetoond die de hierboven beschreven bevindingen onderbouwen. Herhaalde elektrische stimulatie van geïsoleerde spiervezels van ME/cvs-patiënten onthult stoornissen van het metabolisme die niet worden waargenomen bij gezonde controles [10]. Spierbiopsies zijn vanzelfsprekend gescheiden van de psyche van de eigenaar, zodat elke invloed van deze

bron veilig kan worden uitgesloten. Er zijn andere studies die de fysieke basis van ME/cvs verder aantonen. Aandoening van de hypothalamus/hypofyse/bijnieras (HPAA) is al minstens 30 jaar erkend [11,12,13,14,15,16] en zou wel eens het gevolg kunnen zijn van auto-immuniteit. Verlaagde circulerende cortisolspiegels zijn het gevolg, met een vergelijkbare vermindering van HPAA-reacties op stress, zowel fysiek als psychologisch [14]. Als gevolg hiervan hebben lang zieke ME/cvs-patiënten, door een verminderde ACTH output, significant kleinere bijnieren in vergelijking met normale controles [18], en ook een laag circulerend bloedvolume [19]. Dit laatste draagt zeer waarschijnlijk bij aan het Posturaal Orthostatisch Tachycardie Syndroom (POTS), een veel voorkomende complicatie van ME/cvs [19].

Immunologische disfunctie is ook een universeel kenmerk. Veel patiënten, die voorheen gezond waren, kregen een acute infectie bij het begin van hun ME/cvs. Dit kan viraal, bacterieel of protozoair zijn. De gemeenschappelijke noemer is duidelijk een immunologische stimulus, een principe dat wordt ondersteund door de erkenning dat vaccinatie voor sommigen dezelfde rol kan spelen. Bij gezonde mensen wordt een immuunrespons gestimuleerd door de infectie/het vaccin, waarna de respons wordt uitgeschakeld wanneer de infectie/het vaccin is opgeruimd. De uitschakeling is te wijten aan een reeks progressieve controles die efficiënt werken bij normale gezondheid. Bij ME/cvs gebeurt dit niet en blijft de immunologische activiteit bestaan om redenen die nog niet volledig worden begrepen. De eenvoudigste analogie is die van een draaideur die blijft draaien met de uitgang geblokkeerd. Chronische ontsteking is het gevolg [20,21], waarbij sommige onderzoekers het immuunsysteem beschrijven als "ontspoord". Het resulterende ontstekingsproces omvat ook de hersenen, waardoor pathologische validiteit wordt gegeven aan de term myalgische encefalomyelitis [23,24].

Kortom, goed wetenschappelijk onderzoek naar de fysieke oorzaak of oorzaken van ME/cvs zal uiteindelijk de schadelijke invloed van het pseudowetenschappelijke, psychologische dogma vervangen. Een betrouwbare biomarker die momenteel in ontwikkeling is [25] is een grote stap in deze richting. Ook kan de huidige Covid19-pandemie een wolk met een zilveren randje zijn. "LongCovid", een verwoestende nasleep van een Covid19-infectie, trekt momenteel onderzoeksgelden aan. De klinische symptomen van "LongCovid" lijken opvallend veel op die van ME/cvs, en de onderliggende pathologie zou wel eens dezelfde kunnen zijn [26]. Hopelijk zullen de genoemde fondsen worden gebruikt voor goed gerichte wetenschappelijke onderzoeken naar de precieze oorzaak van deze pathologie, in plaats van voor een PACE versie 2. Om Albert Einstein te parafraseren: "de definitie van krankzinnigheid is om telkens hetzelfde te doen, maar een ander resultaat te verwachten". Als gezond verstand de overhand heeft, zal goed gericht wetenschappelijk onderzoek uiteindelijk de broodnodige verlichting brengen voor een groep patiënten die tot nu toe zeer slecht door de medische wereld werd geholpen.

### **Auteursbijdragen**

William Weir en Nigel Speight hebben samen 60 jaar ervaring met ME/cvs en deze review is het resultaat van die ervaring. W.W. was consulent infectieziekten in het Royal Free Hospital in Londen en N.S. was consulent kindergeneeskunde in het University Hospital van North Durham. De auteurs hebben de gepubliceerde versie van het manuscript gelezen en goedgekeurd.

### **Financiering**

Voor deze review was geen financiering nodig.

### **Verklaring Institutional Review Board**

Niet van toepassing.

### **Informed Consent-verklaring**

Niet van toepassing.

### **Erkenningen**

Aan de ME/cvs patiëntengemeenschap voor wie een effectieve behandeling al lang had moeten bestaan.

### **Belangenverstrengeling**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bronvermelding:

1. Ghaemi, S.N. The rise and fall of the biopsychosocial model. *BJP* 2009, 195, 3–4. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Booth, G. Psychodynamics in Parkinsonism. *Psychosom. Med.* 1948, 10, 1–14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Marshall, B.J.; Warren, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984, 1, 1311–1315. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. McEvedy, C.P.; Beard, A.W. Royal Free Epidemic of 1955: A reconsideration. *Br. Med. J.* 1970, 1, 7–11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Sokal, A.; Bricmont, J. *Fashionable Nonsense: Postmodern Intellectuals Abuse of Science*; Picador: New York, NY, USA, 1998; p. 27. [[Google Scholar](#)]
6. White, P.D.; Goldsmith, K.A.; Johnson, A.L.; Potts, L.; Walwyn, R.; DeCesare, J.C.; Baber, H.L.; Burgess, M.; Clark, L.V.; Cox, D.L.; et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomised trial. *Lancet* 2011, 377, 823–836. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Tuller, D. Trial by Error. The Troubling Case of the PACE Chronic Fatigue Syndrome Study. Available online: <https://www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-i/> (accessed on 10 June 2021).
8. Snell, C.R.; Stevens, S.R.; Davenport, T.E.; Van Ness, J.M. Discriminative value of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys. Ther.* 2013, 93, 1484–1492. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Keller, B.A.; Pryor, J.L.; Giloteaux, L. Inability of ME/CFS patients to reproduce VO<sub>2</sub> peak indicates functional impairment. *J. Transl. Med.* 2014, 12, 104. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Brown, A.E.; Jones, D.E.; Walker, M.; Newton, J.L. Abnormalities of AMPK activation and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE* 2015, 10, e0122982. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Demitrack, M.A.; Dale, J.K.; Straus, S.E.; Laue, L.; Listwak, S.J.; Kruesi, M.J.P.; Chrousos, G.P.; Gold, P.W. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 73, 1224–1234. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Scott, L.V.; Medbak, S.; Dinan, T.G. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998, 97, 450–457. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. De Becker, P.; De Meirleir, K.; Joos, E.; Campine, I.; Van Steenberge, E.; Smits, J.; Velkeniers, B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 18–21. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Gaab, J.; Hüster, D.; Peisen, R.; Engert, V.; Heitz, V.; Schad, T.; Schürmeyer, T.H.; Ehler, U. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom. Med.* 2002, 64, 951–962. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

15. Segal, T.Y.; Hindmarsh, P.C.; Viner, R.M. Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2005, 18, 295–301. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
16. Van Den Eede, F.; Moorkens, G.; Van Houdenhove, B.; Cosyns, P.; Claes, S.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2007, 55, 112–120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. De Bellis, A.; Bellastella, G.; Pernice, V.; Cirillo, P.; Longo, M.; Maio, A.; Scappaticcio, L.; Maiorino, M.I.; Bellastella, A.; Esposito, K.; et al. Hypothalamic-Pituitary autoimmunity and related impairment of hormone secretions in chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, dgab429. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Scott, L.V.; Teh, J.; Reznick, R.; Martin, A.; Sohaib, A.; Dinan, T.G. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: A preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24, 759–768. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
19. Van Campen, C.L.; Rowe, P.C.; Visser, F.C. Blood Volume Status in ME/CFS correlates with the Presence or Absence of Orthostatic Symptoms: Preliminary Results. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 352. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Montoya, J.G.; Holmes, T.H.; Anderson, J.N.; Maecker, H.T.; Rosenberg-Hasson, Y.; Valencia, I.J.; Chu, L.; Younger, J.W.; Tato, C.M.; Davis, M.M. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E7150–E7158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Hornig, M.; Montoya, J.G.; Klimas, N.G.; Levine, S.; Felsenstein, D.; Bateman, L.; Peterson, D.L.; Gottschalk, C.G.; Schultz, A.F.; Che, X.; et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci. Adv.* 2015, 1, e1400121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Metselaar, P.I.; Mendoza-Maldonado, L.; Yim AY, F.L.; Abarkan, I.; Henneman, P.; Te Velde, A.A.; Schönhuth, A.; Bosch, J.A.; Kraneveld, A.D.; Lopez-Rincon, A. Recursive ensemble feature selection provides a robust mRNA expression signature for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Sci. Rep.* 2021, 11, 4541. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Glassford, J.A. The neuroinflammatory etiopathology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front. Physiol.* 2017, 8, 88. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tomas, C.; Newton, J. Metabolic abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A mini-review. *Biochem. Soc. Trans.* 2018, 46, 547–553. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Esfandyarpour, R.; Kashi, A.; Nemat-Gorgani, M.; Wilhelmy, J.; Davis, R.W. A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116, 10250–10257. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Komaroff, A.L.; Bateman, L. Will Covid19 lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front. Med.* 2020, 7, 606824. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

*Bron: Healthcare* 2021, 9(8), 984; <https://doi.org/10.3390/healthcare9080984>  
(Dit artikel hoort bij de speciale editie [ME/CFS – the Severely and Very Severely Affected](#))