

Internationale Consensus Criteria voor ME

**Nederlandstalige vertaling
van de publicatie door een grote groep
internationale experts op het gebied van ME
in de Journal of Internal Medicine (2011)**

Inleiding bij deze Nederlandstalige uitgave

In juni 2011 werden in het vaktijdschrift *Journal of Internal Medicine* de Internationale Consensus Criteria (ICC) voor de ziekte ME gepubliceerd. Dit document, waarvan hierna een vertaling volgt, is in de eerste plaats bedoeld voor artsen om aan de hand van duidelijk omschreven criteria de diagnose ME eenduidig te kunnen stellen. Hiermee is dit document bruikbaar voor onder andere huisartsen, medisch specialisten en verzekeringsartsen op hun eigen specifieke werkterrein.

Daarnaast kunnen wetenschappelijke onderzoekers op het gebied van de ziekte ME de patiënten voor hun onderzoek met behulp van deze criteria eenduidig selecteren, wat een basis creëert voor het verkrijgen van correcte en internationaal uitwisselbare onderzoeksresultaten t.a.v. deze ziekte.

Tot slot kan een geïnteresseerde patiënt (of betrokkene) met behulp van deze criteria de kennis over de ziekte ME vergroten en op basis van deze criteria een gesprek over zijn/haar ziekte voeren met artsen en andere betrokkenen.

Deze criteria zijn opgesteld door een breed samengesteld internationaal team van deskundigen op het gebied van ME en ze worden ondersteund door een groot aantal wetenschappelijke publicaties die aan het eind van dit document zijn weergegeven.

Bij deze Nederlandse vertaling:

Groep ME-DenHaag: initiatief voor vertaling;

Groep ME-DenHaag & ME/cvs Vereniging: Nederlandse vertaling

Mw. N. Groenendijk-Feenstra & Dr. K. De Meirleir: controle van de vertaling en redactie

ME/cvs Vereniging en Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid: financiële bijdrage voor de vertaling

© 2013, ME/cvs Vereniging en Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid

Myalgische Encefalomyelitis: Internationale consensuscriteria

■ B. M. Carruthers¹, M. I. van de Sande², K. L. De Meirleir³, N. G. Klimas⁴, G. Broderick⁵, T. Mitchell⁶, D. Staines^{7,8}, A. C. P. Powles⁹, N. Speight¹⁰, R. Vallings¹¹, L. Bateman^{12,13}, B. Baumgarten-Austrheim¹⁴, D. S. Bell¹⁵, N. Carlo-Stella¹⁶, J. Chia^{17,18}, A. Darragh¹⁹, D. Jo²⁰, D. Lewis²¹, A. R. Light²², S. Marshall-Gradisbik⁸, I. Mena²³, J. A. Mikovits²⁴, K. Miwa²⁵, M. Murovska²⁶, M. L. Pall²⁷ & S. Stevens²⁸

From the ¹Independent, Vancouver, BC, Canada; ²Independent, Calgary, AB, Canada; ³Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, Belgium; ⁴Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA; ⁵Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada; ⁶Honorary Consultant for NHS at Peterborough / Cambridge, Lowestoft, Suffolk, UK; ⁷Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; ⁸Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; ⁹Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada; ¹⁰Independent, Durham, UK; ¹¹Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand; ¹²Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center; ¹³Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ¹⁴ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway; ¹⁵Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ¹⁶Independent, Pavia, Italy; ¹⁷Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA; ¹⁸EV Med Research, Lomita, CA, USA; ¹⁹University of Limerick, Limerick, Ireland; ²⁰Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea; ²¹Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia; ²²Departments of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ²³Department of Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile; ²⁴Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV, USA; ²⁵Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan; ²⁶A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia; ²⁷Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR; and ²⁸Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA

Abstract

Het etiket 'chronisch vermoeidheidssyndroom' (CVS) is vele jaren aangehouden vanwege een gebrek aan kennis over de etiologie en het ziekteproces. Recent onderzoek en klinische bevindingen wijzen in sterke mate op wijdverspreide ontstekingen en op neuropathie waarbij meerdere systemen van het lichaam zijn betrokken, waardoor het logischer én juist is om de term 'myalgische encefalomyelitis' (ME) te gebruiken. Die term duidt immers op een onderliggende pathofysiologie. Dit strookt ook met de neurologische classificatie van ME in de internationale classificatie van ziekten (ICD) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (ICD G93.3). Om deze reden is een internationaal consensuspanel samengesteld, bestaand uit klinici, onderzoekers, universitair docenten en een onafhankelijke patiënten-vertegenwoordiger met als doel criteria op te stellen voor ME die gebaseerd zijn op actuele kennis. In het panel worden dertien landen en een grote verscheidenheid aan specialismen vertegenwoordigd. De leden hebben bij elkaar circa 400 jaar klinische en opleidingservaring, hebben honderden door vakgenoten geverifieerde wetenschappelijke onderzoeken gepubliceerd en hebben zo'n 50.000 ME-patiënten gediagnosticeerd of behandeld. Meerdere leden van dit panel hebben een bijdrage geleverd tot het opstellen van eerdere criteria. De expertise en ervaring van de panelleden werd, samen met gegevens van PubMed en andere medische bronnen, benut om tot een reeks voorstellen, ontwerpen, verslagen en herziene teksten te komen. De auteurs, allen zonder enige vorm van sponsoring door een organisatie, kwamen via een proces conform de Delphi-methode tot 100% consensus. Dit document beperkt zich tot de criteria voor ME en de toepassing ervan. Daarmee weerspiegelen deze criteria de complexiteit van de ziekteverschijnselen. In dit document opgenomen praktische opmerkingen verhogen de transparantie en werpen licht op specifieke kenmerken, doordat ze een leidraad bieden bij de uiting en interpretatie van de symptomen. Richtlijnen voor klinische en onderzoektoepassingen dragen bij aan optimale herkenning van de ziekte ME door eerstelijnsartsen en andere zorgverleners. Ze verhogen verder de internationale eenduidigheid van de diagnose bij jeugdige en volwassen patiënten. Bovendien vergemakkelijken ze het gericht selecteren van patiënten voor wetenschappelijk onderzoek.

Sleutelwoorden: chronisch vermoeidheidssyndroom, criteria, definitie, diagnose, myalgische encefalomyelitis.

Inleiding

Myalgische encefalomyelitis (ME), in de literatuur ook wel aangeduid als chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), is een complexe ziekte waarbij een fundamentele ontregeling van het centrale zenuwstelsel [1-3] en het immuunsysteem [4-8] optreedt. Daarnaast is er sprake van een verstoring van de energiestofwisseling in de cel en in het ionentransport [9-11] en zijn er afwijkingen aan het hart- en bloedvatenstelsel [12-14]. De onderliggende pathofysiologie veroorzaakt meetbare afwijkingen in lichamelijke en cognitieve functies en voorziet als een basis om de symptomen van de ziekte te begrijpen. Het opstellen van deze Internationale Consensus Criteria heeft tot doel om op basis van de huidige kennis het inzicht in de ziekte ME bij beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te verhogen. Ze kunnen daardoor zowel in de klinische praktijk als bij klinisch onderzoek voor arts én patiënt van nut zijn.

Het probleem van te ruime inclusiecriteria [15,16] is dat daardoor geen homogene groep patiënten wordt geselecteerd. De schattingen door de Centers for Disease Control van de prevalentie van ME waren tien keer zo hoog toen in plaats van de Fukuda-criteria [17] (0,24%) de empirische Reeves-criteria [16] (2,54%) werden toegepast. Jason et al. [18] wijzen erop dat de Reeves-criteria gebreken vertonen omdat aan deze empirische criteria voor ME voldaan kan worden zonder dat iemand fysieke symptomen heeft. Bovendien onderscheiden deze criteria ME-patiënten niet van patiënten met een ernstige depressie. Onderzoeksgroepen waarin patiënten geïnccludeerd worden die geen ME hebben, leiden tot vertekende onderzoeksresultaten, ongeschikte behandelingen en verspilling van toch al schaarse onderzoeksgelden [19].

Enkele symptomen volgens de Fukuda-criteria overlappen de symptomen van een depressie, terwijl de Canadese Consensus Criteria [20] ME-patiënten onderscheiden van patiënten met een depressie, en tevens patiënten selecteren die fysiek sterker verzwakt zijn en op fysiek en cognitief gebied meer functionele beperkingen hebben [21].

Internationale Consensus Criteria

Uitgangspunt waren de Canadese Consensus Criteria, waarin niettemin aanzienlijke wijzigingen aangebracht zijn. Zo hoeft er niet langer zes maanden te worden gewacht voordat de diagnose kan worden gesteld. Er is geen andere ziekte waarvan de criteria vereisen dat er pas een diagnose kan worden gesteld als de patiënt er zes maanden aan heeft geleden. Hoewel de periode van klinisch onderzoek kan variëren en verlengd kan worden, moet de diagnose worden gesteld zodra de klinisch onderzoeker overtuigd is dat de patiënt aan ME lijdt, in plaats van dat de diagnose gebonden is aan een bepaalde tijdsfactor. Vroege diagnoses kunnen nieuw licht werpen op de vroege fasen van de pathogenese; een tijdige behandeling kan de ernst en de gevolgen ervan verminderen.

Wordt ter benoeming van een ziekte de term 'vermoeidheid' gebruikt, dan wordt daar specifiek de nadruk op gelegd. Dat is nu precies het meest verwarrende en misbruikte criterium tot nu toe geweest. Aan de naam van geen enkele andere afmattende ziekte is de toevoeging 'chronische vermoeidheid' gekoppeld - bijvoorbeeld kanker/chronische vermoeidheid of over Multiple Sclerose/chronische vermoeidheid – maar alleen bij ME/CVS. Bij andere aandoeningen staat de mate van vermoeidheid gewoonlijk in verhouding tot de geleverde inspanning of de duur daarvan en vindt er snel herstel plaats. Daarnaast treedt bij gelijke inspanning of duur nog dezelfde of de volgende dag eenzelfde mate van vermoeidheid op. De in de onderstaande criteria beschreven pathologisch lage vermoeidbaarheidsdrempel bij ME treedt veelal op bij een minimale fysieke of mentale inspanning. Daarbij is het vermogen verminderd om dezelfde activiteit nog dezelfde of de volgende dagen opnieuw te ontplooiën.

De voor ME unieke en karakteristieke patronen van clusters van symptomen worden vastgelegd in deze Internationale Consensus Criteria (zie tabel 1). Het brede spectrum aan symptomen vestigt de aandacht van praktiserende artsen op bepaalde typen ziektebeelden, waardoor cruciale symptomen beter herkend kunnen worden. [18-20]. De op elk criterium volgende praktische opmerkingen geven aan hoe de symptomen tot uiting komen en geven meer uitleg over de interpretatie ervan binnen de context. Dat kan voor de huisarts een hulpmiddel zijn om ME-patiënten binnen de eerste lijn al te herkennen en te behandelen.

Tabel 1:**MYALGISCHE ENCEFALOMYELITIS: INTERNATIONALE CONSENSUSCRITERIA**

Volwassenen en jongeren • Klinisch en research

Myalgische encefalomyelitis is een niet-aangeboren, neurologische ziekte met complexe, globale functiestoornissen. Opvallende kenmerken zijn de pathologische ontregeling van het zenuwstelsel, het immuunsysteem en de hormoonhuishouding, evenals een verstoorde energiestofwisseling op celniveau en verminderd ionentransport. Alhoewel de kenmerken en de symptomen dynamisch interactief en oorzakelijk met elkaar verbonden zijn, worden de criteria gegroepeerd op basis van pathologische deelgebieden met als doel een algemenere toespitsing te verschaffen.

Een patiënt dient te voldoen aan de criteria voor neuro-immune uitputting na inspanning (A), aan ten minste één symptoom van drie categorieën neurologische stoornissen (B), aan ten minste één symptoom uit de drie categorieën immunologisch/gastro-intestinaal/ urogenitaal stelsel (C), en aan ten minste één symptoom uit de categorieën energiestofwisseling / energietransport (D).

A. Neuro-immune uitputting na inspanning (Post Exertional Neuroimmune Exhaustion: PENE, spreek uit pen'-e): Verplicht criterium

Dit hoofdkenmerk behelst een pathologisch onvermogen om voldoende energie te genereren wanneer hierom gevraagd wordt, met vooral op de neuro-immune gebieden overduidelijke symptomen. De kenmerken luiden als volgt:

- 1. Duidelijke en snelle fysieke en/of cognitieve vermoeibaarheid, als gevolg van soms minimale inspanningen** zoals dagelijkse handelingen of eenvoudige cognitieve taken. Deze vermoeidheid kan slopend zijn en een terugval veroorzaken.
- 2. Verergering van symptomen na inspanning**, zoals acute, griepachtige verschijnselen, pijn en verergering van andere symptomen.
- 3. Uitputting na inspanning** kan onmiddellijk na een activiteit optreden, maar ook pas na uren of dagen.
- 4. De herstelperiode duurt langer**, gewoonlijk 24 uur of meer. Een terugval kan dagen, weken of nog langer duren.
- 5. Een lage fysieke en mentale vermoeibaarheidsdrempel (gebrek aan uithoudingsvermogen) leidt tot een substantiële vermindering van het activiteitsniveau t.o.v. vóór het ontstaan van de ziekte.**

Operationele opmerkingen: Om de diagnose ME te kunnen stellen, moet de ernst van de symptomen resulteren in een aanzienlijke afname van het activiteitsniveau van de patiënt t.o.v. voor de ziekte. **Mild** (ongeveer 50% afname van het activiteitsniveau), **matig** (grotendeels aan huis gebonden), **ernstig** (grotendeels bedlegerig), of **zeer ernstig** (volledig bedlegerig en hulpbehoevend voor wat betreft de basisfuncties). Er kan van dag tot

dag of van uur tot uur een duidelijke schommeling in de ernst en de volgorde van de symptomen plaatsvinden. Let op activiteit, context en interactieve effecten.

Hersteltijd: *Ongeacht de hersteltijd van een patiënt na bijvoorbeeld een half uur lezen, zal het hem veel langer kosten om te herstellen van een half uur boodschappen doen en zelfs nog langer als hij dat de volgende dag weer doet - als hij dat al kan. Degenen die vóór een activiteit rusten of hun activiteitsniveau hebben aangepast aan hun beperkte energieniveau, kunnen kortere herstelperiodes nodig hebben dan degenen die hun activiteiten niet adequaat doseren.*

Implicatie: *Van een getrainde sporter kan bijvoorbeeld het activiteitsniveau met 50% verminderen vergeleken met wat deze voor zijn ziekte kon, maar hij kan toch nog actiever zijn dan iemand die een zittend leven leidt.*

B. Neurologische stoornissen

Ten minste één symptoom uit drie van de vier onderstaande categorieën

1. Neurocognitieve stoornissen

a. Problemen bij het verwerken van informatie: *vertraagd denken, verstoorde concentratie zoals verwarring, desoriëntatie, cognitieve overbelasting, problemen met het nemen van beslissingen, vertraagde spraak, niet-aangeboren of inspanningsbepaalde dyslexie.*

b. Vermindering van het kortetermijngeheugen: *zoals vergeten wat men wilde zeggen, wat men bezig was te zeggen, het vinden van de juiste woorden, moeite hebben met het opdiepen van informatie uit het geheugen en een slecht algemeen geheugen.*

2. Pijn

a. Hoofdpijn: *zoals chronische, globale hoofdpijn met dikwijls pijn aan de ogen, vlak achter de ogen of in het achterhoofd die te maken kan hebben met spanning van de nekspieren; migraine; spanningshoofdpijn.*

b. Hevige pijn kan worden gevoeld in de spieren, aanhechtingen van pezen, gewrichten, buik of borstkas. De pijn wordt niet veroorzaakt door een ontsteking en verplaatst zich vaak. *Voorbeelden zijn algehele verhoogde pijngevoeligheid, wijdverspreide pijn (die aan de criteria voor fibromyalgie kan voldoen) en myofasciale of uitstralende pijn.*

3. Slaapstoornissen

a. Verstoorde slaappatronen, *zoals slapeloosheid, extra lange slaap en dutjes, het grootste deel van de dag slapen en het grootste deel van de nacht wakker zijn, veelvuldig wakker worden, het veel vroeger wakker worden dan voordat de ziekte begon, levendige dromen/nachtmerries.*

b. Niet-verkwikkende slaap, *zoals uitgeput wakker worden ongeacht de duur van de slaap, slaperigheid overdag.*

4. Neurosensitieve, perceptuele en motorische stoornissen

a. Neurosensitief en perceptueel, *zoals problemen met scherp zien, overgevoeligheid voor licht, geluid, trillingen, geur, smaak en aanraking; verstoorde dieptewaarneming.*

b. Motorische problemen, *zoals spierzwakte, spiertrekkingen, slechte coördinatie, wankel gevoel bij het staan, ataxie.*

Opmerkingen: *Gerapporteerde of waargenomen neurocognitieve problemen worden bij vermoeidheid duidelijker. Teken van overbelasting kunnen optreden als er twee dingen tegelijk worden gedaan. Abnormale accommodatiereacties van de pupillen komen vaak voor. Slaapstoornissen komen specifiek aan het licht door - soms extreem - langere slaap*

in de acute fase en ontwikkelen zich in de chronische fase vaak overduidelijk tot omkering van het dag/nachtritme. **Motorische problemen** kunnen in milde of matige gevallen minder duidelijk zijn, maar bij ernstige gevallen kunnen een ongelijkmatige manier van voortbewegen en een positieve Romberg-test worden waargenomen.

C. Aantasting van immunologische, gastro-intestinale en urogenitale functies

Ten minste één symptoom uit drie van de vijf volgende categorieën:

1. **Griepachtige verschijnselen kunnen steeds weer terugkeren of chronisch zijn en ontstaan of verergeren specifiek door inspanning.** Voorbeelden zijn keelpijn, bijholteontsteking, lymfeklieren in de hals en/of de oksels die vergroot of gevoelig kunnen zijn bij palpatie.
2. **Vatbaarheid voor virusinfecties met langere herstelperioden dan gebruikelijk**
3. **Spijverteringskanaal:** bijvoorbeeld misselijkheid, buikpijn, opgeblazen gevoel, prikkelbaredarmsyndroom.
4. **Urogenitaal:** bij voorbeeld verhoogde aandrang of vaker moeten urineren, veelvuldig 's nachts moeten urineren.
5. **Overgevoeligheden voor voedsel, medicijnen, geuren of chemische stoffen**

Opmerkingen: keelpijn, gevoelige lymfeklieren en griepachtige verschijnselen zijn uiteraard niet specifiek voor ME, maar het ontstaan hiervan in reactie op inspanning is wel abnormaal. De keel kan pijnlijk, droog en schurend aanvoelen. Achter de keelamandelen kunnen roodheid en vuurrode halvemaanvormige plekken te zien zijn - een teken dat het immuunsysteem is geactiveerd.

D. Verstoring van de energieproductie of het energietransport

Ten minste één van de onderstaande symptomen:

1. **Cardiovasculair**, zoals niet kunnen verdragen rechtop te zitten of te staan – orthostatische intolerantie, lage bloeddruk met neurologische oorzaak, abnormale toename van de hartslag door verandering van houding (POTS), hartkloppingen al dan niet met hartritme stoornissen, licht gevoel in het hoofd/duizeligheid.
2. **Ademhaling**, zoals kortademigheid, bemoeilijkte ademhaling, vermoeide borstkaspijnen.
3. **Verlies van thermostatische stabiliteit**, zoals verlaagde lichaamstemperatuur, duidelijke dagelijkse schommelingen, zweetaanvallen, steeds terugkerend koortsgevoel al dan niet met verhaging, koude handen en voeten.
4. **Het niet kunnen verdragen van extreem hoge of lage temperaturen.**

Opmerkingen: Orthostatische intolerantie kan met enkele minuten vertraging optreden. Patiënten met orthostatische intolerantie kunnen vlekkerige ledematen hebben, uitzonderlijke bleekheid of het fenomeen van Raynaud. In de chronische fase kunnen de maantjes van de nagels zich terugtrekken.

Pediatrie overwegingen

Bij kinderen kunnen de symptomen langzamer verergeren dan bij tieners of volwassenen. Naast neuro-immune uitputting na inspanning blijken de meest opvallende symptomen neurologisch te zijn: hoofdpijn, cognitieve stoornissen en slaapstoornissen.

1. **Hoofdpijn:** ernstige of chronische hoofdpijn werkt vaak invaliderend. Migraine kan vergezeld gaan van een snelle daling van lichaamstemperatuur, rillen, overgeven, diarree en ernstige zwakte.

2. Neurocognitieve problemen: moeite met het focussen van de ogen en met lezen komt vaak voor. Kinderen kunnen dyslectisch worden, wat soms alleen tot uiting komt als ze vermoeid zijn. Het langzaam verwerken van informatie maakt het lastig om mondeling gegeven opdrachten te volgen of aantekeningen te maken. Alle cognitieve stoornissen worden erger bij fysieke of mentale belasting. Jonge mensen zullen geen volledig lesprogramma kunnen volhouden.

3. De pijn kan grillig lijken en snel verspringen. Hypermobiliteit van de gewrichten komt veel voor.

Opmerkingen: *De schommeling en volgorde van de ernst van veel belangrijke symptomen lijken bij kinderen sneller en sterker te veranderen dan bij volwassenen.*

Classificatie

___ Myalgische Encefalomyelitis

___ **Atypische Myalgische Encefalomyelitis:** voldoet aan de criteria voor neuro-immune uitputting na inspanning, maar hooguit twee vereiste symptomen van de overige criteria ontbreken. In zeldzame gevallen kan pijn of een slaapstoornis ontbreken.

Uitsluitingen: *Zoals bij alle diagnoses kunnen andere plausibele diagnoses worden uitgesloten op basis van de ziektegeschiedenis van de patiënt, lichamelijk onderzoek en laboratorium-/biomarkeronderzoek, zoals aangegeven. Het is mogelijk om meer dan één ziekte te hebben, maar het is belangrijk dat deze onafhankelijk worden vastgesteld en behandeld. Primaire psychiatrische stoornissen, somatoforme aandoeningen en drugs- en/of alcoholmisbruik moeten worden uitgesloten. Bij kinderen: 'primaire' schoolfobie moet worden uitgesloten.*

Comorbide aandoeningen: fibromyalgie, myofasciaal pijnsyndroom, het syndroom van Costen, prikkelbaredarmsyndroom, interstitiële cystitis, het fenomeen van Raynaud, mitralisklepprolaps, migraine, allergieën, meervoudige chemische intolerantie (MCS), de ziekte van Hashimoto, syndroom van Sjögren, reactieve depressie. *Migraine en het prikkelbaredarmsyndroom kunnen voorafgaan aan ME maar er daarna deel van gaan uitmaken. Fibromyalgie en ME overlappen elkaar.*

De criteria worden ondersteund door onderzoek

De in de criteria opgenomen symptomen worden ondersteund door een onderzoek onder meer dan 2500 patiënten, waarin de symptomen werden vastgesteld die het meest specifiek waren om bij patiënten ME te kunnen herkennen [22]. Onderzoeken naar genexpressie [23-27] en genstructuur ondersteunen de criteria tevens op moleculair niveau, waaronder afwijkingen zoals verhoogde oxidatieve stress [4, 28], veranderde immunologische en adrenerge signalen [29, 30] en een veranderde expressie van oestrogene receptoren [31]. Het bewijs dat een erfelijke aanleg voor ME staat, wijst daarnaast op verandering van genen die verantwoordelijk zijn voor het transport van serotonine [32, 33], op het gen verantwoordelijk voor de glucocorticoïdereceptor [34], alsmede op betrokkenheid van het Humaan Leukocyten Antigen (HLA) type II [35]. De mogelijke gecombineerde effecten van deze veranderingen hebben weinig aandacht gekregen [33,36]. In enkele eerdere, breed opgezette studies werden geen objectieve verbanden gevonden, zoals het ontbreken van een verband met het HLA-genotype [37]. Een onderzoek onder ME-patiënten uit een tweelingregister suggereerde dat omgevingsfactoren wellicht zwaarder wegen dan een erfelijke aanleg bij bredere patiëntenpopulaties [38].

Onderliggende problemen van niet-consistente bevindingen bij onderzoeken zijn vastgesteld [39,40] en daaruit blijkt de noodzaak van onderzoeken die gebaseerd zijn op grootschaliger

steekproeven met een duidelijker omschreven combinatie van kenmerken, in het bijzonder één die het waarschijnlijke bestaan van kenmerkende subgroepen binnen de patiëntenpopulatie erkent. In een onderzoek naar de empirische criteria volgens Reeves [16] vermeldde Jason et al. [18] dat 38% van de patiënten met de diagnose ernstige depressieve stoornis ten onrechte waren geclassificeerd als CVS-patiënten en dat maar 10% van de patiënten die werden geclassificeerd als lijdende aan CVS daadwerkelijk ME had. Juist daarom is het primaire doel van dit consensusdocument om een selectievere set klinische criteria op te stellen, aan de hand waarvan patiënten herkend kunnen worden die lijden aan neuro-immune uitputting, gecombineerd met een pathologisch lage vermoeibaarheidsdrempel, en bij wie de symptomen in reactie op inspanning verergeren. Door middel van een casusdefinitie, die wereldwijd aanvaardbaar is voor artsen en onderzoekers, kunnen vergelijkbare patiënten worden gediagnosticeerd en geselecteerd voor deelname aan internationale wetenschappelijke onderzoeken.

Neuro-immune uitputting na inspanning (PENE pen'-e)

'Malaise' – een vaag gevoel van ongemak of vermoeidheid [41] - is een onjuist en ontoereikend woord voor de abnormaal lage vermoeibaarheidsdrempel en het verergeren van symptomen door inspanning. Pijn en moeheid zijn cruciale biologische alarmsignalen die patiënten aanzetten om zich te matigen bij wat ze doen, teneinde hun lichaam te beschermen en verdere schade te voorkomen. Neuro-immune uitputting na inspanning maakt deel uit van de algehele beschermingsreactie van het lichaam en hangt samen met de ontregelde balans in en tussen het zenuwstelsel, het immuunsysteem, het endocriene systeem, de celstofwisseling en het ionentransport [42-46]. De normale activiteit/rust-cyclus, waarbij men na een vermoeiende activiteit rust neemt waardoor de energie terugkeert, is ontregeld.

Talrijke publicaties rapporteren abnormale biologische reacties op inspanning, zoals het verlies van het verkwikkende effect van lichaamsbeweging [20], een verlaagde pijndrempel [47-49], een verminderd bloedvolume en een verminderde zuurstof- en bloedtoevoer naar de hersenen [50-53], een verlaagde maximale hartslag [54], een verstoorde zuurstofafgifte aan de spieren [55], een verhoogd gehalte aan stikstofmonoxidemetabolieten [56] en verergering van andere symptomen [57]. Patiënten bereiken de anaerobe drempel en de maximale inspanning bij een veel lager niveau van zuurstofopname [58]. Gerapporteerde langdurige effecten na inspanning zijn verhoogde sensorische signalen naar de hersenen [59], die daar als pijn en vermoeidheid worden vertaald [29], een verhoogde activiteit van cytokinen [60], een vertraagde activering van de symptomen [61] en een herstelperiode van minimaal 48 uur [57]. Bij het uitvoeren van een inspanningstest op twee opeenvolgende dagen daalde bij sommige patiënten bij de tweede test het vermogen om energie te produceren met 50% [62]. Zowel submaximale als gematigde inspanning in zelfbepaalde belasting resulteerden in postexertionele malaise [48].

Neurologische stoornissen

Sommige virussen en bacteriën kunnen de cellen van het immuunsysteem en het zenuwstelsel infecteren en chronische ontstekingen veroorzaken. Structurele en functionele pathologische afwijkingen [3] in hersenen en ruggenmerg wijzen op ontregelingen van het controlesysteem en het communicatienetwerk in het centraal zenuwstelsel [62], die een cruciale rol spelen bij het ontstaan van cognitieve stoornissen en neurologische symptomen [20]. Autopsies van het ruggenmerg toonden ontstekingen aan in de wortel van de dorsale ganglia, de poortwachters van de perifere zintuiglijke informatie die naar de hersenen gaat. [Chaudhuri A., Royal Society of Medicine Meeting, 2009]. Geïdentificeerde proteomen in de cerebrospinale vloeistof onderscheiden patiënten van gezonde patiënten uit de controlegroep en van patiënten met uitbehandelde ziekte van Lyme [63]. Onderzoek met behulp van hersenscans tonen onomkeerbare puntachtige laesies [64], een vermindering

van ongeveer 10% van de grijze hersenstof [65, 66], hypoperfusie (verminderde doorbloeding) [50, 67-71] en verlaagde stofwisseling in de hersenstam [1]. Een verhoogd melkzuurgehalte in de laterale ventrikels past bij verminderde doorbloeding van de hersenschors, mitochondriale disfunctie en oxidatieve stress [72]. Onderzoek duidt erop dat ontregeling van het centrale zenuwstelsel en het autonome zenuwstelsel de pijnverwerking en het verwerken van binnenkomende zintuiglijke prikkels verandert [29, 47, 73, 74]. De perceptie van patiënten dat er voor heel eenvoudige mentale opdrachten aanzienlijke inspanning nodig is, wordt ondersteund door onderzoeken met hersenscans die er op wijzen dat de bronactiviteit is verhoogd en dat er bij het verwerken van auditieve en ruimtelijke cognitieve informatie meer hersengebieden worden gebruikt [75-77]. Verminderde aandacht-capaciteit en verminderd werkgeheugen zijn duidelijke invaliderende symptomen [20, 75, 78].

Afwijkingen van het immuunsysteem

Bij de meeste patiënten begint de ziekte als een acute infectie, gepaard gaand met griepachtige symptomen en/of luchtwegproblemen. Bij de subgroepen van patiënten is een breed scala aan infectieuze agentia gemeld, waaronder het XRMV (xenotropic murine leukemia virus-related virus) [79] en andere aan het murine leukemia-virus (MLV) verwante virussen [80]¹, enterovirussen [81-83], het Epstein-Barr-virus [84], het humane herpesvirus 6 en 7 [85-87], Chlamydia [88], het cytomegalovirus [89], het parvovirus B19 [90] en Coxiella burnetti [84]. Chronische ontsteking van de maag met enterovirussen en afwijkende hoeveelheden melkzuurproducerende bacteriën in het maag-darmstelsel zijn onderzocht [82, 91]. Mogelijk brengt de oorspronkelijke ontsteking schade toe aan een deel van het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem, waardoor een diepgaande ontregeling en abnormale reacties op infecties plaatsvinden [4]. Publicaties beschrijven een verminderd functionerend en signalerend vermogen van de 'natural killer cellen', afwijkende groeifactorprofielen, een verminderd neutrofiel oxidasecomplex en een Th1-profiel dat verschuift naar een Th2-profiel [4-8, 92, 93]. Chronische activering van het immuunsysteem [27], toenames van ontstekingscytokinen, pro-inflammatoire allelen [4-8, 94-96], chemokinen en T-lymfocyten, alsmede disregulatie van de antivirale ribonuclease L (RNase L)-pathway [62,97-100] spelen mogelijk een rol bij het veroorzaken van griepachtige symptomen, die abnormaal opflakkeren als gevolg van inspanning [5, 92].

Verstoringen van productie en transport van energie

Het consistente klinische beeld van een sterke achteruitgang in energieniveau duidt op disregulatie van de mitochondriën en de cellulaire energiestofwisseling, het ionentransport en op verstoring van de ionkanalen [9-11, 100, 101]. Een biochemische positieve feedback-cyclus, de zogenoemde 'NO/ONOO-cyclus', zou een rol kunnen spelen bij de instandhouding van de chronische aard van ME, de aanwezigheid van oxidatieve stress [102-104], de toename van inflammatoire cytokinen [94-96] en mitochondriale disfunctie [105-108], en kan een verminderde doorbloeding en vasculopathie tot gevolg hebben [106,107].

Bevindingen van een 'verkleind hart' met een kleine linker hartkamer en verminderd functioneren van het hart bij subgroepen patiënten [109, 110] ondersteunen eerdere meldingen van verstoring van de werking van het hart en de linker hartkamer [13, 111, 112], die predisponeren voor orthostatische intolerantie [14, 113]. Lage bloeddruk en te sterke dagelijkse variaties kunnen veroorzaakt worden door abnormale regulering van de bloeddruk [114]. Verandering van de invloed en verminderde productie van cortisol tijdens en vlak na lichaamsbeweging kunnen hierbij betrokken zijn. Orthostatische intolerantie wordt in verband gebracht met functiestoornis en met de ernst van de symptomen [115]. Meetbare vasculaire afwijkingen wijzen erop dat de hersenen onvoldoende circulerend bloed

¹ Noot bij deze Nederlandstalige vertaling: De publicaties [79] en [80] zijn inmiddels ingetrokken omdat gebleken is dat de resultaten zijn veroorzaakt door contaminatie in de gebruikte laboratoria.

ontvangen bij het rechtop staan [12, 113], wat nog sterker wordt bij stilstaan, zoals in de rij bij de kassa van een supermarkt. Significante afname van de variabiliteit van de hartslag tijdens de slaap is in verband gebracht met slechte slaapkwaliteit en suggereert een ingrijpende toestand van nachtelijke sympathische hypervigilantie [116].

Toepassing van de criteria

Diagnostische criteria dienen twee noodzakelijke maar uiteenlopende doeleinden: allereerst om personen te diagnosticeren in een klinische omgeving en ten tweede om groepen patiënten te kunnen selecteren voor wetenschappelijk onderzoek.

Klinische toepassing

Algemene overwegingen

1. *Stel vast of patronen van symptoomclusters overeenkomen met patronen die te verwachten zijn bij een functiestoornis van een onderliggend causaal systeem.*
2. *Binnen een bepaalde cluster hebben de symptomen een dynamische interactie, omdat hun dieper liggende causale wortels dezelfde zijn. De contextuele waarnemingen van patiënten zijn van wezenlijk belang om te bepalen hoe de interactie tussen de symptomen tot uiting komt en om de ernst van hun impact vast te stellen.*
3. *Om de diagnose ME te kunnen stellen, moet de ernst van de impact van de symptomen 50% of meer afname veroorzaken van het activiteitsniveau van vóór de ziekte. **Milde vorm:** een afname van ongeveer 50% van het activiteitsniveau. **Gematigde vorm:** grotendeels aan huis gebonden. **Ernstige vorm:** grotendeels bedlegerig. **Zeer ernstige vorm:** volledig bedlegerig en hulpbehoevend voor het lichamelijk functioneren.*
4. *De volgorde in ernst van de symptomen moet periodiek worden vastgesteld om zicht te krijgen op behandeling en om te monitoren.*
5. *Subgroepen binnen de criteria: neuro-immune uitputting na inspanning is het belangrijkste kenmerk. Indeling in subgroepen volgens de andere patronen van de diagnosecriteria kan nuttig zijn in de zin dat die subgroep de cluster vertegenwoordigt van de ergste symptomen waaraan een patiënt lijdt: neurologisch, immunologisch, energie-huishouding/ transport, of divers (symptomen die wijdverspreid zijn onder alle subgroepen).*
6. *Onderscheid primaire symptomen van secundaire symptomen en verergerende factoren. Onderscheid de door het ziekteproces veroorzaakte groepen hoofdsymptomen van de neveneffecten van coping met de ziekte, zoals financiële zorgen. Bepaal de effecten van en de belasting door triggers en stressverhogende factoren, zoals een drukke omgeving en blootstelling aan giftige stoffen.*
7. *Bepaal de totale ziektelast door de ernst van de symptomen, de interactie en de totale impact te beoordelen. Neem alle aspecten van het leven van de patiënt daar in mee: lichamelijke, beroepsmatige, opleidingsgerichte, sociale en persoonlijke activiteiten in het dagelijks leven. Patiënten die prioriteiten stellen in hun activiteiten, kunnen wellicht iets belangrijks wel doen door activiteiten op andere gebieden te stoppen of op een heel laag pitje te zetten.*

8. De *International Symptom Scale* mag geen rol spelen tijdens het eerste klinisch onderhoud, want die kan de weging en betekenis van de per individuele patiënt verkregen resultaten vertekenen. Wordt deze schaal periodiek gebruikt, dan kan die helpen om de plaats van de patiënt binnen een groep te bepalen, beter zicht te krijgen op het behandelprogramma en de effectiviteit daarvan in de gaten te houden.

Overwegingen bij kinderen

1. Praat indien mogelijk met een jongere in het bijzijn van beide ouders, omdat ieder van hen zich misschien verschillende symptomen of van belang zijnde voorvallen herinnert die het begin van de ziekte kunnen helpen vaststellen en het moment dat de ziekte het dagelijkse functioneren ging beïnvloeden.

2. Van kinderen kan niet verwacht worden dat ze hun functioneren van vóór hun ziekte kunnen vergelijken met hoe ze nu functioneren. Onderzoek de invloed van de ziekte door de hobby's en de opleidings-, sociale en sportactiviteiten die het kind vóór zijn ziekte uitoefende te vergelijken met het huidige activiteitsniveau.

3. Kinderen kunnen geïrriteerd lijken als je hun iets vraagt te doen terwijl ze uitgeput zijn. Aan de andere kant weten zij zich vaak aan te passen aan hun moeheid door te rusten, wat dan weer ten onrechte kan worden uitgelegd als luiheid.

4. *Schoolfobie*: jeugdige ME-patiënten besteden hun meeste buitenschoolse uren aan rusten, terwijl kinderen met een schoolfobie met andere kinderen omgaan en deelnemen aan activiteiten. Niettemin kan schoolfobie een secundair verschijnsel worden doordat patiënten worden gepest of leerproblemen krijgen vanwege ME.

5. *Natuurlijk verloop*: kinderen kunnen zeer ernstig ziek worden, maar bij degenen bij wie symptomen mild of gematigd zijn, is de kans op verbetering doorgaans groter dan bij volwassenen. Een prognose kan echter niet met zekerheid worden gegeven.

Toepassing bij onderzoek

Een klinische diagnose moet eerst worden bevestigd vóórdat een patiënt nuttige informatie van algemene aard over de ziekte kan verstrekken. De gegevens die van de patiënten verkregen worden, verschaffen de mogelijkheid tot gecontroleerde en zinvolle observaties en werpen hypothesen op die getoetst en daarna bevestigd of verworpen kunnen worden.

Algemene overwegingen

1. *Patiënten moeten aan alle criteria* voor epidemiologische studies voldoen. Als er in een wetenschappelijk onderzoek bepaalde subgroepen of atypische ME-patiënten geïncledeerd worden, moet dat duidelijk worden vermeld.

2. *Specificiteit*: omdat de cruciale symptomen verplicht zijn, is een juiste selectie van patiënten gewaarborgd. De belangrijkste operationele richtlijnen verhogen de transparantie en de doeltreffendheid van de screening. Het vaststellen van de volgorde van de lastigste ziekteverschijnselen kan bij sommige onderzoeken nuttig zijn.

3. *Betrouwbaarheid*: symptomen moeten niet worden beschouwd als een nominale checklist. De Internationale Consensus Criteria richten zich op patronen van symptomen, wat de betrouwbaarheid verhoogt. De Internationale Symptomenschaal waarborgt de consistente wijze waarop vragen worden gesteld en zorgt voor verdere toename van de

betrouwbaarheid van de op verschillende locaties verzamelde data. Voordat patiënten kunnen deelnemen aan een wetenschappelijke studie moeten zij de ISS invullen.

Bijkomende overwegingen

Het indelen van patiënten in subgroepen om patiënten binnen de diagnose ME met elkaar te kunnen vergelijken kan bij sommige onderzoeken nuttig zijn.

1. *Begin van de ziekte*: acute ontsteking of geleidelijk begin.
2. *De hevigheid tijdens de beginfase* van de ziekte kan een goede voorspeller zijn voor de ernst tijdens de chronische fase.
3. *Ernst van de symptomen*: mild, matig, ernstig, zeer ernstig.
4. *Subgroepen naar criteria*: neurologisch, immunologisch, energiehuishouding/transport, of divers

(zie bij de klinische toepassing onder de ernst van de symptomen en subgroepen binnen de criteria).

Conclusies

De Internationale Consensus Criteria verschaffen een raamwerk voor de diagnose ME dat overeenkomt met het patroon van afwijkingen in pathofysiologische functies die passen bij gepubliceerde onderzoeksresultaten en klinische ervaring. Symptoompatronen werken dynamisch op elkaar in, omdat er een oorzakelijk verband bestaat tussen deze patronen. Dat is formeel geconstateerd door een aantal onderzoekers die algemeen aanvaarde multivariate statistische technieken hebben gebruikt om de symptoomopbouw aan te tonen, zoals factoranalyse of principale componenten analyse [117, 118]. Anderen hebben het gebruik van die methodes nog verder doorgevoerd bij de analyse van genexpressie-profielen [28] en bij het definiëren van subgroepen van patiënten [119]. In lijn met die benadering ontwikkelt het panel een Internationale Consensus Symptomenschaal (ICSS), waarin wordt voortgebouwd op deze onderliggende interacties. Een noodzakelijke eerste stap voor het opstellen van een kwantitatieve score voor elk diagnostisch hulpmiddel is echter het vaststellen van de meest relevante meetbare factoren van de ziekte. Juist het vaststellen van die criteria was het hoofddoel van dit document en wij geloven dat de Internationale Consensus Criteria zullen helpen om de unieke kenmerken van ME te verhelderen.

Het is belangrijk op te merken dat het accent op dit moment vooral een klinische beoordeling betreft en dat het selecteren van groepen voor onderzoeksdoeleinden later aan de orde zal komen. Daarom ontwikkelt het panel momenteel een document genaamd 'Richtlijnen voor Artsen', waarin een op de Internationale Consensus Criteria gebaseerd diagnostisch protocol zal worden opgenomen, evenals behandelrichtlijnen die een afspiegeling zijn van wat we op dit moment weten². Personen die voldoen aan de Internationale Consensus Criteria lijden aan myalgische encefalomyelitis en moeten worden verwijderd uit de empirische criteria volgens Reeves en uit de criteria van het National Institute for Clinical Excellence (NICE) voor het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Deze richtlijnen zijn specifiek ontwikkeld voor het gebruik door de huisarts, in de hoop dat de snelheid van diagnose en behandeling door eerstelijns medische hulpverleners er door

² Noot bij deze Nederlandstalige vertaling: het hier aangekondigde document is inmiddels gepubliceerd: MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS – Adult & Paediatric: International Consensus Primer for Medical Practitioners (Carruthers et al, 2012). Ook van dit document is inmiddels een Nederlandstalige versie beschikbaar.

verbetert. Daaruit kan een aanvullende, verkorte versie worden ontwikkeld die zal zijn gebaseerd op de aan elkaar verwante en onderling gerelateerde symptomen, om zo tot de opstelling van een verkort onderzoeksprotocol te komen.

Het is voor het eerst dat er nu toepassingen beschikbaar zijn voor zowel de klinische, pediatrie als de onderzoekspraktijk, waardoor het begrijpen van myalgische encefalomyelitis zal verbeteren en er internationaal meer eenduidige diagnoses kunnen worden gesteld. Dankzij de verplichte cruciale criteria kunnen op verschillende locaties vergelijkbare data worden verzameld, wat kan bijdragen aan de ontwikkeling van consistente biomarkers en diepere inzichten in het mechanisme en de etiologie van myalgische encefalomyelitis.

Financiering

Dit consensusdocument is niet gesponsord. Alle auteurs hebben op vrijwillige basis hun tijd en expertise bijgedragen en geen van hen ontving een vergoeding of honorarium.

Verklaring van afwezigheid van belangenverstremming

Alle auteurs hebben openheid van zaken verschaft omtrent mogelijke belangenverstremmingen en alle panelleden verklaren dat zij geen enkel tegenstrijdig belang hebben.

Een woord van dank

Het panel wil graag zijn dankbaarheid uitspreken voor de deelname en de steun van de patiënten en hun familieleden aan alle hier beschreven onderzoeken waarop deze richtlijnen zijn gebaseerd.

Bijdragende auteurs

Mederedacteurs - concept, ontwerp van het document en herzieningen: B.M. Carruthers, M.I. van de Sande. Eerste voorstellen en aansluitend kritische reviews: K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall- Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

Uiteindelijke akkoordbevinding en consensus

De auteurs kwamen voor het uiteindelijke consensusdocument tot 100% consensus. B. M. Carruthers, M. I. van de Sande, K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall-Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

Consensus-coördinator

M van de Sande

Personalia van de auteurs

- Bruce M Carruthers, MD, CM, FRCP(C) (coeditor); Independent, Vancouver, B.C., Canada.
- Marjorie I van de Sande, BEd, GradDip Ed (coeditor); Independent, Calgary, AB, Canada.
- Kenny L De Meirleir, MD, PhD; Department of Physiology and Medicine, Vrije Universiteit van Brussel, Himmunitas Foundation, Brussel, Belgium.
- Nancy G Klimas, MD; Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA.
- Gordon Broderick, PhD; Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.
- Terry Mitchell, MA, MD, FRCPath; Honorary Consultant for NHS at Peterborough/Cambridge, Lowestoft, Suffolk, United Kingdom.
- Don Staines, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM; Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia AC.
- Peter Powles, MRACP, FRACP, FRCP(C), ABSM; Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada.
- Nigel Speight, MA, MB, BChir, FRCP, FRCPath, DCH; Independent, Durham, United Kingdom.
- Rosamund Vallings, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP; Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand.
- Lucinda Bateman, MS, MD; Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center: adjunct faculty – Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.
- Barbara Baumgarten-Austrheim, MD; ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway.
- David S Bell, MD, FAAP; Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY.
- Nicoletta Carlo-Stella, MD, PhD; Independent, Pavia, Italy.
- John Chia, MD; Harbor- UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles; EV Med Research, Lomita, CA, USA.
- Austin Darragh, MA, MD, FFSEM. (RCPI, RCSI), FRSFI Biol I (Hon); University of Limerick, Limerick, Ireland.
- Daehyun Jo, MD, PhD; Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea.
- Don Lewis, MD; Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia.
- Alan R Light, PhD; Depts of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.
- Sonya Marshall-Gradisbik, PhD; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia.
- Ismael Mena, MD; Depart. Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chili.
- Judy A Mikovits, PhD; Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV USA
- Kunihisa Miwa, MD, PhD; Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan.
- Modra Murovska, MD, PhD; A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Litouwen.
- Martin L Pall, PhD; Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR, USA.
- Staci Stevens, MA; Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA.

Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria (Review).
J Intern Med 2011; 270: 327–338.

Referenties

- 1 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998;105:54S–8S.
- 2 Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome. *Int J Neurosci* 2001;107:1–6.
- 3 Chen R, Liang FX, Moriya J et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res* 2008;36:867–74.
- 4 Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2010;24:1209–17.
- 5 Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009;8:287–91.
- 6 Fletcher MA, Zeng XR, Maher K et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidylpeptidase IV. *PLoS ONE* 2010; 5:e10817.
- 7 Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:477–83.
- 8 Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990;28:1403–10.
- 9 Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2009; 2:1–16.
- 10 Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol* 2007; 83: 84–92.
- 11 Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991; 83: 61–5.
- 12 Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;320:1–8.
- 13 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureshi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Am J Med Sci* 2003;326:55–60.
- 14 Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:608–15.
- 15 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118–21.
- 16 Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R et al. Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005; 3:19.
- 17 Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
- 18 Jason LA, Najar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control’s empirical chronic fatigue syndrome case definition. *J Disabil Pol Studies* 2009; 20: 91–100. doi:10.1177/1044207308325995. Accessed on 10 February 2011 at <http://dps.sagepub.com/content/20/2.toc>.
- 19 Jason LA, Choi M. Dimensions and assessment of fatigue. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H, eds. *Fatigue Science Human Health*. Tokyo: Springer, 2008; 1–16.
- 20 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003; 11: 7–116. Accessed on 20 March 2011 at <http://www.mefaction.com/images/stories/Medical/ME-CFSConsensus-Documents.pdf>.
- 21 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgeson J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2004; 12: 37–52. Accessed on 10 February 2011 at <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/CFS.case.def/jason.etal04.pdf>.
- 22 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Intern Med* 2001;250:234–40.
- 23 Rowe KS, Rowe KJ. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In: Singh NN, Ollendick TH, Singh AN, eds. *Intern Perspective Child Adolescence Mental Health*. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2002; 2.
- 24 Kaushik N, Fear D, Richards SC et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58:826–32.
- 25 Kerr JR, Burke B, Petty R et al. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome /myalgic encephalomyelitis; a detailed analysis of gene network and clinical phenotypes. *J Clin Pathol* 2008;61:730–9.
- 26 Kerr JR, Petty R, Burke B et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis. *J Infect Dis* 2008;197:1171–84.
- 27 Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G. Evidence of inflammatory immune signalling in chronic fatigue syndrome: a pilot study of gene expression in peripheral blood. *Behav Brain Funct* 2008; 4:44. doi:10.1186/1744-9081-4-44.
- 28 Broderick G, Craddock RC, Whistler T, Taylor R, Klimas N, Unger ER. Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 2006; 7:407–19.
- 29 Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain* 2009;10:1099–112.
- 30 Light AR, Bateman L, JoD et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome, and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med* 2011; ??? : ??? . May 26. doi: 10.1111/j.1365- 2796.2011.02405.x. [Epub ahead of print].
- 31 Gråns H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengård B. Reduced levels of oestrogen receptor beta mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2007;60:195–8.
- 32 Narita M, Nishigami N, Narita N et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:264–6.
- 33 Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med* 2011;13:66–76.
- 34 Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav* 2007; 6:167–76.
- 35 Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22:745–54.
- 36 Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 475–83.
- 37 Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *Eur J Immunogenet* 2001;28:425–8.
- 38 Sullivan PF, Evengård B, Jacks A, Pedersen NL. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med* 2005;35:1327–36.
- 39 Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Løge JH et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PMR* 2010; 2:456–65.
- 40 Maher K, Klimas NG, Fletcher MA. Immunology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. *Handbook of Chronic Fatigues*. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons, 2003; 124–51.
- 41 W. B. Saunders Company. *Dorland’s Illustrated Medical Dictionary*, 29th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000: 1049.
- 42 Jason LA, Helgeson J, Torres-Harding SR, Carrico AW, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Eval Health Prof* 2003;26: 3–22.
- 43 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL et al. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:183–9.
- 44 Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic encephalomyelitis – a persistent enteroviral infection? *Postgrad Med J* 1990;66:526–30.
- 45 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522–8.
- 46 Nijs J, Meeus M, McGregor NR et al. Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1647–54.
- 47 Meeus M, Roussel NA, Truijien S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010; 42:884–90.
- 48 Van Oosterwijk J, Nijs J, Meeus M et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med* 2010; 268:265–78.
- 49 Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 2004;109:497–9.
- 50 Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:83–6.
- 51 Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghamton, New York: Haworth Medical Press, 1993: 19, 116.
- 52 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:163–7.
- 53 Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28:364–72.

- 54 VanNess JM, Snell CR, Dempsey WL, Strayer DR, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:908–13.
- 55 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, DeMeirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000;170:3270–7.
- 56 Suárez A, Guillamó E, Roig T et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1073–7.
- 57 VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Post-exertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:239–44.
- 58 Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med* 2010; 8: 93. doi:10.1186/1479-5876-8-93.
- 59 Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:684–97.
- 60 White AT, Light AR, Hughen RW et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010;47:615–24.
- 61 Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K et al. Areal-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007;92:963–8.
- 62 Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). *In Vivo* 2005;19:387–90.
- 63 Schutzer SE, Angel TE, Liu T et al. Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment Lyme disease from chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6:e17287.
- 64 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:50S–3S.
- 65 de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005;26:777–81.
- 66 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004; 4:14.
- 67 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995;88:767–73.
- 68 Mena I, Villanueva-Meyer J. Study of cerebral perfusion by NeuroSPECT in patients with chronic fatigue syndrome. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation, 1992;432–8.
- 69 Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 1997; 3: 61–6. Accessed on 22 March 2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>.
- 70 Ichise M, Salit I, Abbey S et al. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nucl Med Commun* 1995;13:767–72.
- 71 Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2001;301:9–11.
- 72 Mathew SJ, Mao X, Keegan KA et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 2009;22:251–8.
- 73 Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijens S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *Clin Rheumatol* 2010;29:393–8.
- 74 Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2372–81.
- 75 Lange G, Steffner J, Cook DB et al. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005; 26: 513–4.
- 76 Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res* 2010;181:155–65.
- 77 Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffner J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007;36:108–22.
- 78 Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:456–66.
- 79 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585–9.
- 80 Lo SC, Pripuzova N, Li B et al. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:15874–9.
- 81 Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R. Acute enterovirus infection followed by myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome and viral persistence. *J Clin Pathol* 2010; 63: 163–8.
- 82 Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2008;61:43–8.
- 83 Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58:1126–32.
- 84 Zang L, Gough J, Christmas Det al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010;63:156–64.
- 85 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 2000;16:179–91.
- 86 Chapenko S, Krumina A, Kozierova S et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S47–51.
- 87 Nicolson GL, Gan R, Haiser J. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003;111:557–66.
- 88 Chia JK, Chia LY. Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;29:452–3.
- 89 Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JD. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and CM 2 (UL44 and UL 57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61:623–6.
- 90 Kerr JR, Cunliffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;36: e100–6.
- 91 Sheedy JR, Richards EH, Wettenhall REH et al. Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *In Vivo* 2009;23:621–8.
- 92 Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK et al. Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2010; 8: 1.
- 93 Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:483–7.
- 94 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7:96.
- 95 Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2010;50:278–9.
- 96 Carlo-Stella N, Badulli C, De Sivestri A et al. The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:179–82.
- 97 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108:99–105.
- 98 Sudolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNaseL in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17:377–85.
- 99 Nijs J, Frémont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:281–9.
- 100 Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor N, Englebienne P. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. *Med Hypotheses* 2004;62:759–65.
- 101 Wong R, Lopuschuk G, Zhu G et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992; 102: 1716–22.
- 102 Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Brégeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 2005;257:299–310.
- 103 Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alphatocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels* 2010; 25:319–23.
- 104 Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38: 94–8.
- 105 Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide / peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 2001;933:323–9.
- 106 Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci* 2003; 113:683–701.
- 107 Pall ML. Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity,

Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.

108 Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *Med Hypotheses* 2000;54:59–63.

109 Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and ‘‘smallheart’’. *J Cardiol* 2009;54:29–35.

110 Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008;31:328–33.

111 Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B et al. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003;65:889–95.

112 Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993;104:1417–21.

113 Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:15S–21S.

114 Newton JL, Sheth A, Shin J et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2009; 71: 361–5.

115 Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management. *QJM* 2010;103:589–95.

116 Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in

case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res* 2010;204:71–8.

117 Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol* 1998;148:72–7.

118 Priebe S, Fakhoury WK, Henningsen P. Functional incapacity and physical and psychological symptoms: how they interconnect in chronic fatigue syndrome. *Psychopathology* 2008; 41: 339–45.

119 Carmel L, Efroni S, White PD, Aslakson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 2006; 7:375–86.

Correspondence:

Dr Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L3A3, Canada.
(fax:+16042639059; e-mail:bcarruth@telus.net); and

Dr. Gordon Broderick, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton AB T6G 2R7, Canada.
(fax:+17804076384; e-mail: gordon.broderick@ualberta.ca).