

Myalgische encefalomyelitis: Internationale Consensus Criteria

The Journal of Internal Medicine, July 2011 (manuscript geaccepteerd 15 juli 2011 en online gepubliceerd op 20 juli 2011)

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 University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, 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, FRCPC, 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 or 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, Chile

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, Latvia,

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.

Dit is een Geaccepteerd Artikel dat een peer-review heeft ondergaan en goedgekeurd is voor publicatie in de *Journal of Internal Medicine*, maar moet nog copy-editing en proefcorrectie ondergaan. Dit artikel dient geciteerd te worden als "Geaccepteerd Artikel"; doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

Running Title: ME: Intl. Consensus Criteria

Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria

J Intern Med. 2011. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

Carruthers BM, van de Sande MI, de Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, 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-Gradisnik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa J, Murovska M, Pall ML, Stevens S.

Abstract

Het label “chronisch vermoeidheidssyndroom” (CVS) heeft vele jaren stand gehouden als gevolg van een gebrek aan kennis over de etiologische factoren en van het ziekteproces. In het licht van **recenter onderzoek en klinische ervaring die duidelijk wijst op wijdverspreide inflammatie en multisysteem neuropathologie, is het beter en correcter om de term “myalgische encefalomyelitis” (ME) te gebruiken omdat het wijst op een onderliggende pathofysiologie.** Het is ook consistent met de neurologische classificatie van ME in de Internationale Classificatie van Ziekten (ICD G93.3) van de Wereld Gezondheid Organisatie (WHO). Bijgevolg werd een Internationaal Consensus Panel gevormd, bestaande uit artsen, onderzoekers, lesgevers en een onafhankelijke patiënten belangenbehartiger, met het doel om criteria te ontwikkelen gebaseerd op de huidige kennis. Dertien landen en een brede waaier aan specialismen waren vertegenwoordigd. Alles tezamen hebben de leden ongeveer 400 jaar van zowel klinische als onderwijservaring, zijn ze auteur van honderden ‘peer reviewed’ publicaties, hebben ze ongeveer 50.000 ME patiënten gediagnosticeerd en behandeld en een aantal leden waren co-auteur van vorige criteria. De expertise en ervaring van de panelleden evenals PubMed en andere medische bronnen werden gebruikt in een reeks van suggesties/ontwerpen/beoordelingen/herzieningen. De auteurs die vrij zijn van enige sponsororganisatie, bereikten 100% consensus door middel van een soort Delphi proces.

De omvang van deze paper is beperkt tot de criteria van ME en hun toepassing. Dienovereenkomstig weerspiegelen de criteria de complexe symptomatologie. Operationele notities geven meer duidelijkheid en specificiteit door een handleiding te voorzien betreffende de expressie en interpretatie van symptomen. Richtlijnen voor klinische en onderzoeksdoelinden bevorderen de herkenning van ME door huisartsen en andere zorgverleners, verbeteren de consistentie van diagnoses bij volwassen en pediatrische patiënten internationaal, en vergemakkelijken een betere identificatie van patiënten voor onderzoeksstudies.

Introductie

Myalgische encefalomyelitis (ME), in de literatuur ook chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) genoemd, is een complexe ziekte met een diepgaande ontregeling van het centraal zenuwstelsel (CZS) [1-3] en het immuunsysteem [4-8], disfunctie van het cellulair energiemetabolisme en ionentransport [9-11] en cardiovasculaire afwijkingen [12-14]. De onderliggende pathofysiologie zorgt voor meetbare afwijkingen in de fysieke en cognitieve functies en biedt een basis voor het begrijpen van de symptomatologie. Daarom zal de ontwikkeling van de Internationale Consensus Criteria die de huidige kennis bevat, bijdragen aan het begrijpen van ME door gezondheidswerkers, en profiteren zowel de arts als de patiënt in de praktijk hiervan evenals de klinisch onderzoekers.

Het probleem met de ruime inclusie criteria [15, 16] is dat ze geen homogene groepen patiënten selecteren. De Centers for Disease Control **prevalentieschattingen vertienvoudigden** van 0.24% toen ze gebruik maakten van de Fukuda criteria [17] naar 2.54% door gebruik te maken van de Reeves empirische criteria [16]. Jason et al. [18] suggereren dat er fouten zitten in de Reeves' methodologie omdat het mogelijk is te voldoen aan de empirische criteria voor ME zonder enige fysieke klachten te hebben en het onderscheidt ME/CVS-patiënten niet van deze met een ernstige depressieve stoornis. Patiëntengroepen die mensen insluiten die de ziekte niet hebben leiden tot vertekende onderzoeksresultaten, ongeschikte behandelingen, en verkwiste schaarse onderzoeksfondsen [19].

Sommige symptomen van de Fukuda criteria overlappen met depressie terwijl de Canadese Consensus Criteria [20] ME-patiënten onderscheiden van hen die depressief zijn en ze identificeren patiënten die fysiek meer geïnvalideerd zijn en grotere lichamelijke en cognitieve functionele beperkingen hebben [21].

Internationale Consensus Criteria

De Canadese Consensus Criteria werden gebruikt als uitgangspunt, maar er werden belangrijke wijzigingen aangebracht. **De zes maanden wachttijd voor diagnose is niet langer vereist.** Geen enkele andere ziektecriteria vereisen dat diagnoses ingehouden worden totdat de patiënt al zes maanden aan deze aandoening lijdt. Niettegenstaande periodes van klinisch onderzoek zullen variëren en verlengd kunnen worden, dient de diagnose gemaakt te worden wanneer de arts ervan overtuigd is dat de patiënt ME heeft, in plaats van dat de diagnose beperkt wordt door een bepaalde tijdsfactor. Vroege diagnoses kunnen nieuwe inzichten brengen in de vroege stadia van de pathogenese; snelle behandeling kan de ernst en de impact verminderen.

Het woord "vermoeidheid" gebruiken als een naam van een ziekte geeft het een exclusieve nadruk en **is het meest verwarrende en misbruikte criterium.** Geen enkele andere vermoeiende ziekte bevat de term "chronische vermoeidheid" in zijn naam – vb. kanker/chronische vermoeidheid, multiple sclerose/chronische vermoeidheid – behalve ME/CVS. Vermoeidheid in andere aandoeningen is meestal evenredig met de inspanning of duur met een snel herstel, en zal terugkeren in dezelfde mate bij dezelfde inspanning of duur diezelfde of de volgende dag. De pathologische lage drempel van vermoeidheid bij ME beschreven in de volgende criteria verschijnt vaak bij een minimale lichamelijke of mentale inspanning, en met een verminderd vermogen om dezelfde activiteit te ondermen dezelfde dag of meerdere dagen lang.

De Internationale Consensus Criteria (Tabel 1) identificeren de unieke en onderscheidende karakteristieke patronen van symptoomclusters van ME. Het brede spectrum aan symptomen waarschuwt artsen voor verschillende gebieden van de pathologie en kunnen kritieke symptomen beter identificeren [18-20]. Operationele nota's na elk criterium bieden een richtlijn bij symptoomexpressie en contextuele interpretatie. Dit zal de huisartsen helpen in het identificeren en behandelen van ME-patiënten in de eerstelijnszorg.

Tabel 1 – MYALGISCHE ENCEFALOMYELITIS: INTERNATIONALE CONSENSUS CRITERIA

Volwassen en pediatrisch • Klinisch en voor onderzoek

Myalgische encefalomyelitis is een verworven neurologische ziekte met complexe globale disfuncties. Pathologische ontregeling van de zenuw-, immunologische en endocriene systemen, met een verstoord cellulair energiemetabolisme en ionentransport zijn belangrijke kenmerken. Hoewel tekens en symptomen dynamisch interactief zijn en causaal met elkaar in verband staan, worden de criteria gegroepeerd per verschillend pathofysiologisch domein om een algemeen beeld te bieden.

Een patiënt moet voldoen aan de criteria voor post-exertionele neuro-immunologische uitputting (A), ten minste één symptoom uit drie categorieën van de neurologische klachten (B), ten minste één symptoom uit de drie symptoomcategorieën immunologisch/gastro-intestinaal/urogenitaal (C), en ten minste een symptoom uit de symptoomcategorie energiemetabolisme/transport (D).

A. Post-Exertionele neuro-immunologische uitputting

Verplicht criterium

Dit hoofdkenmerk is een pathologisch onvermogen om voldoende energie te produceren op vraag, met als gevolg een toename van belangrijke symptomen na inspanning, voornamelijk op neuro-immunologisch gebied. Kenmerken zijn:

- 1 Kenmerkende, snelle fysieke en/of cognitieve vermoeidheid als gevolg van een inspanning, die minimaal kan zijn zoals activiteiten in het dagelijkse leven of eenvoudige mentale taken, kan invaliderend zijn en een terugval veroorzaken.
- 2 Post-exertionele klachten die opflakkeren zijn *bv.: acute griepachtige verschijnselen, pijn en verslechtering van andere symptomen.*
- 3 De post-exertionele uitputting kan onmiddellijk na de inspanning intreden, maar ook pas uren of dagen later.
- 4 De 'herstelperiode' duurt lang, gewoonlijk 24 uur of meer. Een terugval kan dagen, weken of langer aanhouden.
- 5 De lage drempel voor fysieke en mentale vermoeidheid (gebrek aan uithouding) resulteert in een substantiële afname van het activiteitsniveau van vóór de ziekte.

Operationele opmerkingen: Voor een diagnose ME, moet de ernst van de symptomen resulteren in een significante afname van het premorbide activiteitsniveau van de patiënt. Mild (ongeveer 50% afname in pre-ziekte activiteitsniveau), matig (meestal huisgebonden), ernstige (overwegend bedlegerig), of zeer ernstig (volledig bedlegerig en afhankelijk van hulp voor de basisfuncties). Er kunnen duidelijke schommelingen zijn in de ernst van de symptomen en hiërarchie van dag tot dag en van uur tot uur. Hou rekening met de activiteit, context en interactieve effecten. Hersteltijd: vb. Ongeacht de hersteltijd van de patiënt om een halfuur te lezen, zal het veel langer duren om te herstellen van een half uur boodschappen te doen of zelfs langer als dat de volgende dag opnieuw gedaan wordt – als mogelijk. Degene die rusten voor een activiteit of hun activiteitsniveau hebben aangepast aan hun beperkte energie, kunnen kortere herstelperiodes hebben dan zij die hun activiteiten niet adequaat hebben aangepast. Impact: vb. Een uitstekende atleet zou een vermindering van 50% in zijn/haar pre-ziekte activiteitsniveau kunnen hebben en is nog steeds actiever dan een sedentair persoon.

B. Neurologische klachten

Minstens één symptoom uit drie van de volgende vier symptoomcategorieën :

1 Neurocognitieve problemen

- a. Problemen met het verwerken van informatie: trager nadenken, verminderde concentratie *vb. verwarring, desoriëntatie, cognitieve overbelasting, moeite met het nemen van beslissingen, vertraagde spraak, verworven of inspanningsdyslexie*
- b. Korte termijn-geheugenverlies: *bv. moeilijk kunnen onthouden wat men wil zeggen, wat men aan het zeggen was, zoeken naar woorden, informatie herinneren, slecht werkgeheugen*

2 Pijn

- a. Hoofdpijn: *vb. chronische, gegeneraliseerde hoofdpijn, vaak gepaard gaand met pijn aan de ogen, achter de ogen en het achterhoofd, dat geassocieerd kan worden met cervicale spierspanning; migraine, spanningshoofdpijn*
- b. Belangrijke pijn kan ervaren worden in de spieren, spier-pees verbindingen, gewrichten, buik of borst. Het is van nature niet inflammatoir en verspringt vaak. *vb. Gegeneraliseerde hyperalgesie, wijdverspreide pijn (kan voldoen aan de criteria van fibromyalgie), myofasciale of uitstralende pijn*

3 Slaapstoornissen

- a. Verstoorde slaappatronen: *vb. slapeloosheid, langdurige slaap inclusief dutjes, omkering dag-nacht-ritme (overdag slapen en het grootste deel van de nacht wakker zijn), vaak wakker worden, veel vroeger wakker worden dan vóór de ziekte, levendige dromen / nachtmerries*

- b. Niet-verkwikkende slaap: *vb. zich uitgeput voelen wanneer men wakker wordt ongeacht hoe lang men slaapt, overdag slaperig zijn*
- 4 Problemen m.b.t. zintuiglijke waarneming ('neurosensorische en perceptuele stoornissen') en motorische stoornissen
- a. Afwijkingen m.b.t. zintuiglijke waarnemingen, *bv. onvermogen om te focussen, overgevoeligheid voor licht, geluid, trillingen, geur, smaak en gevoel; verminderd dieptezicht*
 - b. Motorische klachten: *bv. spierzwakte, spiertrekkingen, slechte coördinatie, "een wiebelig gevoel", ataxie*

Opmerkingen: neurocognitieve beperkingen, gerapporteerd of waargenomen, worden meer uitgesproken bij vermoeidheid. Overbelastingsverschijnselen kunnen duidelijk worden wanneer twee taken tegelijkertijd uitgevoerd worden. Abnormale reactie op licht – fluctuatie of verminderde accommodatiereflex van de pupillen met het behoud van de werking in antwoord op een prikkel. Slaapstoornissen vertalen zich meestal in langdurige slaap, soms extreem, in de acute fase en evolueren vaak naar een omgekeerd slaapritme in de chronische fase. Motorische stoornissen zijn mogelijk niet duidelijk in milde of matige gevallen maar abnormale tandemgang en een positieve Romberg test kan waargenomen worden in ernstige gevallen.

C. Immunologische, gastro-intestinale en urogenitale abnormaliteiten

Minstens één symptoom uit drie van de volgende vijf symptoomcategorieën :

- 1 Griepachtige verschijnselen kunnen herhaaldelijk terugkeren of chronisch zijn en chronisch of, fluctuerend, en activeren of verslechteren meestal bij inspanning, *bv. zere keel, sinusitis, cervicale en/of axillaire lymfeklieren kunnen vergroten of gevoelig zijn bij palpatie*
- 2 Vatbaarheid voor virale infecties met lange herstelperioden
- 3 Maag-darm-klachten, *bv. misselijkheid, buikpijn, opgeblazen gevoel, prikkelbaar darmsyndroom*
- 4 Urogenitale klachten, *bv. ('s nachts) zeer vaak moeten plassen*
- 5 Overgevoeligheid voor voedsel, medicijnen, geuren of chemicaliën

Opmerkingen: Pijnlijke keel, gevoelige lymfeklieren, en griepachtige symptomen zijn uiteraard niet specifiek voor ME, maar hun activatie als reactie op inspanning is wel abnormaal. De keel kan pijnlijk, droog en kriebelend aanvoelen. Keelontsteking en donkerrode halve maantjes kunnen worden waargenomen in de nis tussen de arcus glossopalatinus en de arcus pharyngopalatinus, wat een indicatie is van immuunactivatie.

D. Stoornissen m.b.t. energieproductie/-transport

Minstens één van de volgende symptomen:

- 1 Cardiovasculaire klachten: *bv. onvermogen om een rechtopstaande positie te handhaven - orthostatische intolerantie, neuraal gemedieerde hypotensie, posturaal orthostatisch tachycardie syndroom, hartkloppingen met of zonder hartritmestoornissen, licht gevoel in het hoofd / duizeligheid*
- 2 Ademhalingsproblemen (respiratoir): *bv. kortademigheid, moeizame ademhaling, vermoeidheid van de borstwandspieren*
- 3 Verlies van thermostatische stabiliteit (Problemen het regelen van de lichaamstemperatuur): *bv. subnormale lichaamstemperatuur, opvallende dagelijkse fluctuaties; periodiek zweten, terugkerende gevoelens van koortsachtigheid met of zonder lage koorts, koude extremiteiten*
- 4 Slecht extreme temperaturen kunnen verdragen

Opmerkingen: Orthostatische intolerantie kan verschillende minuten vertraagd optreden. Patiënten die orthostatische intolerantie hebben, kunnen vlekken op de ledematen vertonen, extreme bleekheid of het Fenomeen van Raynaud. In de chronische fase kunnen de nagelriemen van de vingernagels terugwijken.

Pediatrie beschouwingen

Symptomen kunnen trager evolueren bij kinderen dan bij tieners of volwassenen. Naast de post-exertionele neuro-immunologische uitputting, zijn de meest prominente symptomen vaak neurologisch: hoofdpijn, cognitieve stoornissen, en slaapstoornissen.

- 1 Hoofdpijn: Ernstige of chronische hoofdpijn is vaak invaliderend. Migraine kan gepaard gaan met een snelle daling van de temperatuur, beven, overgeven, diarree en ernstige zwakte.
- 2 Neurocognitieve stoornissen: Moeite om de ogen te focussen en te lezen komt vaak voor. Kinderen kunnen dyslectisch worden, wat slechts duidelijk wordt bij vermoeidheid. Het traag verwerken van informatie maakt het moeilijk om auditieve instructies op te volgen of nota's te nemen. Alle cognitieve stoornissen nemen toe bij fysieke of mentale inspanning. Jonge mensen zullen niet in staat zijn om een volledig schoolprogramma vol te houden.
- 3 Pijn kan grillig lijken en snel veranderen van plaats. Hypermobiliteit van de gewrichten komt vaak voor.

Opmerkingen: Fluctuatie en hiërarchie in de ernst van verschillende belangrijke symptomen hebben de neiging om sneller en erger te variëren dan bij volwassenen.

Classificatie

_____ Myalgische Encefalomyelitis

____ Atypische Myalgische Encefalomyelitis: voldoet aan de criteria voor post-exertionele neuro-immunologische uitputting maar heeft twee of minder dan de vereiste andere criteria symptomen. Pijn of slaapstoornissen kunnen afwezig zijn in zeldzame gevallen.

Exclusies

Zoals bij alle diagnoses, moet uitsluiting van alternatieve verklarende diagnoses bewerkstelligd worden door middel van de geschiedenis van de patiënt, lichamelijk onderzoek, en laboratorium / biomarker testen indien aangewezen. Het is mogelijk meer dan één ziekte te hebben, maar het is belangrijk dat elke ziekte geïdentificeerd en behandeld wordt. Primaire psychiatrische diagnoses, somatoforme stoornissen en drugsmisbruik zijn uitgesloten.

Pediatriesch: 'primaire' schoolfobie.

Comorbiditeiten

Fibromyalgie, Myofasciaal Pijn Syndroom, Temporomandibulair syndroom, prikkelbare darm syndroom, interstitiële cystitis, het fenomeen van Raynaud, mitralisklepprolaps, migraine, allergieën, Meervoudige Chemische Sensitiviteit, Hashimoto's thyroïditis, Sicca-syndroom, reactieve depressie. *Migraine en prikkelbare darm syndroom kunnen ME voorafgaan, maar raken er dan mee verbonden. Fibromyalgie overlapt.*

Criteria worden ondersteund door onderzoek

Symptoomcriteria worden ondersteund door een studie van meer dan 2500 patiënten die bepaalden welke symptomen de grootste doeltreffendheid hadden om ME-patiënten te identificeren [22]. Onderzoekers van genexpressie [23-27] en structuur ondersteunen verder de criteria op een moleculair niveau waaronder afwijkingen van verhoogde oxidatieve stress [4, 28], veranderde immuun en adrenerge signalering [29, 30], en veranderde oestrogeen receptor expressie [31]. Daarnaast wijst het bewijs ter ondersteuning van een genetische aanleg voor ME op veranderingen in serotonine transporter genen [32, 33], het glucocorticoid receptor gen [34], evenals de betrokkenheid van HLA klasse II [35]. De potentiële combinatorische effecten van deze modificaties hebben beperkte aandacht gekregen [36, 37]. Sommige vroege ruim gebaseerde studies tonen een gebrek aan objectieve bevindingen zoals geen enkel verband met HLA genotype [38]. Een studie van patiënten uit een tweelingen register suggereren dat omgevingsfactoren zwaarder kunnen wegen dan een genetische voorbeschiktheid in ruime patiëntengroepen [39].

Onderliggende problemen van inconsistente bevindingen in onderzoeksstudies werden geïdentificeerd [40, 41] en omvatten een nood aan studies die gebaseerd zijn op grotere steekproeven met een duidelijker omschreven fenotype; in het bijzonder een die de waarschijnlijkheid van het bestaan van belangrijke subgroepen erkent binnen de patiëntenpopulatie. In een studie van de Reeves empirische criteria [16], meldde Jason et al. [18] dat achtendertig procent (38%) van de patiënten gediagnosticeerd met Ernstige(Majeure) Depressieve Stoornis fout geclassificeerd werden als zijnde ze CVS hebben en slechts tien procent (10%) van de patiënten die geïdentificeerd werden als zijnde CVS hadden eigenlijk ME. Zodoende is het primaire doel van dit

consensus rapport om een meer selectieve reeks van klinische criteria vast te stellen die de patiënten zou identificeren die een neuro-immunologische uitputting hebben met een pathologische lage drempel van vermoeidheid en symptoomopflakking als reactie op inspanning. Hierdoor kunnen patiënten gediagnosticeerd worden en aangemeld worden voor onderzoeksstudies internationaal onder een case definitie die aanvaardbaar is voor artsen en onderzoekers over de hele wereld.

A. Post-exertionele neuro-immunologische uitputting (PENE pen'-e)

“Malaise – een vaag gevoel van ongemak of vermoeidheid” [42] is een onnauwkeurig en ontoereikend woord voor de pathologische laagdrempelige vermoeidheid en toename van de symptomen na een inspanning. Pijn en vermoeidheid zijn cruciale bio-alarmsignalen die patiënten aangeven om aan te passen wat ze aan het doen zijn om het lichaam te beschermen en verdere schade te voorkomen. Post-exertionele neuro-immunologische uitputting is onderdeel van de algehele beschermingsrespons van het lichaam en wordt geassocieerd met disfunctie in de reguleringsbalans binnen en tussen de zenuw-, immuun- en endocriene systemen, en het cellulaire metabolisme en ionentransport [43-47]. De normale activiteit/rust cyclus, die het uitvoeren van een activiteit omvat, het vermoeid worden en het nemen van rust waarbij de energie heropgeladen wordt, wordt disfunctioneel.

Tal van papers documenteren abnormale biologische reacties op inspanning, zoals het verlies van de verkwikkende effecten van inspanning [20], verlaagde pijndrempel [48-50], verminderde zuurstoftoevoer naar de hersenen en bloedvolume/doorstroming [51-54], verminderde maximale hartslag [55], verminderde zuurstoftoevoer naar de spieren [56], verhoogde gehalten van stikstofdioxide metabolieten [57], en verslechtering van andere symptomen [58]. Patiënten bereiken de anaerobische drempel en maximale inspanning op een veel lager niveau van zuurstofverbruik [59]. De gerapporteerde langdurige effecten van inspanning omvatten verhoogde zintuiglijke signalen naar de hersenen [60] die geïnterpreteerd worden als pijn en vermoeidheid [61], verhoogde cytokine activiteit [62], vertraging in symptoomactivatie [63] en een herstelperiode van minstens 48 uur [58]. Wanneer een inspanningstest uitgevoerd wordt op twee opeenvolgende dagen, ervaren sommigen patiënten daling tot 50% van hun vermogen om energie te produceren op de tweede evaluatie [64]. Zowel submaximale als op eigen tempo fysiologisch beperkte inspanning resulteerde in post-exertionele malaise [49].

B. Neurologische klachten

Sommige virussen en bacteriën kunnen immuun- en zenuwcellen infecteren en chronische inflammatie veroorzaken. Structurele en functionele pathologische afwijkingen [3] in de hersenen en het ruggenmerg suggereren een ontregeling van het controlesysteem en communicatienetwerk van het centrale zenuwstelsel [64], die een cruciale rol spelen in de cognitieve stoornissen en neurologische symptomen [20]. Neuro-inflammatie van de dorsale wortelganglia, van perifere sensorische informatie die naar de hersenen gaat, werd waargenomen bij spinale autopsies. (Chaudhuri A. Royal Society of Medicine Meeting 2009) Geïdentificeerde proteomen in het cerebrospinaal vocht onderscheiden patiënten van

gezonde controles en van patiënten met de ziekte van Lyme die niet hersteld zijn na behandeling [65].

Neuroimaging studies melden onomkeerbare puntige laesies [66], een vermindering van ongeveer 10% in het volume van de grijze hersenmassa [67, 68], hypoperfusie (verminderde doorbloeding) [69-74] en hersenstam hypometabolisme [1]. Verhoogde gehalten van lateraal ventriculair lactaat zijn consistent met een verminderde corticale doorbloeding, mitochondriale disfunctie en oxidatieve stress [75]. Uit onderzoek blijkt dat een ontregeling van het centraal zenuwstelsel en het autonoom zenuwstelsel de pijnverwerking en zintuiglijke input verandert [48, 61, 76, 77]. De perceptie van patiënten dat eenvoudige mentale taken aanzienlijke inspanning vergen, wordt ondersteund door hersenscan studies die een grotere bronactiviteit laten zien en meer regio's in de hersenen worden benut bij de verwerking van auditieve en ruimtelijke cognitieve informatie [78-80]. Slecht aandacht kunnen houden en een slecht werkgeheugen zijn prominente invaliderende symptomen [20, 78, 81].

C. Immunologische afwijkingen

De meeste patiënten hebben een acuut infectieus begin met griepachtige en/of respiratoire symptomen. Een brede waaier aan ziekteverwekkers werden gemeld bij subgroepen van patiënten waaronder Xenotroop muizenleukemie virus-gerelateerd virus (XMRV) [82] en andere murine leukemie virus (MLV)-gerelateerde virussen, enterovirus [84-86], Esptein Barr virus [87], humaan herpes virus 6 en 7 [88-90], Chlamydia [91], cytomegalovirus [92], parvovirus B19 [93] en Coxiella burnetti [87]. Chronische enterovirus infectie van de maag en veranderde gehalten van D melkzuurproducerende bacteriën in het maag-darmkanaal werden onderzocht [85, 94]. Mogelijk beschadigt de initiële infectie een deel van het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem wat een diepgaande ontregeling en abnormale reacties op infecties veroorzaakt [4]. Publicaties beschrijven verminderde signaaltransductie en werking van de NKcellen, abnormale groeifactor profielen, afgenomen neutrofiele oxidasecomplex en Th1, met een shift naar een Th2 profiel [4-8, 95, 96]. Chronische imuunactivatie [27], verhoging in inflammatoire cytokines, pro-inflammatoire allelen [4-7, 97-99], chemokines en T-lymfocyten, en ontregeling van de antivirale ribonuclease L (RNase L) pathway [64, 100-103] kunnen een rol spelen bij het ontstaan van de griepachtige symptomen, die buitensporig opflakkeren als reactie op inspanning [5, 95].

D. Stoornissen m.b.t. energieproductie / -transport

Het consistente klinische beeld van totaal energiegebrek suggereert een ontregeling van de mitochondriale en cellulaire energiemetabolismen en ionentransport, en channelopathie [9-11, 103, 104]. Een biochemische positieve feedback cyclus, de zogenaamde 'NO/ONOO-cyclus' kan een rol spelen in het in stand houden van de chronische aard van ME, de aanwezigheid van oxidatieve stress [105-107], inflammatoire cytokine verhoging [97-99] en mitochondriale disfunctie [108-111], en resulteert in een verminderde doorbloeding en vasculopathie [109, 110].

Bevindingen van een "klein hart" met een kleine linker ventrikel kamer en slechte cardiale prestaties in patiënten subgroepen [112, 113] ondersteunen eerdere rapporten van cardiale

en linker ventrikel disfunctie [114-116], wat aanleiding geeft tot orthostatische intolerantie [14, 117]. Lage bloeddruk en overdreven dagelijkse variatie kan te wijten zijn aan abnormale bloeddrukregeling [118]. Veranderde controle en verminderde cortisolproductie tijdens en na inspanning kan een rol spelen. Orthostatische intolerantie houdt verband met functionele beperkingen en ernst van de symptomen [119]. Meetbare vasculaire afwijkingen suggereren dat de hersenen niet genoeg circulerend bloedvolume ontvangen in een rechtopstaande positie [112-117], wat versterkt wordt wanneer men bijvoorbeeld aan de kassa van een supermarkt staat te wachten.

Aanzienlijke vermindering in hartritme variabiliteit tijdens de slaap wordt geassocieerd met een slechte slaapkwaliteit en suggereert een pervasieve toestand van nachtelijke sympatische hypervigilantie (waakzaamheid) [120].

Toepassing van criteria

Diagnostische criteria dienen voor twee noodzakelijke maar uiteenlopende functies – de eerste is het diagnosticeren van personen in een klinische praktijk en de tweede is het identificeren van patiëntengroepen voor onderzoeksstudies.

A. Klinische toepassing

1. Algemene beschouwingen

- a) **Bepaal of de clusterpatronen van symptomen congruent** zijn met deze die verwacht worden bij een disfunctie van een onderliggend causaal systeem.
- b) **Symptomen interageren dynamisch** binnen een stabiele cluster omdat ze dezelfde diepe causale oorsprong delen. De contextuele waarnemingen van patiënten zijn essentieel in het bepalen van de expressie van de interactie van symptoompatronen en de ernst van hun impact.
- c) **De impact van de ernst van de symptomen** moet resulteren in een 50% of een grotere reductie van het activiteitsniveau van de patiënt **van voor zijn diagnose** van ME.
Mild: ongeveer 50% vermindering in activiteit
Matig: overwegend huisgebonden
Ernstig: veelal bedlegerig
Zeer ernstig: bedlegerig en afhankelijk van hulp voor lichamelijke functies
- d) **De hiërarchie in de ernst van de symptomen** moet regelmatig bepaald worden om de behandeling te helpen oriënteren en monitoren.
- e) **Criteria subgroepen:** Post-exertionele neuro-immunologische uitputting is dé kenmerkende eigenschap. Het kan nuttig zijn om subgroepen te maken volgens welke van de andere diagnostische criteria patronen het beste de clusters van symptomen van patiënten vertegenwoordigen: neurologisch, immunologisch, energiemetabolisme/transport, of eclecticisch (symptomen verdeeld onder de subgroepen).
- f) **Scheid primaire symptomen van secundaire symptomen en zaken die het verergeren.** Onderscheid de primaire symptoom complexen gevormd door een ziekteproces van de secundaire effecten van om te gaan met de ziekte,

zoals angst over de financiën. Bepaal de effecten en de last van de symptomen die het verergeren en stress-versterkers zoals omgevingen met een hoog tempo en blootstelling aan giftige stoffen.

- g) **Bepaal de totale ziektelast door de ernst van de symptomen te bepalen, de interactie en de algehele impact.** Beschouw alle aspecten van het leven van de patiënt – fysieke, beroepsmatige, educatieve, sociale en persoonlijke activiteiten van het dagelijkse leven. Patiënten die activiteiten prioriteren zijn in staat om een belangrijke activiteit te doen door andere activiteiten in andere aspecten van hun leven te elimineren of ernstig te verminderen.
- h) **De Internationale Symptoom Schaal** mag geen deel uitmaken van het eerste klinische interview omdat het het gewicht en de betekenis kan verstoren van de verkregen resultaten voor een individueel persoon. Wanneer het periodiek gebruikt wordt, kan het helpen de patiënt binnen de groep te positioneren, het behandelprogramma te oriënteren en zijn doeltreffendheid te monitoren.

2. Pediatrische beschouwingen

- a) Indien mogelijk, ondervraag een jong persoon met beide ouders omdat elk van hen zich verschillende symptomen of interactieve gebeurtenissen kan herinneren die het begin kunnen helpen bepalen en wanneer de ziekte invloed begon te hebben op de dagelijkse functies.
- b) Van kinderen kan niet verwacht worden dat ze hun functioneringsniveau van voor ze ziek werden kunnen beoordelen t.o.v. hun huidig activiteitsniveau. Beoordeel de impact door hobby's te vergelijken, educatieve, sociale en sportactiviteiten waar het kind aan deelnam vóór het ziek werd en op zijn huidig activiteitsniveau.
- c) Kinderen kunnen geïrriteerd zijn wanneer ze gevraagd worden om iets te doen wanneer ze zich uitgeput voelen. Anderzijds zijn ze vaak in staat toe te geven aan de vermoeidheid door te rusten, wat verkeerd geïnterpreteerd kan worden als zijnde lui.
- d) **Schoolfobie:** Jonge patiënten besteden het grootste deel van hun uren buiten de school aan rusten terwijl jongeren met een schoolfobie aan socializen doen en deelnemen aan activiteiten. Het is echter mogelijk dat schoolfobie een secundair symptoom kan worden als gevolg van pesten of academische moeilijkheden die te wijten zijn aan de ME.
- e) **Natuurlijk verloop:** Kinderen kunnen zeer ernstig getroffen worden maar degene die symptomen hebben die mild of matig van ernst zijn hebben over het algemeen meer kans om te herstellen dan volwassenen. De prognose kan niet met zekerheid voorspeld worden.

B. Onderzoekstoepassing

Een klinische diagnose moet bevestigd worden voordat een patiënt nuttige algemene kennis over de ziekte kan opdoen. De gegevens van patiënten laten gecontroleerde en zinvolle

waarnemingen toe en zorgen ervoor dat hypothesen getest en bevestigd of weerlegd kunnen worden.

1. Algemene beschouwingen

- a) **Patiënten moeten voldoen aan de volledige criteria** voor epidemiologische studies. Als specifieke subgroepen of atypisch ME opgenomen worden in een onderzoeksstudie, moet dat duidelijk aangegeven worden.
- b) **Specificiteit:** Omdat kritische symptomen verplicht zijn, verzekert dit een correcte selectie van patiënten. Belangrijke operationele richtlijnen verbeteren de duidelijkheid en specificiteit. Rangschikking van de hiërarchie van de meest problematische symptomen kan zinvol zijn in sommige studies.
- c) **Betrouwbaarheid:** De symptomen moeten niet gezien worden als een nominale controlelijst. De International Consensus Criteria richten zich op symptoom patronen, wat de betrouwbaarheid verhoogt. De **Internationale Symptoom Schaal** verzekert consistentie in de manier waarop vragen gesteld worden en verhogen verder de betrouwbaarheid van gegevens die verzameld zijn op verschillende plaatsen. Patiënten dienen de Internationale Symptoom Schaal in te vullen **vooraleer deel te nemen aan een onderzoeksstudie.**

2. Optionele beschouwingen

Patiënten classificeren in subgroepen om vergelijking van patiënten binnen de diagnose ME mogelijk te maken kan nuttig zijn in sommige studies.

- a) **Ontstaan:** acuut infectieus of geleidelijk
- b) **De ernst bij aanvang** kan een goede voorspeller zijn van de ernst in de chronische fase.
- c) **Ernst van de symptomen:** mild, matig, ernstig, zeer ernstig.
- d) **Criteria subgroepen:** neurologisch, immunologisch, energiemetabolisme/transport, of eclecticisch
(Zie klinische toepassing voor de ernst van de symptomen en criteria subgroepen.)

Conclusies

De Internationale Consensus Criteria bieden een kader voor de diagnose van ME dat consistent is met de patronen van pathofysiologische disfunctie komende uit gepubliceerde onderzoeksbevindingen en klinische ervaring. Symptoompatronen interageren dynamisch omdat ze oorzakelijk met elkaar verbonden zijn. Dit is formeel aangepakt door sommige onderzoekers die gebruik hebben gemaakt van enkele erkende multivariate statistische technieken, zoals gemeenschappelijke factor of principale componentenanalyses om symptoom constructies te identificeren [121, 122]. Anderen hebben het gebruik van dergelijke methodes uitgebreid als hulpmiddel voor de analyse van genexpressie profielen [28] en om patiënten subgroepen af te bakenen [123]. In overeenstemming met deze methode ontwikkelt het panel een International Consensus Symptoom Schaal (ICSS) die zal voortbouwen op deze onderliggende interacties. Een **eerste noodzakelijke stap** echter in het opzetten van een kwantitatieve score voor eender welk diagnostisch instrument is de **specificatie van meetbare factoren** die het meest relevant zijn voor de

ziekte. Zo'n criteria vaststellen was het primaire doel van dit werk en we zijn van mening dat de Internationale Criteria zullen helpen in het ophelderen van de unieke signatuur van ME.

Het is belangrijk op te merken dat de huidige nadruk in de eerste plaats moet blijven op een klinische beoordeling met een selectie van onderzoeksonderwerpen die later komen. Om deze reden is het panel **Richtlijnen voor Artsen** aan het ontwikkelen die een **diagnostisch protocol** zullen bevatten die gebaseerd zijn op de Internationale Consensus Criteria en **behandelingsrichtlijnen** die de huidige kennis weerspiegelen. **Personen die voldoen aan de Internationale Consensus Criteria hebben myalgische encefalomyelitis en moeten verwijderd worden uit de Reeves empirische criteria en de National Institute for Clinical Excellence (NICE) criteria voor chronisch vermoeidheidssyndroom.** Deze richtlijnen zijn speciaal ontworpen voor het gebruik door de huisarts in de hoop op verbetering van een snelle diagnose en behandeling door eerstelijns medische zorgverleners. Dit kan resulteren in de ontwikkeling van een bijkomende korte versie die zou voortbouwen op de verbanden die symptomen koppelen om een verkort screeningsprotocol te formuleren. Voor het eerst worden klinische, pediatrie en onderzoeksdoelstellingen aangeboden, wat het begrijpen van myalgische encefalomyelitis zal ondersteunen en de consistentie van diagnoses internationaal zal verbeteren. De verplichte kritische criteria maken het mogelijk dat vergelijkbare data verzameld worden op verschillende plaatsen en kunnen helpen in het ontwikkelen van consistente biomarkers en verdere inzichten in het mechanisme en etiologie van myalgische encefalomyelitis.

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

Fondsen

Deze Consensus paper heeft geen sponsoring. Alle auteurs droegen hun tijd en expertise bij op vrijwillige basis en niemand heeft vergoedingen of honoraria ontvangen.

Belangenconflict verklaring

Alle auteurs hebben potentiële belangenconflicten openbaar gemaakt en alle leden hebben verklaard dat ze geen concurrerende belangen hebben.

Dankbetuiging

Het panel wil graag dankbaar de deelname en ondersteuning van de patiënten en hun families erkennen in het onderzoek dat hier beschreven werd en waarop deze richtlijnen gebaseerd zijn.

Co-editor auteur bijdrages – ontwerp, opstellen van de paper en herziening: B.M. Carruthers, M.I. van de Sande.

Initiële suggesties en daaropvolgende kritische herzieningen: 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.

Definitieve goedkeuring en consensus. Er was 100% consensus door de auteur over de finale consensus paper. . 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

Referenties

1. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, Ferlin G. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Amer J Med* 1998; 105: 54S-8S. [PMID: 9790483]
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. [PMID: 11328679]
3. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakaw J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res* 2008; 36: 867-74. [PMID: 18831878]
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. [PMID: 20447453].
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. [PMID: 18801465]
6. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer cell function and dipeptyl peptidase IV. *PLoS ONE* 2010; 5: e10817. [PMID: 20520837]
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. [PMID:17693977]
8. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1403-10. [PMID: 2166084]
9. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2009; 2: 1-16. [PMID: 19436827]
10. Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *ExpMolPathol*2007;83:84-92. [PMID:17239370]
11. Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991; 83: 61-5. [PMID: 1792865]
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. [PMID: 10910366]
13. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Am J Med Sci* 2003; 326: 55-60. [PMID: 12920435]
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. [PMID: 20497461]

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. [PMID: 1999813]
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. [PMID: 16356178]
17. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-59. [PMID: 7978722]
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 10/02/2011 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 CFS* 2003; 11(1): 7-116. Accessed on 20/03/2011 at <http://www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFS-Consensus-Document.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 CFS* 2004; 12: 37-52. Accessed on 10/02/2011 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. [PMID: 11555128]
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; (vol 2): 395 -421.
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: 826-832. [PMID: 16049284]
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: 730-739. [PMID: 18057078]
26. Kerr JR, Petty R, Burke B, Gough J, Fear D, Sinclair LI, et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Infect Dis* 2008; 197: 1171-84. [PMID: 18462164]
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. [PMID: 18822143]
28. BroderickG,CraddockRC,WhistlerT,TaylorR,KlimasN,UngerER. Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 407-19. [PMID: 16610951]
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. [PMID: 19647494]

30. Light AR, Bateman L, Jo D, Huguen RW, Vanhaitsma TA, White AT, Light KC. 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] [PMID: 21615807]
31. GränsH, NilssonM, Dahlman-WrightK, EvengårdB. Reduced levelsofoestrogenreceptor beta mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2007; 60: 195- 8. [PMID: 16731592]
32. NaritaM, NishigamiN, NaritaN, YamagutiK, OkadoN, WatanabeY, KuratsuneH. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 264-6. [PMID: 14592408]
33. FalkenbergVR, GurbaxaniBM, UngerER, RajeevanMS. Functionalgenomicsofserotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med* 2011; 13: 66-76. [PMID: 20941551]
34. RajeevanMS, SmithAK, DimulescuI, UngerER, VernonSD, HeimC, ReevesWC. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 167-76. [PMID: 16740143]
35. Carlo-StellaN, BozziniS, DeSilvestriA, Sbarsil, PizzocheroC, LorussoL, MartinettiM, Cuccia M. 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. [PMID: 19822091]
36. GoertzelBN, PennachinC, deSouzaCoelhoL, GurbaxaniB, MaloneyEM, JonesJF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 475-83. [PMID: 16610957]
37. FalkenbergVR, GurbaxaniBM, UngerER, RajeevanMS. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med* 2011; 13: 66-76. [PMID: 20941551]
38. UnderhillJA, MahalingamM, PeakmanM, WesselyS. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *Eur J Immunogenet* 2001; 28: 425-8. [PMID: 11422420]
39. SullivanPF, EvengårdB, JacksA, PedersenNL. Twin analyses of chronic fatigue in aSwedish national sample. *Psychol Med* 2005; 35: 1327-36. [PMID: 16168155]
40. Landmark-HøyvikH, ReinertsenKV, LogeJH, KristensenVN, DumeauxV, FossåSD, Børresen-Dale AL, Edvardsen H. The genetics and epigenetics of fatigue. *PM R* 2010; 2: 456- 65. [PMID: 20656628]
41. MaherK, KlimasNG, FletcherMA. Immunology. In: JasonLA, FennellPA, TaylorRR, eds. *Handbook of Chronic Fatigues*. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons; 2003: 124-151.
42. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 29th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 1049.
43. 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. *Eval Health Prof* 2003; 26: 3-22. [PMID: 12629919]
44. 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: 183-89. [PMID: 12027245]

45. Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic Encephalomyelitis – A persistent enteroviral infection? *Postgrad Med J* 1990; 66: 526-30. [PMID: 2170962]
46. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-28. [PMID: 2233474]
47. NijsJ, MeeusM ,McGregorNR, MeeusenR, deSchutterG, vanHoofE, DeMeirleirK. Chronic Fatigue Syndrome: Exercise Performance Related to Immune Dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1647-54. [PMID: 16260962]
48. Meeus M, Roussel NA, Truijen 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. [PMID: 20878051]
49. VanOosterwijkJ,NijsJ,MeeusM,LefeverI,HuybrechtsL,LambrechtL,PaulL.Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; an experimental study. *J Intern Med* 2010; 268: 265-78. [PMID: 20412374]
50. Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 2004; 109: 497-99. [PMID: 15157711]
51. 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. [PMID: 16494597]
52. Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghampton, New York: Haworth Medical Press; 1993:19, 116.
53. Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 163-67. [PMID: 11269790]
54. 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 Imag* 2008; 28: 364-72. [PMID: 18671793]
55. 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. [PMID: 12783037]
56. 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. [PMID: 11088089]
57. SuárezA,GuillamóE,RoigT,etal.Nitricoxid emetabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1073-7. [PMID: 20469961]
58. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Women's Health (Larchmt)* 2010; 19: 239-244. [PMID: 20095909]
59. 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. [PMID: 20937116]
60. 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. [PMID: 9629295]

61. 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. [PMID: 19647494]
62. WhiteAT, LightAR, HughenRW, BatemanL, MartinsTB, HillHR, LightKC. Severityof symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010; 47: 615-24. [PMID: 20230500]
63. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y, Natelson BH. A real- time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007; 92: 963-8. [PMID: 17655887]
64. 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. [PMID: 15796202]
65. SchutzerSE, AngelTE, LiuT, et al. Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6: e17287. [PMID: 21383843]
66. Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 50S-53S. [PMID: 9790482]
67. deLangeFP, KalkmanJS, BleijenbergG ,HagoortP, vanderMeerJW, Tonil .Graymatter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26: 777-81. [PMID: 15955487]
68. 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. [PMID: 15461817]
69. Yoshiuchi K, Frakas J, Natelson B. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute blood flow. *Clin Physiol Funct Imag* 2006; 26: 83-6. [PMID: 16494597]
70. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995; 88: 767-73. [PMID: 8542261]
71. 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.
72. Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J CFS* 1997; 3: 61-6. Accessed on 22/03/2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>
73. Ichise M, Salit I, Abbey S, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, Freedman M. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nucl Med Commun* 1995; 13: 767-72. [PMID: 1491843]
74. 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. [PMID: 21167506]
75. 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. [PMID: 18942064]
76. Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijten S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 393-398. [PMID: 20077123]

77. 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. [PMID: 15351380]
78. 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. [PMID: 15907308]
79. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res* 2010; 181: 155-65. [PMID: 20006474]
80. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007; 36: 108-22. [PMID: 17408973]
81. Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 456-66. [PMID: 9745235]
82. 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. [PMID: 19815723]
83. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ. 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. [PMID: 20798047]
84. 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 Pathol* 2010; 63: 163-8. [PMID: 19828908]
85. Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2008; 61: 43-8. [PMID: 17872383]
86. Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1126-32. [PMID: 16254097]
87. Zang L, Gough J, Christmas D, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010; 63: 156-64. [PMID: 19955554]
88. 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. [PMID: 10738137]
89. Chapenko S, Krumina A, Koziereva S, Nora Z, Sultanova A, Viksna L, Murovska M. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006;37Suppl1:S47-S51. [PMID:17276369]
90. 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. [PMID: 12887507]
91. Chia JK, Chia LY. Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 452-3. [PMID: 10476765]
92. 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. [PMID: 18037660]

93. Kerr JR, Cunniffe 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. [PMID: 12715326]
94. 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. [PMID: 19567398]
95. Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK, Ashton KJ, Ramos SB, Christy RM, Marshall-Gradisnik SM. Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2010; 8: 1. [PMID: 20064266]
96. Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 483-7. [PMID: 18177602]
97. Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7: 96. [PMID: 19909538]
98. 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. [PMID: 20034348]
99. 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. [PMID: 16762155]
100. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demette E, Lebleu B. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108 (2): 99-105. [PMID: 11126321]
101. Sudolnik RJ, Lombardia V, Peterson DL, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 377-85. [PMID: 9243369]
102. 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. [PMID: 18269338]
103. 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. [PMID: 15082102]
104. 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. [PMID: 1446478]
105. Jammes Y, Steinberg JG, Mambriani 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. [PMID: 15715687]
106. 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. [PMID: 20676841]
107. Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38(1): 94-8. [PMID: 1717431]

- 108.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. [PMID: 12000033]
- 109.Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci* 2003; 113: 683-701. [PMID: 12745627]
- 110.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.
- 111.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. [PMID: 10790725]
- 112.Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and "small heart". *J Cardiol* 2009; 54: 29-35. [PMID: 19632517]
- 113.Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008; 31: 328-33. [PMID: 18636530]
- 114.Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B, Dahl KA, Golfetti R, Yamamoto Y, Natelson BH. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003; 65: 889-95. [PMID: 14508037]
- 115.Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2003; 326: 55-60. [PMID: 12920435]
- 116.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. [PMID: 8222798]
- 117.Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 15S-21S. [PMID: 9790477]
- 118.Newton JL, Sheth A, Shin J, Pairman J, Wilton K, Burt JA, Jones DE. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2009; 71: 361-5. [PMID: 19297309]
- 119.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. [PMID: 20534655]
- 120.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. [PMID: 20502886]
- 121.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. [PMID: 9663406]
- 122.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. [PMID: 18765959]

123.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. [PMID: 16610948]

Correspondentie adres.

Corresponderende auteur: Dr. Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L 3A3, Canada. bcarruth@telus.net

Corresponderende auteur voor het insturen van het document: 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. gordon.broderick@ualberta.ca

Verzoeken voor afzonderlijke herdrukken: Ms. Marj van de Sande, 151 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, Alberta T3G 3V9, Canada. mvandes@shaw.ca

Huidige auteurs adressen

Dr. Carruthers: 4607 Blenheim St., Vancouver, BC, V6L 3A3, Canada. bcarruth@telus.net

Ms. van de Sande: 151 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, AB T3G 3V9, Canada. mvandes@shaw.ca

Dr. De Meirleir: Department of Physiology, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, 1120, Belgium. DE.MEIRLEIR@telenet.be

Dr. Klimas: Department of Medicine, University of Miami, 1201 NW 16 St., Miami, FL 33125, USA. nkdoc123@aol.com

Dr. Broderick: Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton, Alberta, T6G 2R7, Canada. gordon.broderick@ualberta.ca

Dr. Mitchell: Lowestoft, Suffolk, NR32 5HD, United Kingdom. terry@gerken.org.uk

Dr. Staines: Public Health Medicine and Neuroimmunology, Queensland Health, Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland 4215; Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland 4229; Australia. Don_Staines@health.qld.gov.au Dr. Powles: Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, 50 Charlton Ave E., Hamilton, Ontario L0R 1H2, Canada. ppowles@stjosham.on.ca

Dr. Speight: Southlands Gilesgate, Durham, DH1 1QN, United Kingdom. speight@doctors.org.uk

Dr. Vallings: Howick Health and Medical Centre, 108 Ridge Road, Howick, New Zealand. vallings@xtra.co.nz

Dr. Bateman: Fatigue Consultation Clinic, 1002 East South Temple, Suite 408, Salt Lake City, Utah 84102, USA. fcclinic@xmission.com

Dr. Baumgarten-Austrheim: ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Pb 4956 Nydalen, N- 0424 Oslo, Norway. uxbaba@ous-hf.no

Dr. Bell: 77 South Main Street, Lyndonville NY 14098, NY, USA. dsbellmd@yahoo.com

Dr. Carlo-Stella: Menocchio 10, I-27100, Pavia, Italy. nickics@libero.it

Dr. Chia: Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA 90024; EV Med

Research, 25332 Narbonne Ave. #170, Lomita, CA 90717, USA. evmed@sbcglobal.net

Dr. Darragh: 'Tarabeag', Hill of Tara, Tara, Co Meath, Ireland ; Chemical & Environmental Science Department, University of Limerick, Limerick, Ireland. daratara@eircom.net

Dr. Jo: Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea. pandjo@paran.com

Dr. Lewis: CFS Discovery, Donvale Specialist Medical Centre, Suite 8, 90 Mitcham Road, Donvale, Victoria 3111, Australia. dplewis@cfsdiscovery.oc.au

Dr. Light: Depts. of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, 3C 444 SOM, University of Utah, 30N 1900E, Salt Lake City, Utah 84132, USA. alan.light@hsc.utah.edu

Dr. Marshall-Gradisnik: Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland 4229, Australia. smarshal@bond.edu.au

Dr. Mena: Depart. Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile. imenam@gmail.com

Dr. Mikovits: Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease, Applied Research Facility, Rm. 401/MS199, 1664 North Virginia St., University of Nevada, Reno, NV 89557, USA. judym@wpinstitute.org

Dr. Miwa: Miwa Naika Clinic, Shintomicho 1-4-3, Toyama 930-0002, Japan. k-3wa@pm.ctt.ne.jp

Dr. Murovska: A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Ratsupites St. 5, Riga, Latvia, LV-1067. modra@latnet.lv

Dr. Pall: Dept. of Biochemistry and Basic Medical Sciences, Washington State University, 638 NE 41st Ave., Portland, OR 97232 USA. martin_pall@wsu.edu

Ms. Stevens: Pacific Fatigue Laboratory, Department of Sport Sciences, University of the Pacific, 3601 Pacific Avenue, Stockton, CA 95211, USA. sstevens@pacific.edu

©Vertaling ME(cvs).net