

Myalgisk encefalomyelitt: Internasjonale konsensuskriterier

B. M. Carruthers¹, M. I. van de Sande¹, K. L. De Meirleir¹, N. G. Klimas¹, G. Broderick¹, T. Mitchell¹, D. Staines¹, A. C. P. Powles¹, N. Speight¹, R. Vallings¹, L. Bateman^{1,11}, B. Baumgarten-Austrheim¹, D. S. Bell¹, N. Carlo-Stella¹, J. Chia^{1,11}, A. Darragh¹, D. Jo¹, D. Lewis¹, A. R. Light¹, S. Marshall-Gradisbik¹, I. Mena¹, J. A. Mikovits¹, K. Miwa¹, M. Murovska¹, M. L. Pall¹ og S. Stevens¹

Fra ¹uavhengig, Vancouver, BC, Canada; ²uavhengig, Calgary, AB, Canada; ³Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussel, Himmunitas Foundation, Brussel, Belgia; 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, Storbritannia; 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; ¹⁰uavhengig, Durham, Storbritannia; 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-senteret, Oslo universitetssykehus HF, Norge; ¹⁵Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ¹⁶uavhengig, Pavia, Italia; ¹⁷Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA; ¹⁸EV Med Research, Lomita, CA, USA; ¹⁹University of Limerick, Limerick, Irland; 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; ²⁸Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA

Sammendrag. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACPeter, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Murovska M, Pall ML, Stevens S (uavhengig), Vancouver, BC, Canada; uavhengig, Calgary, AB, Canada; Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussel, Belgia; Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA; Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada; Honorary Consultant for NHS at Peterborough/Cambridge, Lowestoft, Suffolk, Storbritannia; Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; Faculty of Health Sciences, McMaster University and St Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada; uavhengig, Durham, Storbritannia; Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand; Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center; Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ME/CFS-senteret, Oslo universitetssykehus HF, Norge; Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY; uavhengig, Pavia, Italy; Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA; EV Med Research, Lomita, CA, USA; University of Limerick, Limerick, Irland; Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea; Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia; Departments of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; Department of Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile; Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV, USA; Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan; A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia; Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR; Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA). Myalgisk encefalomyelitt: Internasjonale konsensuskriterier (oversikt). J Intern Med 2011; doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.

Benevnelsen "kronisk utmattelsessyndrom" (chronic fatigue syndrome - CFS) har blitt brukt i mange år på grunn av manglende kunnskap om årsaks mekanismer og sykdomsprosessen. Nyere forskning og klinisk erfaring peker sterkt i retning av utbredt inflammasjon og multisystemisk nevropatologi som forklaring og da er det mer hensiktsmessig og korrekt å bruke navnet "myalgisk encefalomyelitt" (ME) fordi det indikerer en underliggende patofysiologi. Dette er også i samsvar med den nevrologiske klassifiseringen av ME i den internasjonale klassifiseringen av sykdommer (ICD G93.3) fra Verdens helseorganisasjon. Følgelig ble det opprettet et internasjonalt konsensuspanel bestående av klinikere, forskere, universitetslektorer og en uavhengig pasientrepresentant for å utvikle kriterier basert på dagens kunnskap. Tretten land og et vidt spekter av spesialiteter var representert.

Samlet har medlemmene cirka 400 års erfaring, innen både klinikk og undervisning, de har forfattet hundrevis av fagfellevurderte publikasjoner, diagnostisert eller behandlet cirka 50 000 pasienter med ME. Flere av medlemmene har vært med på å utforme tidligere kriterier. Ekspertisen og erfaringen til medlemmene i panelet samt søk i Pub Med og andre medisinske kilder ble benyttet i arbeidet med forslag, utkast, gjennomganger og revisjoner. Forfatterne, som ikke var knyttet til noen sponsororganisasjoner, oppnådde 100 % konsensus gjennom en prosess av Delfi-typen. Hensikten med denne artikkelen er begrenset til å beskrive kriterier for ME og bruken av dem. Kriteriene gjenspeiler den komplekse symptomatologien. Utfyllende kommentarer brukes for å fremheve klarhet og spesifisitet ved å gi veiledning om hvordan symptomene kommer til uttrykk og hvordan de skal tolkes. Retningslinjer for klinisk bruk og forskning vil gjøre det lettere for primærleger og annet helsepersonell å gjenkjenne ME og forbedre reproduserbarheten i diagnostikken av voksne og pediatriske pasienter internasjonalt. Det blir også enklere å identifisere pasienter som er egnet for deltagelse i forskningsstudier.

Nøkkelord: Kronisk utmattelsessyndrom, kriterier, definisjon, diagnose, myalgisk encefalomyelitt.

Innledning

Myalgisk encefalomyelitt (ME), i litteraturen også kalt kronisk utmattelsessyndrom (CFS), er en kompleks sykdom som omfatter en alvorlig dysregulering av sentralnervesystemet (CNS) [1–3] og immunsystemet [4–8], dysfunksjon av den cellulære energimetabolisme og ionetransport [9–11] og kardiovaskulære avvik [12–14]. Den underliggende patofysiologien fører til målbare avvik i fysisk og kognitiv funksjon, og gir et grunnlag for å forstå symptomatologien. Utvikling av internasjonale konsensuskriterier som inkorporerer dagens kunnskap, vil derfor utvide helsepersonells forståelse av ME og være nyttig både for leger og pasienter i klinisk praksis og for kliniske forskere.

Problemet med bredt inkluderende kriterier [15, 16] er at de ikke velger ut homogene sett med pasientpopulasjoner. Prevalensestimaterne til Center for Disease Control (CDC) ble tidoblet fra 0,24 % ved bruk av Fukuda-kriteriene [17] til 2,54 % ved bruk av Reeves' empiriske kriterier [16]. Jason et al. [18] antydte at det kan være feil i Reeves' metodologi fordi det er mulig å tilfredsstille de empiriske kriteriene for ME uten å ha noen fysiske symptomer, og fordi de ikke skiller mellom pasienter med ME/CFS og pasienter med en alvorlig depressiv lidelse. Pasientpopulasjoner som inkluderer personer som ikke har sykdommen, fører til feilaktige forskningsresultater, feilbehandling og sløsing med knappe forskningsmidler [19].

Noen symptomer i Fukuda-kriteriene overlapper med symptomer på depresjon. De kanadiske konsensuskriteriene [20] skiller mellom pasienter med ME og pasienter med depresjoner, og identifiserer pasienter som er mer fysisk svekket og har større fysisk og kognitiv funksjonsnedsettelse [21].

Internasjonale konsensuskriterier

De kanadiske konsensuskriteriene ble brukt som et utgangspunkt i arbeidet, men det ble gjort vesentlige endringer. Krav om en venteperiode på 6 måneder før diagnosen blir stilt er tatt bort. Ingen andre sykdommer har kriterier hvor det er et tidskrav på 6 måneder for å få stilt en diagnose. Til tross for at varigheten av den kliniske utredningen kan variere og i enkelte tilfelle være langvarig, bør diagnosen stilles når legen mener at pasienten har ME uavhengig av tidsfaktoren. Tidlig diagnose kan gi ny innsikt i de tidlige stadiene av patogenesen og raskere behandling kan medvirke til at sykdommen blir mindre alvorlig og belastende .

Å bruke "utmattelse" som navn på en sykdom, fører til et fokus utelukkende på utmattelsen. Dette har også vært det mest forvirrende og misbrukte kriteriet. Ingen annen sykdom enn ME/CFS har "kronisk utmattelse" knyttet til navnet. Det heter eksempelvis ikke kreft / kronisk utmattelse eller multippel sklerose / kronisk utmattelse. Utmattelse ved andre tilstander er vanligvis proporsjonal med selve anstrengelsen eller varigheten, men med rask restitusjon. Den vil kunne reproduseres på nytt ved samme anstrengelse og varighet uavhengig av tidspunkt. Den patologisk lave terskelen for utmattelse ved ME som beskrives i de konsensuskriteriene, opptrer ofte ved minimal fysisk eller mental anstrengelse, og med redusert evne til å gjenta den samme aktiviteten i løpet av samme dag eller på et senere tidspunkt. .

De internasjonale konsensuskriteriene (tabell 1) identifiserer de unike og tydelig karakteristiske mønstrene i symptomgruppene for ME. Det brede spekteret av symptomer gjør at legene blir oppmerksomme på områder innenfor patologi og derfor kan identifisere viktige symptomer mer nøyaktig [18–20]. Utfyllende kommentar etter hvert kriterium gir en veiledning i forhold til hvordan symptomene uttrykkes og fortolkes i sammenhengen. Dette vil hjelpe primærlegen til å identifisere og behandle pasienter med ME.

Internasjonale konsensuskriterier

De kanadiske konsensuskriteriene ble brukt som et utgangspunkt, men det ble gjort betydelige endringer. Det er ikke lenger krav om en venteperiode på 6 måneder før diagnosen blir stilt. Ingen andre sykdomskriterier krever at diagnosen holdes tilbake til pasienten har hatt sykdommen i 6 måneder. Til tross for at varigheten av kliniske undersøkelser kan variere og være langvarige, bør diagnosen stilles når legen mener at pasienten har ME, i stedet for at diagnosen skal begrenses av en spesifisert tidsfaktor. Tidlig diagnose kan gi ny innsikt i de tidlige stadiene av sykdomsutviklingen; omgående behandling kan medvirke til at sykdommen blir mindre alvorlig og belastende .

Å bruke "utmattelse" som navn på en sykdom, fører til et fokus utelukkende på utmattelsen, som også har vært det mest forvirrende og misbrukte kriteriet. Ingen annen utmattende sykdom enn ME/CFS har "kronisk utmattelse" knyttet til navnet – f.eks. kreft / kronisk utmattelse, multippel sklerose / kronisk utmattelse. Utmattelse ved andre tilstander står vanligvis i forhold til anstrengelse eller varighet, med rask restitusjon, og vil forekomme på nytt i samme grad ved samme anstrengelse eller varighet, samme eller neste dag.

Den patologisk lave terskelen for utmattelse ved ME som er beskrevet i de følgende kriteriene, opptrer ofte ved minimal fysisk eller mental anstrengelse, og med redusert evne til å gjenta den samme aktiviteten i løpet av samme dag eller flere etterfølgende dager.

De internasjonale konsensuskriteriene (tabell 1) identifiserer de unike og tydelig karakteristiske mønstrene i symptomgruppene for ME. Det brede spekteret av symptomer gjør legene oppmerksom på områder med patologi, og kan identifisere viktige symptomer mer nøyaktig [18–20]. Utfyllende kommentar etter hvert kriterium gir en veiledning i forhold til symptomuttrykk og fortolkning i sammenhengen. Dette vil hjelpe primærlegen til å identifisere og behandle pasienter med ME i primærhelsetjenesten.

Kriteriene støttes av forskning

Symptomene som kriteriene bygger på, støttes av en studie av mer enn 2500 pasienter. Studien fastslo hvilke symptomer som mest effektivt identifiserte pasienter med ME [22]. Undersøkelser av genekspresjon [23–27] og struktur støtter også kriteriene på et molekylært nivå, inkludert avvik i form av økt oksydativt stress [4, 28], endret immunologisk og adrenerg signaldannelse [29,30] og endret østrogenreseptorekspresjon [31]. Forskning som støtter en genetisk predisposisjon for ME peker mot endringer i serotonintransportgener [32, 33], glukokortikoidreseptorgenet [34] samt at også HLA klasse II er involvert [35]. Den potensielle kombinasjonseffekten av disse endringene har fått begrenset oppmerksomhet [33, 36]. Noen tidlige, bredt anlagte studier viser mangel på objektive funn, slik som manglende sammenheng med HLA-genotype [37]. En tvillingregisterstudie antydte at miljøfaktorer kan oppveie alle genetiske predisposisjoner i bredere pasientpopulasjoner [38].

Underliggende problemer med motstridende funn i forskningsstudier er identifisert [39, 40], og omfatter et behov for at studier må baseres på større pasientpopulasjoner med en klarere definert fenotype, spesielt en som gjenkjenner den sannsynlige eksistensen av tydelige undergrupper i pasientpopulasjonen. I en studie av Reeves' empiriske kriterier [16] rapporterte Jason et al. [18] at 38 % av pasientene som hadde fått diagnosen alvorlig depressiv lidelse, ble feilklassifisert som CFS-pasienter. Bare 10 % av pasientene som var identifisert med CFS, hadde faktisk ME. Derfor er målet med denne konsensusrapporten å etablere et mer selektivt sett med kliniske kriterier som kan identifisere pasienter med neuroimmun energisvikt og en patologisk lav terskel for utmattelse og symptomforverring som respons på anstrengelse. Dette vil gjøre det mulig for pasientene å bli diagnostisert og delta i forskningsstudier internasjonalt med en sykdomsdefinisjon som er akseptabel for leger og forskere over hele verden.

Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energesvikt (PENE – PostExertional Neuroimmune Exhaustion)):

”Malaise” (sykdomsfølelse) – en vag følelse av ubehag eller utmattelse [41] – er et unøyaktig og utilstrekkelig begrep for den patologiske lavterskel utmattelsen og anstrengelsesutløste symptomforverringen. Smerte og utmattelse er avgjørende bioalarmsignaler som får pasientene til å modifisere det de gjør for å beskytte

kroppen og forhindre større skade. Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt er en del av kroppens globale beskyttelsesrespons. Den er assosiert med en dysfunksjon i reguleringen i og mellom nerve-, immun- og det endokrine systemet samt den cellulære energiomsetning og ionetransport [42–46]. Den normale aktivitets-/hvilesyklusen, som dreier seg om å utføre en aktivitet, bli sliten og deretter hvile slik at energien blir gjenopprettet, blir dysfunksjonell.

Tallrike artikler dokumenterer en unormal biologisk respons på anstrengelse. Det dreier seg om tap av den oppkvikkende effekten knyttet til trening [20], senket smerteterskel [47–49], redusert oksygentilførsel til hjernen og redusert blodvolum/-strøm [50–53], redusert maksimal hjertefrekvens [54], svekket oksygentilførsel til muskler [55], forhøyede nivåer av nitrogenoksydmetabolitter [56] og forverring av andre symptomer [57]. Pasientene når sin anaerobe terskel og maksimale belastning ved et mye lavere oksygenforbruk [58]. Rapporterte forlengede virkninger av anstrengelse omfatter forhøyet sensorisk signaldannelse til hjernen [59] som tolkes som smerte og utmattelse [29], forhøyet cytokinaktivitet [60], forsinkelse i symptomaktivering [61] og en restitueringsperiode på minst 48 timer [57]. Noen pasienter som utførte en treningstest to etterfølgende dager, opplevde en reduksjon på opptil 50 % den andre dagen i evnen til å produsere energi [62]. Både submaksimal og selvregulert fysiologisk begrenset belastning resulterte i anstrengelsesutløst sykdomsfølelse [48].

Nevrologiske forstyrrelser

Noen virus og bakterier kan infisere immun- og nerveceller og forårsake kronisk betennelse. Strukturelle og funksjonelle patologiske avvik [3] i hjernen og ryggmargen tyder på dysregulering av kontrollsystemet og kommunikasjonsnettverket for sentralnervesystemet [62], som spiller avgjørende roller ved kognitive forstyrrelser og nevrologiske symptomer [20]. Betennelsesforandringer i de dorsale rotgangliene, som er portvakter for perifer sensorisk informasjon som sendes til hjernen, har vært observert i spinale autopsier (Chaudhuri A. Royal Society of Medicine Meeting 2009). Kartlagte proteomer i cerebrospinalvæsken skiller pasientene fra friske kontrollpersoner og behandlet Lyme-borreliose [63]. Nevroradiologistudier har påvist irreversible punktlesjoner [64], cirka 10 % reduksjon i volumet av grå substans [65, 66], hypoperfusjon [50, 67–71] og nedsatt energiomsetning i hjernestammen [1].

Forhøyede laktatnivåer i sideventriklene passer med redusert kortikal blodgjennomstrømning, mitokondriell dysfunksjon og oksidativt stress [72]. Forskning tyder på at dysregulering av sentralnervesystemet og det autonome nervesystemet endrer bearbeidelsen av smerte og sensoriske impulser [29, 47, 73, 74]. Pasientenes oppfatning av at enkle mentale oppgaver krever store anstrengelser, støttes av hjernefunksjonsstudier som viser større kildeaktivitet og at flere områder i hjernen brukes ved bearbeiding av auditiv og spatial kognitiv informasjon [75–77]. Konsentrasjonsvansker og dårlig arbeidsminne er fremtredende invalidiserende symptomer [20, 75, 78].

Immunologiske forstyrrelser

Hos de fleste pasientene starter det med akutt infeksjon med influensalignende og/eller respiratoriske symptomer. Det er rapportert om et vidt spekter av smittestoffer hos undergrupper av pasienter, inkludert xenotropt murint leukemivirus-relatert virus (XMRV) [79] og andre murine leukemivirus (MLV)-relaterte virus [80], enterovirus [81–83], Epstein Barr virus [84], humant herpesvirus 6 og 7 [85–87], klamydia [88], cytomegalovirus [89], parvovirus B19 [90] og coxiella burnetti [84]. Kronisk enterovirusinfeksjon i magen og endrede nivåer av D-laktatproduserende bakterier i mage-/tarmkanalen har vært undersøkt [82, 91]. En initial infeksjon kan muligens skade deler av CNS og immunsystemet, noe som medfører en alvorlig deregulering av immunforsvaret og unormal infeksjonsrespons [4]. Vitenskapelige artikler beskriver redusert natural killer cell (NK-celle) signallering og funksjon, unormale veksthormonprofiler, nedsatt aktivitet av nøytrofile granulocytter og Th1, med en dreining mot en Th2-profil [4–8, 92, 93]. Kronisk immunaktivering [27], økning av inflammatoriske cytokiner, pro-inflammatoriske alleler [4–8, 94–96], kjemokiner og T-lymfocytter og dysregulering av den antivirale ribonuklease L-pathway (RNase L) [62, 97–100] kan spille en rolle i å forårsake influensalignende symptomer, som blusser opp unormalt kraftig som respons på anstrengelse [5, 92].

Forstyrrelser i energiproduksjon og energitransport

Det entydige kliniske bildet av alvorlig energimangel tyder på dysregulering av mitokondriene og den cellulære energiomsetningen og ionetransporten og dårlig fungerende ionekanaler [9–11, 100, 101]. En biokjemisk positiv feedbacksyklus, kalt NO/ONOO-syklusen, kan spille en rolle i å opprettholde ME's kroniske natur, tilstedeværelsen av oksidativt stress [102–104], forhøyelse av inflammatoriske cytokiner [94–96] og mitokondriell dysfunksjon [105–108], og kan resultere i redusert gjennomblødning og vaskulopati [106, 107].

Funn av "små hjerter" med liten venstre ventrikkel og nedsatt pumpefunksjon hos undergrupper av pasienter [109, 110] støtter tidligere rapporter om dysfunksjon av hjertet og venstre ventrikkel [13, 111, 112], som disponerer for ortostatisk intoleranse [14, 113]. Lavt blodtrykk og store døgnvariasjoner kan skyldes unormal blodtrykksregulering [114]. Redusert og endret kontroll av kortisolproduksjonen under og etter trening kan være involvert. Ortostatisk intoleranse er assosiert både med nedsatt funksjon og hvor alvorlige symptomene er [115]. Målbare vaskulære avvik tyder på at hjernen ikke får god nok blodtilførsel i oppreist stilling [12, 113]. Dette forverres når pasienten blir stående i ro på ett sted, f.eks. i en kassakø i kolonialbutikken. Betydelig reduksjon av variabilitet i hjerterytmen under søvn er forbundet med dårlig søvnkvalitet, og antyder en gjennomgripende tilstand av nattlig overaktivitet i det sympatiske nervesystemet [116].

Bruk av kriteriene

Diagnostiske kriterier brukes i to nødvendige, men forskjellige funksjoner. Den ene funksjonen er å diagnostisere enkeltpersoner i en klinisk hverdag og den andre er å identifisere pasienter med tanke på forskningsstudier.

Klinisk bruk

Generelle vurderinger

1. Finn ut om symptombildet samsvarer med det som forventes fra dysfunksjon av en underliggende årsaksmechanisme.
2. Symptomer interagerer dynamisk innenfor en stabil gruppe fordi det er en felles årsaksmechanisme bak. Pasientenes observasjoner av symptomers sammenheng er av avgjørende betydning for å finne ut hvordan samspill mellom symptommønstre kommer til uttrykk og alvorlighetsgraden av symptompåvirkningen.
3. For å kunne stille diagnosen ME må symptombelastningen være så alvorlig at den resulterer i en reduksjon på 50 % eller mer i forhold til pasientens premorbide aktivitetsnivå. Mild: cirka 50 % aktivitetsreduksjon, moderat: for det meste bundet til å være husbundet, alvorlig: for det meste sengeliggende, og svært alvorlig: sengeliggende og avhengig av hjelp til basale funksjoner.
4. Hierarkiet av symptomenes alvorlighetsgrad bør fastslås med jevne mellomrom for å kunne styre og overvåke behandlingen.
5. Undergrupper av kriterier: Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt er det viktigste kjennetegnet. Det kan være nyttig å dele inn i flere undergrupper i henhold til hvilke av de andre diagnostiske kriteriemønstrene som best representerer gruppen av de alvorligste symptomene hos en pasient: neurologisk, immunologisk, energimetabolisme/transport eller eklektisk (symptomer som er jevnt fordelt mellom undergrupper).
6. Primærsymptomer må skilles fra sekundærsymptomer og forverrende faktorer. Primære symptomkomplekser som er dannet av en sykdomsprosess må skilles fra sekundære effekter av å mestre sykdommen, for eksempel engstelse for økonomien. Fastslå effektene og belastningen av forverrende faktorer og stressforsterkere, slik som oppjagede omgivelser og eksponering for toksiner.
7. Den totale sykdomsbelastningen må bestemmes ved å vurdere symptomenes alvorlighetsgrad, samspill og generelle virkning. Ta alle aspekter av pasientens liv med i betraktning – fysisk, yrkesmessig, utdanningsmessig, sosialt og personlige aktiviteter i dagliglivet. Pasienter som prioriterer sine aktiviteter, kan være i stand til å utføre én viktig aktivitet ved å eliminere eller sterkt redusere andre aktiviteter i dagliglivet.
8. Den internasjonale symptomskalaen bør ikke være en del av den første anamnesen, fordi den kan forstyrre vektingen og betydningen av resultater for en enkelt pasient. Når den brukes med jevne mellomrom, kan den være til hjelp for å finne pasientens plass i gruppen, styre behandlingsprogrammet og overvåke effekten av det.

Pediatiske vurderinger

1. Barn bør om mulig, intervjues sammen med begge foreldrene. Hver enkelt kan huske forskjellige symptomer eller sammenfallende hendelser som kan være til hjelp for å fastslå når sykdommen startet og når den begynte å påvirke dagliglivet.
2. Barn kan ikke forventes å kunne bedømme sin egen funksjonsevne før og etter sykdomsdebut. Funksjonsevnen kan vurderes ved å sammenligne hobbyer, sosiale aktiviteter og skole- og idrettsaktiviteter som barnet deltok i før og etter sykdomsdebut.
3. Barn kan virke irritable når de blir bedt om å gjøre noe når de føler seg utmattet. På den annen side er de ofte i stand til å håndtere utmattelse ved å hvile, noe som feilaktig kan bli tolket som latskap.
4. Skolefobi: Unge ME-pasienter bruker det meste av fritiden til å hvile, mens barn med skolefobi er sosiale og deltar i aktiviteter. Det er imidlertid mulig at skolefobi kan bli et sekundært problem på grunn av mobbing eller lærevansker på grunn av ME.
5. Naturlig forløp: Barn kan være svært alvorlig angrepet. Hvis symptomene imidlertid er av mild til moderat alvorlighetsgrad, er det sammenlignet med voksne, mer sannsynlig at de går tilbake av seg selv. Prognosen kan ikke i noe tilfelle forutsis med sikkerhet.

Til bruk i forskning

En klinisk diagnose må bekreftes før en pasient kan bidra med nyttig generell kunnskap om sykdommen. Data fra pasienter gjør kontrollerte og meningsfulle observasjoner mulig, og kan gi opphav til hypoteser som så kan testes og bekreftes eller tilbakevises.

Generelle vurderinger

1. Pasientene må oppfylle alle kriteriene for epidemiologiske studier. Hvis spesifikke undergrupper eller atypisk ME inkluderes i en forskningsstudie, må det gjøres klart rede for dette.
2. Spesifisitet: Kritiske symptomer er obligatoriske og dermed sikres det rette utvalget av pasienter. Hovedretningslinjene fremhever klarhet og spesifisitet. I noen studier kan det være nyttig å rangere hierarkiet med de vanskeligste symptomene.
3. Pålitelighet: Symptomene må ikke anses som en nominell sjekklister. De internasjonale konsensuskriteriene fokuserer på symptom mønstre som øker den diagnostiske treffsikkerhet. Den internasjonale symptomskalaen sikrer reproducerbarhet i måten spørsmål blir stilt på og øker påliteligheten til data som samles inn uavhengig av geografisk lokalisasjon. Pasientene bør fylle ut det internasjonale symptomskjemaet før de deltar i en forskningsstudie.

Valgfrie vurderinger

Klassifisering av pasienter i undergrupper for å sammenligne pasienter innenfor en gitt ME-diagnose kan i noen studier være nyttig.

1. Start: akutte infeksjoner eller mer gradvis.
2. Hvor alvorlig startfasen er, kan være en god prediktor for alvorlighetsgraden i den kroniske fasen.
3. Symptomenes alvorlighetsgrad deles i: mild, moderat, alvorlig, svært alvorlig.
4. Undergrupper av kriterier: neurologisk, immunologisk, energimetabolisme/transport eller eklektisk.

(Se Klinisk bruk når det gjelder symptomenes alvorlighetsgrad og undergrupper av kriterier.)

Konklusjoner

De internasjonale konsensuskriteriene gir et rammeverk for ME-diagnosen som er konsistent med mønstre av patofysiologiske forstyrrelser slik de kommer frem i publiserte forskningsfunn og basert på klinisk erfaring. Symptommønstre interagerer dynamisk fordi de er kausalt forbundet. Dette har vært formelt undersøkt av forskere som har brukt veletablerte statistiske metoder som multivariatanalyser, slik som felles faktor- eller prinsipalkomponentanalyser for å identifisere symptom mønstre [117, 118]. Andre har utvidet bruken av slike metoder til å styre analysen av genespresjonssprofiler [28] og til å definere undergrupper av pasienter [119]. I samsvar med denne fremgangsmåten utvikler panelet en internasjonal konsensus symptomskala (International Consensus Symptom Scale – ICSS) som vil bygge på de underliggende sammenhenger. Et nødvendig første trinn i å etablere en kvantitativ skåre for ethvert diagnostisk instrument, er imidlertid spesifikasjonen av målbare faktorer som er mest relevante for sykdommen. Etablering av slike kriterier var den primære målsetningen for dette arbeidet, og vi tror at de internasjonale konsensuskriteriene vil være med å klargjøre den unike signaturen til ME.

Det er viktig å merke seg at hovedvekten på nåværende tidspunkt primært må være en klinisk tilnærming. Utvalg av forskningsobjekter må komme senere. På bakgrunn av dette utvikler panelet retningslinjer for leger, som vil omfatte en diagnostisk protokoll basert på de internasjonale konsensuskriteriene og behandlingsanbefalinger som gjenspeiler dagens kunnskap. Personer som oppfyller de internasjonale konsensuskriteriene, har myalgisk encefalomyelitt, og skal fjernes fra for eksempel Reeves' empiriske kriterier og NICE (National Institute for Clinical Excellence i Storbritannia) guidelines for kronisk utmattelsessyndrom.

Disse retningslinjene er utarbeidet som et verktøy spesielt beregnet på primærleger i håp om at de vil medvirke til raskere diagnostikk og behandling av pasienter med ME i førstelinjetjenesten.

Dette kan føre til at det i tillegg utarbeides en kortversjon som bygger på

forhold som forbinder forskjellige symptomer. Dette kan danne grunnlag for en forenklet screeningprotokoll. For første gang tilbys kriterier som er egnet til klinisk, pediatrik og forskningsbruk. Dette vil fremme forståelsen av hva myalgisk encefalomyelitt er og forsterke reproduserbarheten i internasjonal diagnostikk. De obligatoriske og avgjørende kriteriene gjør det mulig å samle inn sammenlignbare data på forskjellige steder og dette kan bidra til å utvikle pålitelige biomarkører og fremme innsikt i sykdomsmekanismene og årsakene til myalgisk encefalomyelitt.

Finansiering

Denne konsensusrapporten er skrevet uten at sponsorer har vært inne i bildet. Alle forfattere har bidratt med sin tid og ekspertise på frivillig basis. Ingen har mottatt betaling eller honorarer.

Erklæring om interessekonflikter

Alle forfattere har blitt spurt om potensielle interessekonflikter, og alle erklærer at de ikke har noen konkurrerende interesser.

Takk

Panelet vil takke pasienter og deres pårørende for deres deltakelse og støtte i forskningen som er beskrevet i denne artikkelen og som danner grunnlag for disse retningslinjene.

Bidrag fra forfatterne

Medforfattere – konsept, rapportutkast og revisjoner: BM Carruthers, MI van de Sande. Første forslag og etterfølgende kritiske gjennomganger: KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B Baumgarten-Austrheim, DS Bell, N Carlo-Stella, J Chia, A Darragh, D Jo, D Lewis, AR Light, S Marshall-Gradisbik, I Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

Endelig godkjenning og konsensus

Det var 100 % konsensus blant forfatterne om den endelige konsensusrapporten. BM Carruthers, MI van de Sande, KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B Baumgarten-Austrheim, DS Bell, N Carlo-Stella, J Chia, A Darragh, D Jo, D Lewis, AR Light, S Marshall-Gradisbik, I Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

Konsensuskoordinator

M. van de Sande.

Tabell 1 Myalgisk encefalomyelitt: internasjonale konsensuskriterier

Voksne, barn og ungdom • klinisk og forskningsmessig

Myalgisk encefalomyelitt er en ervervet nevrologisk sykdom med komplekse, omfattende funksjonsforstyrrelser. Patologisk dysregulering av nerve- og immunsystemet og endokrine mekanismer, med svekket cellulær energiomsetning og ionetransport er fremtredende trekk. Selv om tegn og symptomer er dynamisk interaktive og årsaksmessig forbundet, presenteres de for oversiktens skyld gruppert etter patofysiologisk område. En pasient må tilfredsstillende kriteriene for anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt (A), minst ett symptom fra tre kategorier av nevrologiske forstyrrelser (B), minst ett symptom fra tre kategorier som omfatter forstyrrelse av immunsystemet, mage-/tarmsystemet og urogenitalsystemet (C) og minst ett symptom fra forstyrrelser av energiomsetning/transport (D).

A. Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt (PENE pen'-e): Obligatorisk

Kardinalsymptomet er en patologisk manglende evne til å produsere tilstrekkelig energi ved behov, med fremtredende symptomer hovedsakelig i neuroimmunologiske områder. Følgende er karakteristisk:

1. **Betydelig, rask fysisk og/eller kognitiv anstrengelsesutløst tretthet.** Minimale belastninger, slik som dagliglivets aktiviteter eller enkle kognitive oppgaver, kan være invalidiserende og forårsake tilbakefall.
2. **Anstrengelsesutløst symptomforverring:** F.eks. akutte influensalignende symptomer, smerter og forverring av andre symptomer.
3. **Anstrengelsesutløst energisvikt** kan oppstå umiddelbart etter en aktivitet eller forsinket med timer eller dager.
4. **Restitusjonsperioden er forlenget**, og tar vanligvis 24 timer eller mer. Et tilbakefall kan vare i dager, uker eller lenger.
5. **Lav terskel for fysisk eller mental tretthet** (mangel på utholdenhet) fører til vesentlig reduksjon i forhold til pasientens aktivitetsnivå før sykdomsdebut.

Utfyllende kommentar: For å stille diagnosen ME må symptomgraden føre til en vesentlig reduksjon av pasientens aktivitetsnivå i forhold til aktivitetsnivået før sykdomsdebut. Mild (cirka 50 % reduksjon i forhold til aktivitetsnivå før sykdomsdebut), moderat (for det meste husbundet), alvorlig (for det meste sengeliggende) eller svært alvorlig (fullstendig sengeliggende og trenger hjelp til å dekke grunnleggende behov). Det kan være betydelige svingninger i symptomenes alvorlighetsgrad og symptomhierarki fra dag til dag eller fra time til time. Vurder aktivitet, sammenheng og gjensidig påvirkning. Restitusjonstid: Uansett restitusjonstid etter f.eks. en halv times lesing, vil det ta mye lenger å restituere seg etter å ha handlet i en halv time, og enda lenger hvis det gjentas dagen etter – hvis pasienten er i stand til det. De som hviler før en aktivitet, eller har tilpasset sitt aktivitetsnivå til sin begrensede energi, kan ha en kortere restitusjonstid enn de som ikke avpasser aktivitetsnivået sitt godt nok. Tolkning: En fremragende idrettsutøver kan f.eks. ha en 50 % reduksjon av aktivitetsnivået før sykdomsdebut, men fortsatt være mer aktiv enn en sedat person.

B. Nevrologiske forstyrrelser

Minst ett symptom fra tre av følgende fire symptomkategorier

1. Nevrokognitive forstyrrelser

- a. **Vanskeligheter med informasjonsbearbeiding:** treg tankegang, nedsatt konsentrasjon, f.eks. forvirring, desorientering, kognitiv overbelastning, vansker med å ta avgjørelser, langsom tale, ervervede eller anstrengelsesrelaterte lesevansker
- b. **Tap av korttidsminne:** f.eks. vansker med å huske hva man ønsket å si, hva man har sagt, finne ord, gjenfinne informasjon, dårlig arbeidsminne

2. Smerter

- a. **Hodepine:** f.eks. kroniske, generaliserte hodesmerter som ofte omfatter verking i eller bak øynene eller i bakhodet, og som kan være forbundet med spenninger i nakkemuskulaturen, migrene, spenningshodepine
- b. **Betydelige smerter** kan oppleves i musklene, overgangen mellom muskler og sener, ledd, magen eller brystvegg. Smertene er av ikke-inflammatoriske natur og ofte vandrende, f.eks. generalisert hyperalgesi, utbredte smerter (kan tilfredsstillende kriteriene for fibromyalgi), myofascielle eller utstrålende smerter

3. Søvnforstyrrelser

- a. **Forstyrret søvnmønster:** f.eks. søvnløshet, langvarig søvn inkludert hønablunder, soving mesteparten av dagen og våkenhet mesteparten av natten, hyppige oppvåkninger, oppvåkning tidligere enn før sykdomsdebut og livlige drømmer/mareritt
- b. **Ikke forfriskende søvn:** f.eks. føler seg utmattet etter oppvåkning uavhengig av søvnlengde, søvnighet på dagtid

4. Nevrosensoriske, persepsjons og motoriske forstyrrelser.

- a. **Nevrosensoriske og persepsjonsforstyrrelser:** f.eks. manglende evne til å fokusere synet, overfølsomhet for lys, lyd, vibrasjon, lukt, smak og berøring, svekket dybdesans
- b. **Motoriske:** f.eks. muskelsvakhet, rykninger, dårlig koordinasjon, ustøhet, ataksi

Utfyllende kommentar: Nevrokognitive forstyrrelser, rapporterte eller observerte, blir mer uttalte ved utmattelse. Overbelastningsfenomener kan være tydelige når to oppgaver skal utføres samtidig. Unormal akkommodasjonsrespons i pupillene er vanlig. Søvnforstyrrelser viser seg som regel i akutfasen ved forlenget søvn, noen ganger ekstremt og utvikler seg i det kroniske stadiet ofte til reversert døgnrytme. Motoriske forstyrrelser er muligens ikke tydelige ved milde eller moderate tilfeller, men ved alvorlige tilfeller ser man unormal gange på rett linje (ataksitest) og positiv Rombergs prøve.

C. Immunologiske, gastroenterologiske og urogenitale forstyrrelser

Minst ett symptom fra tre av følgende fem symptomkategorier

1. Influensalignende symptomer kan være recidiverende eller kroniske, og typisk bli aktivert eller forverret av anstrengelse: f.eks. sår hals, bihulebetennelse. Lymfeknuter i nakken eller armhulen kan bli forstørrede og ømme ved palpasjon.
2. Mottakelighet for virusinfeksjoner med forlengede restitusjonsperioder
3. Mage-/tarmsystemet: f.eks. kvalme, magesmerter, oppblåsthet, irritabel tarmsyndrom
4. Urogenittalt: f.eks. økt vannlatningstrang eller hyppig vannlatning, nocturi
5. Overfølsomhet for matvarer, legemidler, lukter eller kjemikalier

Utfyllende kommentar: Sår hals, ømme lymfeknuter og influensalignende symptomer er åpenbart ikke spesifikt for ME, men det er unormalt at de aktiveres som reaksjon på anstrengelse. Halsen kan føles sår, tørr og kløende. Rødhet i svelget og crimson crescents (dyprød/blålig halvmåneformet vevsmembran foran tonsillene på begge sider) kan ses i fossa tonsillaris, noe som er en indikasjon på immunologisk aktivering.

D. Forstyrrelser i energiproduksjon og energitransport:

Minst ett symptom

1. Kardiovaskulært: f.eks. manglende evne til å tåle oppreist stilling, – ortostatisk intoleranse, nevralt mediert hypotensjon, posturalt ortostatisk takykardisyndrom, hjertebank med eller uten hjerterytmeforstyrrelser, ørhet/svimmelhet.
2. Respiratorisk: f.eks. lufthunger, anstrengt respirasjon, slitenhet i muskulaturen i brystveggen
3. Tap av termostatisk stabilitet: f.eks. for lav kroppstemperatur, markerte døgnsvingninger,vetteepisoder, tilbakevendende feberfølelse med eller uten lavgradig feber, kalde ekstremiteter.
4. Intoleranse for ekstreme temperaturer

Utfyllende kommentar: Ortostatisk intoleranse kan være forsinket med flere minutter. Pasienter som har ortostatisk intoleranse, kan få marmorering av ekstremitetene, ekstrem blekhet eller Raynauds fenomen. I den kroniske fasen kan halvmånen på fingerne bli mindre.

Pediatrike vurderinger

Symptomene kan utvikles langsommere hos barn enn hos tenåringer og voksne. I tillegg til anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt er de mest fremtredende symptomene oftest nevrologiske: hodepine, kognitive forstyrrelser og søvnforstyrrelser.

1. Hodepine: Sterke eller kroniske hodesmerter er ofte invalidiserende. Migrene kan være ledsaget av et raskt temperaturfall, skjelving, oppkast, diaré og uttalt svakhet.

2. Nevrokognitive forstyrrelser: Problemer med å fokusere blikket og lese er vanlig. Barn kan ha lese- skrivevansker, som imidlertid bare blir fremtredende ved utmattelse. Langsom informasjonsbearbeiding gjør det vanskelig å følge muntlige instruksjoner eller å ta notater. Alle kognitive forstyrrelser forverres ved fysiske eller mentale anstrengelser. Unge mennesker vil ikke være i stand til å følge normal skolegang.

3. Smerter kan endre og flytte seg raskt. Hypermobile ledd er vanlig.

Utfyllende kommentar: Svingninger og alvorlighetsgrad av mange fremtredende symptomer har en tendens til å endres raskere og mer dramatisk enn hos voksne.

Klassifikasjon

———Myalgisk encefalomyelitt

———Atypisk myalgisk encefalomyelitt tilfredsstillende kriterier for anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt, men har ett eller to færre symptomer enn det som kreves av de gjenværende kriteriesymptomene. Smerter eller søvnforstyrrelser kan være fraværende i sjeldne tilfeller.

Eksklusjonskriterier: Som ved all diagnostikk blir andre sykdommer utelukket ved hjelp av sykehistorie, klinisk undersøkelse og laboratorieprøver/testing av biomarkører etter indikasjon. Det er mulig å ha mer enn én sykdom, men det er viktig at hver enkelt av disse blir identifisert og behandlet. Primære psykiatriske lidelser, somatoform lidelse og stoffmisbruk er eksklusjonskriterier. Pediatrisk: "primær" skolefobi.

Komorbide tilstander: Fibromyalgi, myofascialt smertesyndrom, temporomandibulært syndrom, irritabel tarmsyndrom, interstitiell cystitt, Raynauds fenomen, mitralklaffeprolaps, migrene, allergier, kjemisk hypersensitivitetssyndrom, Hashimotos tyreoiditt, sicca-syndrom, reaktiv depresjon.

Migrene og irritabel tarmsyndrom kan forekomme forut for ME, men kan senere bli assosiert med tilstanden. Fibromyalgi overlapper.

Referanser

- 1 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *AmJMed*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. *IntJNeurosci*2001;107:1–6.
- 3 Chen R, Liang FX, Moriya J et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *JIntMedRes*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. *BrainBehavImmun*2010; 24: 1209–17.
- 5 Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *AutoimmunRev*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. *PLoSONE*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 EndocrinolLett*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. *IntJClinExp 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 JMed*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 JMed 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. *EurJClinInvest*2010; 40: 608–15.
- 15 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *JR 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. *BMCMed*2005; 3:19.
- 17 Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann InternMed*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](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.mefmaction.com/images/ stories / Medical/ ME-CFSConsensus-Documents.pdf](http://www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFSConsensus-Documents.pdf).
- 21 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgerson 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](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. *IntJClinExp Med*2009; 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 ChildAdolescence Mental Health*. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2002;
- 24 Kaushik N, Fear D, Richards SC et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 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 Microbiol* 2008; 61: 730–9.
- 26 Kerr JR, Burke B, Petty R et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *JInfectDis*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. *BehavBrain 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. *JPain*2009;10:1099–112.
- 30 Light AR, Bateman L, Jo D et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome, and Fibromyalgia Syndrome. *JIntern 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. *JClinPathol* 2007; 60:195–8.
- 32 Narita M, Nishigami N, Narita N et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *BiochemBiophysResCommun*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. *NeuromolecularMed*2011; 13: 66–76.
- 34 Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *GenesBrainBehav*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. *IntJImmunopatholPharmacol* 2009; 22: 745–54.
- 36 Goertzel BN, Pennachin C, de SouzaCoelho 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. *EurJImmunogenet* 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, ReinertsenKV, LogeJHetal. Thegenetics 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, Helgerson 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. *EvalHealthProf*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 PsychiatryPsychiatrEpidemiol* 2002; 37:183–9.
- 44 Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic encephalomyelitis – a persistent enteroviral infection? *Postgrad MedJ*1990; 66: 526–30.
- 45 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *MedJAust*1990; 153:522–8.
- 46 Nijs J, Meeus M, McGregor NR et al. Chronic Fatigue Syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci SportsExerc*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. *JRehabilMed*2010; 42: 884–90.
- 48 Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; an experimental study. *JIntern Med* 2010; ????: 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 PhysiolFunctImaging*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 JMed Sci* 2001; 321:
- 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. *MedSciSportsExerc*2003; 35:908–13.
- 55 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir 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 Van Ness JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *JWomensHealth(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. *JIntern Med* 2010; ????: 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 AcadSci* 1998; 840: 684–97.
- 60 Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010; 47: 615–24.
- 61 YoshiuchiK, CookDB, OhashiKetal. Areal-timeassessmentof 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. *AmJMed* 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. *BMCNeurol* 2004; 4:14.
- 67 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QIM* 1995; 88: 767–73.
- 68 Menal, Villanueva-MeyerJ. 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/j_cfs/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. *NuclMedCommun*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. *JNeuroSci*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. *NMRBiomed*2009; 22:251–8.
- 73 Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijten S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Psychophysiol* 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. *PsychiatryRes*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. *JClinPathol* 2007; 36:108–22.
- 78 Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *JInt Neuropsychol Soc*1998;4:456–66.
- 79 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupa 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 myalgia encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and viral persistence. *J Clin Microbiol* 2010; 63: 163–8.
- 82 Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Microbiol* 2008; 61: 43–8.
- 83 Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 2005; 58:1126–32.
- 84 Zang L, Gough J, Christmas D et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *Psychophysiol* 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. *JClin 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. *JClinVirol* 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. *JClinPathol* 2008; 61:623–6.
- 90 Kerr JR, Cuniffe 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 alleles. *In Vivo*2009; 23: 621–8.
- 92 Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK et al. Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *JIntern Med* 2010; ???:
- 93 Klimas NG, Koneru AO. Chronic Fatigue Syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr RheumatolRep*2007; 9: 483–7.
- 94 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Postexertional malaise 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. *ClinInfectDis*2010; 50: 278–9.
- 96 Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A et al. The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare. *ClinExp 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. *AmJMed*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 RNase L in chronic fatigue syndrome. *JInterferon Cytokine Res* 1997; 17: 377–85.
- 99 Nijs J, Freymont 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 Nr, 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, Lopaschuk 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, Bregeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *JIntMedRes*2008; 257: 299–310.
- 103 Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) 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. *AnnNYAcadSci*2001; 933: 323–9.
- 106 Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *IntJNeurosci*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. *MedHypotheses*2000; 54: 59–63.
- 109 Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue

- syndrome and "small heart". JCardiol 2009; 54: 29–35.
- 110 Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. JClinPathol 2008; 31:328-33.
- 111 Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B et al. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. PsychosomMed 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. AmJMed 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. QIM 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; 204:7 1–8.
- 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 JEpidemiol 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.

Korrespondanse: Dr Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L 3A3, Canada.

(faks: +1 604 263 9059; [e-mail: bcarruth@telus.net](mailto:bcarruth@telus.net)); og

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.

(faks: +1 780 407 6384; [e-mail: gordon.broderick@ualberta.ca](mailto:gordon.broderick@ualberta.ca)).

Helsedirektoratet har i november 2011 søkt, og fått opphavsrett, for den norske oversettelsen av artikkelen og kriteriene.