

MYALGISK ENCEFALOMYELITT

- Voksne, barn og ungdom

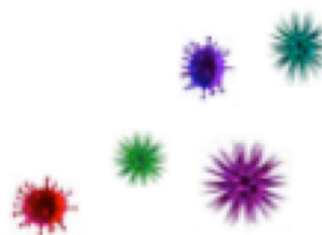
Internasjonal konsensusgrunnbok
for helsepersonell
i klinisk praksis

Internasjonalt konsensuspanel

Redaktører:

Bruce M. Carruthers, MD, CM, FRACP(C)

Marjorie I. van de Sande, BEd



Myalgisk encefalomyelitt internasjonalt konsensuspanel

Carruthers, Bruce M, CM, FRCPC, lege; *kliniker, indremedisin med fokus på ME*
Uavhengig, Vancouver, Britisk Columbia, Canada

van de Sande, Marjorie I, BEd: *pedagog*
Uavhengig, Calgary, Alberta, Canada

De Meirleir, Kenny, PhD, lege; *kliniker og forsker; fysiologi & medisin*
Professor: Fysiologi og medisin, Vrije Universitet, Brussel, Belgia
Direktør: Himmunitas Foundation, Brussel, Belgia

Klimas, Nancy G, lege; *kliniker og forsker: mikrobiologi: mikrobiologi, immunologi, allergi*
Medisinprofessor og direktør: Institute for Nevro-Immune Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida
Direktør: GWI and CFS/ME Research Center, Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, Florida, USA

Broderick, Gordon, PhD; *forsker: systembiologi, matematisk immunologi, statistisk genomikk – ME, CFS, Gulf krig-sykdommen (GWI)*
Førsteamanuensis: Lungemedisin, Faculty of Medicine & Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Mitchell, Terry, MA, FRCPath, lege; *kliniker: indremedisin – patofysiologi og hematologi*
Pensjonert klinisk hematolog med 28 års erfaring på ME og kronisk utmattelsessyndrom, Suffolk, Storbritannia

Staines, Don, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM, lege; *forsker: offentlig helse, yrkes- og miljømedisin*
Offentlig helselege: Gold Coast Public Health Unit, Robina, Queensland
Førsteamanuensis: Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland & Faculty of Medicine, Griffith University, Southport, Queensland, Australia

Powles, A C Peter, MBBS, FRACP, FRCPC, ABSM, lege; *kliniker: indremedisin, søvnmedisin, respirologi*
Professor emeritus: Division of respirology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario
Spesialist i søvnsykdommer: St. Joseph's Healthcare, Hamilton, Ontario, Canada
Diplom: American Board of Sleep Medicine

Speight, Nigel, MA, MB, BChir, FRCP, DCH, lege; *pediatri (barnesykdommer)*
Pensjonert barnelege med mange års klinisk erfaring på ME og kronisk utmattelsessyndrom
Durham, Storbritannia

Vallings, Rosamund, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP, lege; *kliniker: primærhelsetjeneste med fokus på ME*
Howick, New Zealand

Bateman, Lucinda, MS, lege; *kliniker: indremedisin med fokus på ME og fibromyalgi*
Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake City
Tilknytning til sykehus i Utah: Salt Lake Regional Medical Center
Timelærer: Departments of Anesthesiology and Family and Preventive Medicine, University of Utah, Salt Lake City, USA

Bell, David S, lege, FAAP; *kliniker og forsker: pediatri*
Pensjonert barnelege med mange års klinisk erfaring med ME og CFS
Lyndonville, New York
Department of Pediatrics, State University of New York (SUNY – Buffalo), New York, USA

Listen med forfattere og hvilke institusjoner de er tilknyttet fortsetter på de siste sidene

MYALGISK ENCEFALOMYELITIS - Voksne, barn og ungdom

Internasjonal konsensusgrunnbok for helsepersonell i klinisk praksis

Forfattere - internasjonalt konsensuspanel: 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, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Gerken A, Jo D, Lewis D, Light AR, Light K, Marshall-Gradisnik S, McLaren-Howard J, Mena I, Murovska M, Stevens S.

Redaktører: Carruthers BM & van de Sande MI
© Kopirettigheter 2012: Carruthers & van de Sande

Dette er en grunnbok som er laget i opplæringsøyemed og ikke til kommersiell bruk.

Vi har anstrengt oss for å øke forståelsen for ME og fremme internasjonal konsistens når det gjelder å oppnå optimal klinisk identifikasjon og behandling. Denne grunnboken kan lastes ned, legges ut på nettsider og trykkes opp dersom **ALLE følgende krav er oppfylt:**

1. **Denne boken må publiseres/offentliggjøres, oversettes eller trykkes i sin helhet uten noen forkortelser, tillegg, slettinger eller endringer i tekst og innhold, inkludert alle omslagssider, på noen som helst slags måte.**
2. **Informasjon om forfatterskap opprettholdes og krediteres som kilde.**
3. **Ingen enkeltpersoner, organisasjoner, bedrifter, universiteter eller andre kan bruke boken i kommersielt øyemed.**
4. **Oversettelser må kontrolleres av lege/medisinsk ekspert for å sikre at medisinske opplysninger er helt nøyaktige.**
5. **Kopi av enhver oversettelse skal sendes til Marjorie van de Sande: mvandes@shaw.ca**
Oversettelser vil bli delt med andre.

Det er gjort meget grundige forberedelser til denne boken for å sikre at den inneholder pålitelige og oppdaterte data. På områder hvor man mangler studier, er gitte anbefalinger basert på konsensus i panelet. Imidlertid er forfatterne ikke ansvarlige for noen feil i boken eller for konsekvenser som kan oppstå som følge av bruk av materiale eller informasjon som gis i boken. Dette arbeidet er ikke knyttet til noe kommersielt produkt.

Nasjonalbiblioteket i Canada har angitt følgende publikasjonsdata:

Myalgic Encephalomyelitis – Adults & Pediatric: International Consensus Primer for Medical Practitioners

ISBN 978-0-9739335-3-6

Utgivere: Carruthers & van de Sande

Korrespondanse: Dr. Bruce M. Carruthers: bcarruth@telus.net

4607 Blenheim Street, Vancouver, British Columbia, V6L 3A3, Canada

Spørsmål om opptrykk av boken: Marjorie van de Sande: mvandes@shaw.ca

141 Arbour Ridge Circle NW, Calgary, Alberta T3G 3V9, Canada

Omslag

Design: M. van de Sande

Bildekilder: *hjernen* - © Unlisted Images/Fotosearch.com; *spinalkanalen* – LifeART Image
kopirettigheter 2012 Wolters Kluwer Health, Inc. – Lippincott Williams & Wilkins. Alle rettigheter reserveres; *virus* - © Fotosearch.com

Finansiering

Arbeidet med å lage grunnboken er ikke sponset. Alle forfatterne har bidratt med sin tid og ekspertise på frivillig basis, og ingen har mottatt noen form for betaling eller honorar.

Utarbeidelsen av den internasjonale konsensusgrunnboken for myalgisk encefalomyelitt (ME)

Et internasjonalt konsensuspanel, bestående av klinikere, forskere, universitetslærere og en uavhengig pedagog, reflekterer en variert bakgrunn, ulike medisinske spesialiteter og geografiske regioner. Medlemmer av konsensuspanelet har samlet sett:

- diagnostisert og/eller behandlet mer enn 50 000 pasienter med ME
- mer enn 500 år med klinisk ekspertise
- nærmere 500 år med undervisningserfaring
- forfattet hundrevis av fagfellevurderte publikasjoner, så vel som forfattet kapitler og medisinske bøker
- flere medlemmer har vært medforfattere ved utarbeidelse av tidligere sykdomskriterier

Panelmedlemmer har bidratt med sin omfattende kunnskap og erfaring under arbeidet med å utvikle de internasjonale konsensuskriteriene samt denne grunnboken. I tillegg vil det bli utarbeidet en internasjonal symptomskala som et komplement til kriteriene, og for å bidra til en tydeligere identifikasjon av pasienter til forskningsstudier.

Konsensusprosessen: Forfatterne, som representerer tolv land, kom frem til 100% enighet gjennom en delfiprosess.

Internasjonale konsensuskriterier (IKK)

Problem

Betegnelsen 'kronisk utmattelsessyndrom' (CFS), først formulert i 1980-årene, har vært i bruk siden den gang på grunn av mangel på kunnskap om årsaksforhold og patofysiologi. Feilaktige oppfatninger har oppstått fordi merkelappen 'CFS' og hybridbetegnelsene ME/CFS, CFS/ME og CFS/CF er brukt på en rekke svært forskjellige tilstander. Pasientutvalg kan inkludere alt fra personer som er alvorlig syke av ME, fra de mange som er sengeliggende og ute av stand til å ta omsorg for seg selv, til dem som plages av generell tretthet, eller til personer som faller inn under Reeves kriterier, og som dermed ikke behøver å ha noen fysiske symptomer. Det er et meget presserende behov gjøre noe med den forvirringen som har oppstått på bakgrunn av at man har blandet sammen forskjellige, og ofte alt for vide, pasientpopulasjoner til én heterogen rubrikk med betegnelsen 'kronisk utmattelsessyndrom'. Vi tror at dette er den fremste årsaken til utvannede og inkonsistente forskningsfunn, noe som hindrer fremgang, foster skepsis, samt bidrar til å kaste bort begrensede forskningsmidler.

Løsning

Begrunnelsen for å utvikle de internasjonale konsensuskriteriene var å ta i bruk helt ny og oppdatert forskningskunnskap for å identifisere objektive, målbare og reproducerbare avvik som direkte gjenspeiler de interaktive, regulatoriske komponentene i patofysiologien ved ME. Kriteriene selekterer spesifikt pasienter som har dokumentert, bekreftet multisystemisk nevropatologi samt har en patologisk lav terskel for anstrengelsesutløst fysisk og mental tretthet. Hjerne-/lungestudier (ergospiometri) har bekreftet mange anstrengelsesutløste forstyrrelser. Kriteriesymptomer er obligatoriske og identifiserer pasienter som har store fysiske, kognitive og funksjonelle forstyrrelser. IKK-kriteriene bidrar til å fremme den vellykkede strategien som er innbakt i de kanadiske konsensuskriteriene (CCC), ved at de grupperer mønstre av symptomklynger som peker på patologiske områder. Kriteriene er laget både for kliniske situasjoner og forskning.

1. Navn: Myalgisk encefalomyelitt, en betegnelse som oppstod i 1950-årene, er den mest nøyaktige og hensiktsmessige betegnelsen, fordi den reflekterer den underliggende multisystemiske patofysiologien ved sykdommen. Vårt panel anbefaler sterkt at **kun** betegnelsen 'myalgisk encefalomyelitt' brukes for å identifisere pasientene som tilfredsstiller IKK-kriteriene.

Dette skyldes at en distinkt sykdomsentitet, bare bør ha ett navn. Pasienter som blir diagnostisert etter andre kriterier for CFS eller dens hybrider (Oxford, Reeves, London, Fukuda, CCC, etc.) bør revurderes i forhold til IKK-kriteriene. De som tilfredsstiller kriteriene har ME. De som ikke gjør det, forblir i den mer omfattende CFS-klassifikasjonen.

2. Fjern pasienter som tilfredsstiller IKK-kriteriene fra den videre CFS-kategorien: Hensikten med en diagnose er å skape klarhet. De kritiske symptomene, slik som distinkte, unormale responser på anstrengelse, kan skille pasienter med ME fra pasienter som er deprimerte eller har andre utmattende tilstander. Ikke bare er det sunn fornuft å trekke ME-pasienter ut fra samlingen av tilstander som hører inn under CFS-paraplyen, det er også i tråd med WHO's klassifikasjonsregel om at en sykdom ikke kan klassifiseres i mer enn én rubrikk. Panelet avviser ikke den bredt sammensatte gruppen av utmattende tilstander. IKK-kriteriene kan heller ses på som en raffinert form for pasientstratifisering. Ettersom andre identifiserbare undergrupper av pasienter blir identifisert, og støttes av forskning, vil de bli fjernet fra den vide CFS/CF-kategorien.

3. Forskning på ME: Den logiske måten å få forskningen til å gå fremover på, er å velge ut en relativt homogen pasientgruppe som kan studeres for å identifisere biopatologiske mekanismer, biomarkører og den spesifikke sykdomsprosessen for pasientgruppen, så vel som å foreta sammenlikninger med andre pasientgrupper. Det virker mot sin hensikt å benytte inkonsistente og alt for vide kriterier for å skaffe mer innsikt i patofysiologien ved ME, dersom opp mot 90 % ikke tilfredsstiller kriteriene (Jason 2009). Forskning på andre utmattende tilstander, slik som kreft og multipel sklerose (MS), gjøres på pasienter som har disse sykdommene. Det er nå et presserende behov for ME-forskning på pasienter som faktisk har ME.

4. Forskningsbekreftelse: Når forskning anvendes på pasienter som tilfredsstiller IKK-kriteriene, vil tidligere funn gjort på pasientutvalg basert på videre kriterier bli bekreftet eller tilbakevist. Validering av ME som en differensialdiagnose, slik som multipel sklerose, eller en undergruppe av kronisk utmattelsessyndrom, vil dermed bli bekreftet.

5. Fokus på behandlingseffekt: Med en økt forståelse for biopatologiske mekanismer, biomarkører og andre komponenter av patofysiologien, som er spesifikke for ME, blir det lettere å sette fokus og trykk på forskning som kan bidra til flere behandlingsmetoder og behandlingseffekt.

Internasjonal konsensusgrunnbok

Problem

For vide kriterier har skapt feil oppfatning, fostret kynisme og hatt en vesentlig negativ innvirkning på hvordan ME blir sett på av det medisinske miljø, pasienter, deres familier, så vel som befolkningen som helhet. Medisinske utdanningsinstitusjoner har som oftest ikke inkludert ME i sin læreplan, med det resultat at svært viktige vitenskapelige fremganger, og hensiktsmessige diagnostiske- og behandlingsprotokoller, ikke har nådd frem til mange travle leger i klinisk praksis. Enkelte leger kan være uvitende om den komplekse og alvorlige arten av ME. Pasienter kan forbli udiagnostisert og ubehandlet, og de kan bli avvist og isolert.

Løsning

Denne grunnboken ble laget for å gi klinikere en brukervennlig referanse for ME. Boken inneholder et konsist sammendrag av gjeldende kjente, patofysiologiske funn som IKK-kriteriene baseres på. En helhetlig klinisk vurdering, og en arbeidsmal til bruk ved diagnostikk, gjør det mulig å komme frem til en klar og konsistent diagnose hos voksne og pediatriske pasienter over hele verden. Behandlingen og retningslinjene for håndtering av tilstanden kan ses på som en plantegning for en individuell, helhetlig tilnærming til pasientbehandling, og som inkluderer farmakologiske og ikke-farmakologiske forslag. Selvhjelpsstrategier for pasienter omfatter anbefalinger om tiltak som energikonservering, diett m.m. Vurdering av utdanningsmessige aspekter for barn er inkludert.

Denne grunnboken retter seg mot klinikere i primærhelsetjenesten, så vel som spesialister i indremedisin. Andre kan også finne boken nyttig. Utdanningsinstitusjoner for leger oppmuntres til å inkludere denne grunnboken i sin læreplan.

Den internasjonale konsensusboken reflekterer panelmedlemmenes samlede kunnskap og erfaring. Medlemmene deler sin innsikt om denne komplekse sykdommen, som er samlet gjennom forskning og hundretusener av timer med kliniske undersøkelser.

Det internasjonale konsensuspanelet forventer at grunnboken vil føre til økt klarhet og konsistens når det gjelder diagnostikk og behandling av ME internasjonalt.

Takk til

Pasienter: Panelet setter pris på, og takker pasienter og deres familier, for deltagelse og støtte, både i den kliniske setting og forskningen som er omtalt - og som disse retningslinjene er bygget på.

Anne-Marie Woynilowicz Kemp, BA, MEd: Korrekturlesning av originaldokumentet.

Grunnboken vil bli oppdatert ved behov.

Forfattere og hvilke institusjoner de er tilknyttet, er listet opp på side to og de bakerste sidene

Norsk tekst: Eva Stormorken

Forbehold: Innholdet står for forfatterens egen regning

Medisinske opplysninger: Kontrollert av lege/medisinsk ekspert

Tillatelse til oversettelse og publisering er gitt av: Marjorie van de Sande

INNHOLDSFORTEGNELSE	
INNLEDNING.....	8
Myalgisk encefalomyelitt.....	8
Klassifikasjon.....	8
Epidemiologi.....	8
Prevalens.....	8
Prognose.....	8
Etiologi.....	8
Predisponerende faktorer.....	8
Utløsende/forutgående hendelser og årsaksfaktorer.....	9
ME-faser.....	9
PATOFYSIOLOGI.....	10
Anstrengelsesutløst nevroimmunologisk energisvikt.....	10
Nevrologiske abnormiteter.....	12
Immunologiske forstyrrelser.....	14
Energiproduksjon og forstyrrelser i ionetransport.....	15
INDIVIDUELL VURDERING OG DIAGNOSTIKK.....	15
Internasjonale konsensuskriterier.....	16
Prinsipper for klinisk bruk.....	18
Individuell klinisk vurdering og diagnostisk mal til bruk ved ME.....	20
INDIVIDUELL HÅNDTERING OG BEHANDLING.....	24
Mål.....	24
Retningslinjer.....	24
Medisineringsprinsipper og forsiktighetsregler.....	24
Grunnleggende regler for individuell behandling.....	25
Endring av livsstil: selvhjelpsstrategier.....	25
Opplæring og personlig utvikling.....	25
Maksimering av søvn.....	25
Ernæring, diett og væskebalanse.....	26
Energibudsjett/-bank.....	26
Fjerne patogener, toksiner og tungmetaller.....	28
Fyll på næringsstoffer, gjenopprette homeostase og lindre symptomer.....	28
Nevrologiske.....	29
Immunologiske og gastroenterologiske.....	30
Energimetabolisme og energitransport.....	31
Andre symptomer.....	31
Revurdering – regelmessig oppfølging.....	31
Pediatrik behandlingsvurdering.....	32
Vurderinger av barnets utdanning.....	32
Andre vurderinger.....	32
Graviditet og oppfostring av barn.....	32
Kirurgiske inngrep.....	33
Vaksinasjon.....	33
Blodgivning.....	33
Medisinsk dokumentasjon.....	33
Spennende forskning.....	34
REFERANSER.....	34
VEDLEGG	
Internasjonale konsensuskriterier – kortversjon.....	41
Søvn- og smerteprofil.....	42
Brev til pedagoger og instanser om unge mennesker med myalgisk encefalomyelitt.....	44

MYALGISK ENCEFALOMYELITT – Voksne, barn og ungdom

Internasjonal konsensusgrunnbok for helsepersonell i klinisk praksis

Et internasjonalt konsensuspanel ble dannet for å utarbeide internasjonale konsensuskriterier (IKK)¹ og en grunnbok for leger. Boken omhandler IKK-kriteriene, patofysiologi og diagnose- og behandlingsprotokoller for myalgisk encefalomyelitt (ME), basert på gjeldende kunnskap og klinisk erfaring.

Mål: Å øke forståelsen av ME og fremme klarhet og konsistens når det gjelder optimal klinisk identifikasjon og behandling internasjonalt

Målgrupper: Leger i primærhelsetjenesten, indremedisinere, smertespesialister, andre helsearbeidere, medisinstudenter

Myalgisk encefalomyelitt (ME): kompleks, ervervet multisystemisk sykdom

Patofysiologi: Betydelig funksjonsforstyrrelse/dysregulering i det nevrologiske kontrollsystemet resulterer i defekt kommunikasjon og interaksjon mellom sentralnervesystemet og kroppens hovedsystemer; spesielt immunologiske- og endokrine systemer, funksjonsforstyrrelser i celleenergimetabolisme og energitransport (ionetransport) samt kardiale forstyrrelser.

Kardinalsymptom: En patologisk lav terskel for tretthet som er karakterisert ved en manglende evne til å produsere den energi som kreves. Det finnes målbare, objektive, negative responser på normal anstrengelse som resulterer i energisvikt, ekstrem svakhet, forverring av symptomer og en unormalt lang restitusjonsperiode.

Merknad: Myalgisk encefalomyelitt (ME) er betegnelsen som anbefales for dem som tilfredsstiller IKK-kriteriene.

Klassifikasjon: Myalgisk encefalomyelitt har vært klassifisert som en **nevrologisk** sykdom av WHO siden 1969. WHO har satt som betingelse at samme tilstand ikke kan klassifiseres i mer enn én rubrikk fordi, pr. definisjon, enkeltkategorier og underkategorier skal være gjensidig utelukkende. Derfor er det viktig at pasienter som tilfredsstiller IKK-kriteriene for ME, blir fjernet fra alt for vide pasientgrupper.

Myalgisk encefalomyelitt:
nevrologisk sykdom
WHO, ICD G93.3

Epidemiologi

Prevalens: ~ 0,4 - 1%^{2,3}

- Rammer alle aldersgrupper, inkludert barn, alle raser/etniske grupper og sosioøkonomiske strata
- Starten skjer oftest i 30-50 års alderen
- Høyere forekomst hos kvinner

ME: • generelt sporadisk
• endemisk
• globalt spredte epidemier

Prognose

- **For tiden** finnes det ingen kjent kur
- **Tidlig intervensjon** og hensiktsmessige behandlingsstrategier kan redusere symptomintensiteten
- **Tilfriskning** til samme helsetilstand og funksjonsnivå som før sykdomsdebut skjer sjeldent⁴
- **Prognosen** på individnivå kan ikke fastslås med sikkerhet

Pediatrik: Barn kan være svært hardt rammet

- Barn med mindre alvorlige symptomer har større sannsynlighet remisjon enn voksne

Etiologi

Predisponerende faktorer: multifaktorielle og relativt individuelle

1. Genetisk predisposisjon: Økt mottakelighet er assosiert med

- **Genekspresjons-modifikasjoner:** nevrologiske, hematologiske, metabolske, sensoriske,

endokrine, immunologisk sykdom, funksjon/respons, infeksjon, inflammasjon, sirkulasjon, kreft og celledød⁵⁻¹²

- **Klynger av kombinerte gendata** tyder på distinkte genomiske subgrupper og sykdomsassosiasjoner^{12,13}
 - **Familie- og tvillingstudier** tyder på at det finnes en økt forekomst av ME hos slektninger til tredje generasjon¹⁴
- Miljøfaktorer kan oppveie mer enn genetisk predisposisjon.¹⁵ Flere epidemier støtter opp om en infeksjons årsak.¹⁶*

2. Hendelser i omgivelsene før sykdomsdebut som kan sette de nevrologiske og immunologiske systemene på prøve og øke mottakeligheten for infeksjon: • bagatellmessige infeksjoner • vaksinasjon • eksposisjon for nye infeksjøs agens, særlig under reiser eller i kjølvannet av nylige infeksjoner • forurenset vann • resirkulert luft på flyreiser • blodtransfusjoner • anestesi midler • giftige kjemikalier • tungmetaller • alvorlige fysiske traumer: nakkesleng/ryggmargsskade, kirurgi • unødig psykologisk stress¹⁷⁻²³

Utløsende hendelser og årsaksfaktorer: De fleste pasienter har hatt en frisk, aktiv livsstil før ME oppstod. Epidemier spredt rundt om i verden støtter en infeksjons årsak. Symptomer ved sykdomsstart samsvarer vanligvis med en infeksjons prosess.

1. Infeksjøs smittestoffer forbundet med ME

Virustyper: • Enterovirus²⁴⁻²⁶ • Epstein-Barr virus (EBV)²⁷ • Human herpes virus (HHV-6 og 7)^{28,29} • Cytomegalovirus³⁰ • Parvovirus B19³¹

Bakterier: Chlamydia pneumoniae³² • Mykoplasma³³ • Coxiella burnetii²⁷

Det er uklart om disse infeksjøs smittestoffene har initiert ME, eller om de er opportunistiske, og ført til infeksjon som følge av et svekket immunsystem. Det finnes ikke ett spesifikt virus som er involvert hos alle pasienter. En prospektiv studie rapporterte at seks måneder etter akutt infeksjon med enten Epstein-Barr virus, Coxiella burnetii eller Ross River virus, hadde 11 % fått CFS.³⁴ Dette støtter hypotesen om at det finnes undergrupper av ME. Antistofftesting av flere typer virus har avdekket undergruppe-spesifikke relasjoner for Epstein-Barr virus og enterovirus, to av de vanligste infeksjøs triggerfaktorene ved ME.²⁷

Studie av sykdomsstart

1000 pasienter
75,6 %: infeksjon alene eller infeksjon + 1 eller flere faktorer:

miljøfaktorer
fysiske traumer
vaksinasjoner
andre stressfaktorer

Vernon SD. CFIDS of America

2. Mulig årsaksprosess: En økende mengde dokumentasjon tyder på at den primære årsaken til ME er nevropatiske virus som kan infisere nevrale og immunologiske celler samt skade kapillærer og mikroårer i sentralnervesystemet og dermed forårsake utbredt hjerneskade. Den innledende infeksjonen kan forårsake alvorlige forstyrrelser i immunsystemets signalveier, som etter hvert kan bli kroniske, eller forårsake autoimmunitet, selv om mengden av det infeksjøs smittestoffet blir redusert.³⁵

ME-faser

1. Infeksjons start/akutfase < 6 måneder: De fleste pasienter har en distinkt, akutt start der influensalignende, eller symptomer fra øvre luftveier, eller andre tegn på en infeksjons prosess, er tydelig. **Inkubasjonsperioden** varer fra noen få dager opp til en uke. I stedet for at pasienten kommer seg, forverres tilstanden. Symptomene som utgjør den distinkte karakteren ved ME, begynner å fremstå som en klynge. Omtrent 20 % av pasientene har en gradvis sykdomsstart i kjølvannet av hendelser som setter immunsystemet på prøve. Det kan gjøre dem sårbare for nye hendelser, eller reaktivere vedvarende latente infeksjoner, som ytterligere kan overvelde immunsystemet.²⁶

2. Kronisk fase > 6 måneder: Generelt sett synes symptomene å være mer stabile i kronisk fase. Noen pasienter opplever noe bedring i den kroniske fasen, mens andre opplever en tiltagende forverring av helsen.

PATOFYSIOLOGI

Anstrengelsesutløst nevroimmunologisk energisvikt: (PENE pen'e)

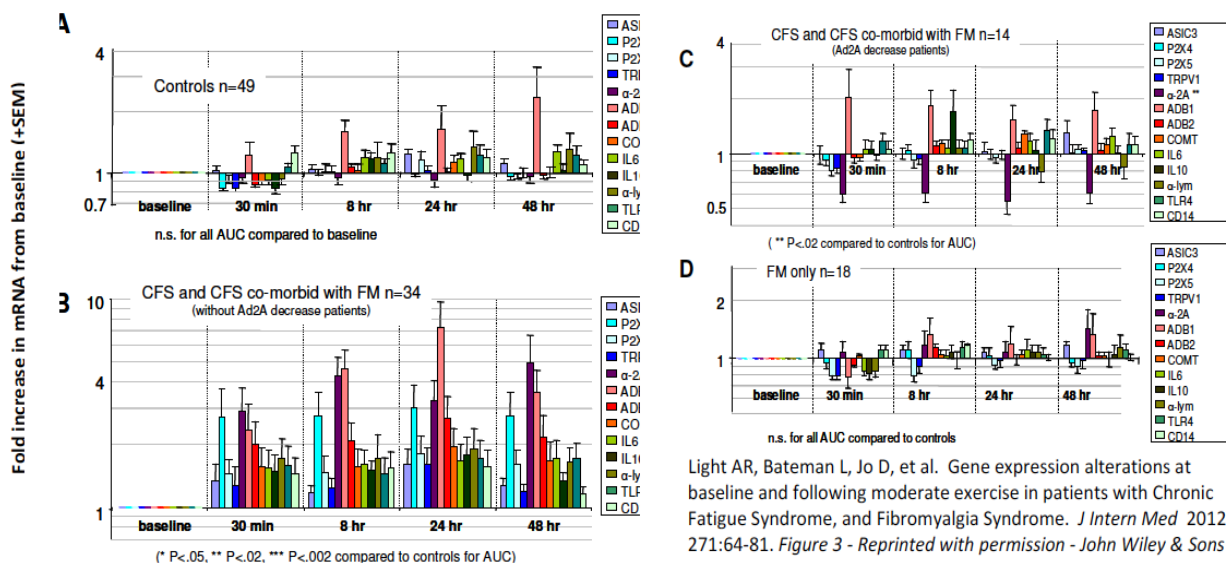
Normal utmattethet er proporsjonal med intensitet og varighet av en spesifikk aktivitet, etterfulgt av rask restitusjon av energinivået. PENE er karakterisert av en patologisk lav terskel for fysisk og mental trettbarhet, energisvikt, smerter og symptomforverring som respons på anstrengelse. Dette etterfølges av en langvarig restitusjonsperiode. Symptomene, utmattethet og smerter, utgjør deler av kroppens totale beskyttelsesmekanisme og er uunnværlige **bioalarmer**, som varsler pasientene om at de må justere aktivitetsnivået for å forhindre ytterligere skade.

PENE: en patologisk, lav terskel for trettbarhet

- anstrengelsesutløst utmattelse og symptomoppblomstring – umiddelbart eller forsinket & lindres ikke av hvile
- forlenget restitusjonsperiode

Den underliggende patofysiologien for PENE omfatter en alvorlig funksjonsforstyrrelse i det regulatoriske nettverket innad i, og mellom, nervesystemer.^{36,37} Disse nervesystemene har en gjensidig påvirkning med immunologiske og endokrine systemer og rammer nesten alle kroppssystemer, cellulær metabolisme og ionetransport (energitransport).³⁸ Det dysfunksjonelle aktivitets/hvile-kontrollsystemet, samt tap av homeostase, resulterer i svekket aerobisk energiproduksjon og en manglende evne til å produsere energi i forhold til etterspørsel. En studie av test-retest hjerte-/lungefunksjon (ergospiometri) to påfølgende dager, avdekket et fall på 22 % i maksimalt VO₂ og 27 % i VO₂ ved anaerobisk terskel (AT) under testing på dag to.³⁹ Både submaksimal, og selvstyrt anstrengelsesgrad under testen, resulterte i PENE.⁴⁰ Disse forstyrrelsene, samt tap av evnen til restitusjon, skiller ME fra depresjon.

Post-exertional mRNA receptor expression: Patients: ME, & ME with comorbid fibromyalgia (B) had significantly elevated sensory, adrenergic & immune system receptor expression than controls (A) and FM only (D). Subgroup (C) had decreased Alpha 2A receptors & reported orthostatic intolerance (OI) symptoms.⁴¹



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. *J Intern Med* 2012; 271:64-81. Figure 3 - Reprinted with permission - John Wiley & Sons

 Respons på trening	Normalt	ME-pasienter
Hvilepuls	normalt	↑ for høy ^{42,43}
Puls ved maksimal belastning	↑	↓ nedsatt maksimalpuls ^{42,44,45}
Maksimalt oksygenopptak (VO ₂)	↑	↓ nedsatt oksygenopptak ved maksimal belastning – omtrent ½ av det som sees hos sedate personer ^{42,45-50}
Aldersforventet puls	ja	kan ofte ikke oppnå dette ^{42,43}
Hjertets minuttvolum	↑	suboptimalt nivå
Hjernens blodgjennomstrømning	↑	↓ redusert cerebral blodgjennomstrømning ^{46,47,52-54}
Hjernens oksygeninnhold	↑	↓ redusert cerebralt oksygeninnhold ^{46-48,52}
Blodtrykk	↑	utilstrekkelig økning i blodtrykk ved anstrengelse ⁴⁸
Kroppstemperatur	↑	↓ redusert kroppstemperatur ⁴⁷
Åndedrett/pustefrekvens	↑	↓ pusteuregelmessigheter: overfladisk pust, kortpustethet ⁴⁷
Oksygenforbruk	↑	↓ nedsatt kapasitet til å anvende oksygen
Oksygen til muskler	↑	↓ nedsatt ⁴²
Anaerobisk terskel & maksimal trening	normalt	↓ terskelverdi nås på et mye lavere oksygenopptaksnivå
Gange/gangfunksjon	normalt	↑ mer unormal gange
Sensoriske nerve-signaler til hjernen	↓	↑ økning av sensoriske signaler til hjernen, noe som tolkes som smerte og utmattelse ^{11,57}
Reseptorer for smerte og utmattelse	↓	↑ unik treningsutløst økning i mRNA i metabolitt-oppdagende reseptorer⁵⁸ ↑ 70 % av ME-pasientene. ME-pasienter med samtidig fibromyalgi, har betydelig økt reseptorekspresjon i sensorisk-, adrenerg- og immunsystem. ↓ 30 % av ME-pasientene (med POTS): adrenerge reseptorer nedsatt, alfa 2A⁴¹ ↑ ME- og MS-pasienter viser unormal økning i adrenerge reseptorer⁵⁸
Cytokinaktivitet Proinflammatorisk Antiinflammatorisk	↑ ↓	↑ distinkt inflammatorisk/antiinflammatorisk ubalanse Immunaktivering: innledende respons på infeksjon synes å være overdrevet Proinflammatorisk cytokinrespons (f.eks. interleukin-6 & 8) etterfulgt av en avstumpet antiinflammatorisk respons^{35,59,60}
Ionekanalforstyrrelser, oksidativt stress, nitrogenoksidforgiftning	normalt	↑ økning i markører for oksidativt stress^{61,62} ↑ økes ved anstrengelse^{50,63}
Energisvikt og ATP	normalt	↑ energisvikt oppnås raskere,⁶⁴ ledsaget av ↓ relativt sett nedsatt intracellulære konsentrasjoner av ATP⁶⁴
Acidose i muskler som trenes Restitusjon fra acidose etter trening	ja	↑ økt intracellulær acidose i muskler som trenes⁶⁸ ↓ normal invers korrelasjon mellom maksimum protoneffluks og laveste muskel-pH etter trening er tapt. Langsom restitusjonstid (~ 4-ganger økning) som følge av intramuskulær acidose etter trening og repetert trening^{45,69}

Respons på trening	Normalt	ME-pasienter
Smerteterskel	↑	↓ redusert ved trening, noe som tyder på unormal smerteprosessuering ^{39,65-67}
Følelse av velvære	↑	↓ tap av oppkvikkende & antidepressive effekter, fysisk og mental energisvikt, influensalignende symptomer, smerter og forverring av andre symptomer ⁷⁰
Symptomforverring	nei	↑ aktivering og forverring av symptomer kan skje umiddelbart eller forsinket med flere dager. ^{1,46,70} Når trening gjentas neste dag, blir de beskrevne funksjonsavvikene enda større
Kognitiv funksjon	↑ årvåken	↓ kognitiv funksjon: forlenget reaksjonstid, ⁷¹ ↑ økning i opplevd anstrengelse
Restitusjonsperiode	kort	Forlenget restitusjonsperiode: vanligvis 24 timer, ofte 48 timer, men kan vare i dager, uker eller forårsake et tilbakefall ^{39,40,42}

Nevrologiske avvik

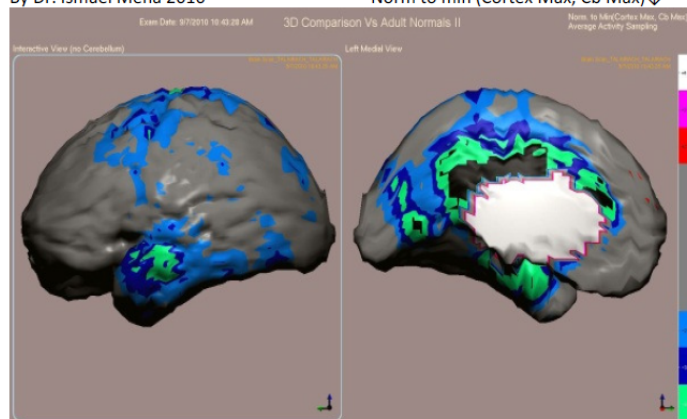
Nevrokognitive-, søvn-, autonome- og sensoriske forstyrrelser, smerter, hodepine og parestesier er fremtredende nevrologiske tegn og symptomer. Kognitive forstyrrelser, inkludert langsom informasjonsbearbeiding, nedsatt konsentrasjonsevne, ordletingsproblemer og dårlig arbeidsminne, er noen av de mest invalidiserende symptomene.^{1,73,74}

Strukturelle og funksjonelle avvik i hjernen og ryggmargen er forenlig med patologisk funksjonsforstyrrelse i regulatoriske sentre og kommunikasjonsnettverkene, sentralnervesystemet og det autonome nervesystem, og disse er essensielle for at kroppen kan sørge for en løpende, effektiv organisering av seg selv.^{1,75} Reduksjon av grå hjernesubstans i hjernestammen er forenlig med en skade i midthjernen, som oppstod da utmattelsen startet. Tilbakemeldingssystemer kan undertrykke sentral motorisk og kognitiv aktivitet, forstyrre homeostasen i sentralnervesystemet, og resette elementer i det autonome nervesystem.⁷⁶ Disse avvikene spiller avgjørende rolle for nevrologiske og nevrokognitive symptomer.^{1,5,11,57,65} Større ressursbruk og flere deler av hjernen blir benyttet ved kognitiv bearbeiding, noe som samsvarer med pasientenes opplevelse av større anstrengelser enn vanlig.^{73,77,78} Kortere tid med uavbrutt søvn enn normalt, kan forklare pasientenes rapporter om ikke forfriskende søvn, smerter og overveldende utmattethet.⁷⁹ Disse observerte, patologiske endringene er forenlig med nevrologiske sykdommer, men ikke med psykiatriske tilstander.

3D Comparison VS Adult Norms II – Avg. activity sampling

By Dr. Ismael Mena 2010

Norm to min (Cortex Max, Cb Max) ↓



↑ Interactive view – no cerebellum

↑ Left medial view

Extensive areas of hypoperfusion are characteristic of ME: HMPAO c99m radiopharmaceutical for brain blood flow assessment. Images of the patient are reconstructed and compared against normal age matched data-base by means of Oasis Segami USA Software. In color gray normal perfusion equal to mean ± 2 St Dev, colors blue, green and black, 2-5 St dev. below the normal mean denoting hypoperfusion. Left lateral view shows marked hypoperfusion in the lateral aspects of the temporal lobe, extending to the frontal and parietal lobes. Left medial view shows extensive hypoperfusion in the limbic system involving anterior, medial and posterior cingulates. There is left temporal medial hypoperfusion that denotes hypofunction in the projection of the hippocampus. Both posterior cingulate and hippocampal hypofunction denote cognitive impairment. (Ventricular system is in color white.) Finally, there is hypoperfusion in the occipital lobe.

Ismael Mena, MD, nuclear medicine



Nevrologiske strukturelle og funksjonelle avvik

Hypoperfusjon⁸⁰⁻⁸⁴ (nevro-SPECT, arteriell spin labelling - avansert MR-undersøkelse)

- ↓ regional cerebral blodgjennomstrømning (rCBF), ↓ absolutt kortikal blodgjennomstrømning^{46,85}
- ↓ gjennomblødning i hjernestammen som skiller ME fra depresjon⁸³
- ↓ ytterligere reduksjon i cerebral blodgjennomstrømning etter trening
- Jo mer av hjernen som er involvert, jo større er alvorlighetsgraden⁴⁶

Punktformede lesjoner – høysignalområder i hvit hjernesubstans (MR)

- ↑ plakk, eller høysignalsensitivitet, i hvit hjernesubstans & områder er forenlig med demyelinisering eller inflammasjon & økt risiko for cerebrovaskulære hendelser^{86,87}
- hjernestammeskade og tap av homeostase⁷⁶

Redusert hjernesubstans (MR)

- ↓ redusert volum på regional grå- og hvit hjernesubstans er forenlig med svekket hukommelse og visuell bearbeiding⁸⁸
- ↓ global reduksjon av grå substans^{54,89}
- ↓ grå hjernesubstansvolum i midthjernen & pulstrykk tyder på svekket cerebrovaskulær autoregulering⁷⁶
- ↓ jo mer langvarig utmattelse, jo større var reduksjonen av hvit hjernesubstans i midthjernen⁷⁶

Hypometabolisme (PET)

- ↓ glukosemetabolisme i hjernen,³⁶ ↓ metabolisme i hjernestammen skiller ME fra depresjon^{46,83}

Nevrokognitivt (fMR, qEEG & SPECT)

- ↑ krever økt anstrengelse – økt hjerneaktivitet & flere områder av hjernen brukes ved kognitiv aktivitet & utmattende oppgaver: dårlig prosessering av hørsel og rominformasjon, dårlig arbeidsminne^{73,77,78}
- ↓ langsommere prestasjon når det gjelder visuell forståelse & motoriske oppgaver – området ventral anterior cingulate korteks var aktivt når kontroller gjorde feil, men ikke når pasientene gjorde feil⁵⁴
- ↓ redusert blodgjennomstrømning i temporallapper kan bidra til dårlig hukommelse, kognitive forstyrrelser og utmattelse^{80,81}

Smerter og utmattelse – mRNA testing

- ↑ økt sensorisk signalaktivitet – oppfattes av hjernen som smerter og utmattelse^{11,57,90}

Muskelskjelett – (skalp-EEG)

Signaler fra sentralnervesystemet er endret når man kontrollerer frivillige muskelaktiviteter, spesielt når aktivitetene er utmattende⁹⁰

- ↓ dårlig og langsom motorisk prestasjon,⁹⁰ usymmetrisk og ukoordinert gange⁹¹

Søvn – (EEG)

- ↑ unormalt lang innsovningsfase⁷⁹
- ↓ forstyrrelser i REM-søvn & nedsatt varighet av uavbrutt søvn^{92,93}
- ↑ økt alfainntrengning under deltasøvn⁷⁹

Spinalvæske (spinaltapping) økt åpningstrykk ved spinalpunksjon

Proteomer skiller ME-pasienter fra personer som er behandlet for Lyme-sykdom og kontroller⁹⁴

- ↑ økt lymfocytter⁹⁵ og proteiner^{94,95}
- økt IL-10 med granulocyt-makrofag (GM), kolonistimulerende faktor (CSF) suppresjon⁹⁵
- ↑ økt laktat er konsistent med nedsatt blodgjennomstrømning i hjernebarken, funksjonsforstyrrelser i mitokondrier og oksidativt stress⁹⁶
- Laterale ventrikel: 297 % vs. angstlidelse & 348 % vs. kontroller

Spinalkanalen og ganglier (obduksjon)

- ↑ økt nevroinflammasjon i bakre rotganglier (modulatorer av perifer sensorisk informasjon som videreføres til hjernen)⁹⁷

Immunologiske forstyrrelser

Nevrotrope virus kan infisere og ødelegge hjernen, gangliene og immuncellene. Den innledende infeksjonen kan forårsake alvorlig funksjonsforstyrrelse i immunsystemet, som igjen kan resultere i vedvarende infeksjon eller unormal immunrespons.³⁵ Aktiverte immunkomplekser, inkludert forhøyede nivåer av cytokiner, forårsaker kronisk inflammasjon mot en bakgrunn av immunsuppresjon, noe som gjør kroppen mer sårbar for opportunistiske infeksjøs smittestoffer. Dette kan spille en rolle ved anstrengelsesutløst symptomoppblomstring og influensalignende symptomer.^{35,39,98,99}

	Immunologiske forstyrrelser
Kronisk immunaktivering: 7, 9, 35, 100-104	
↑ økt inflammatoriske cytokiner ³⁵ • proinflammatoriske alleler • kjemokiner • T-lymfocytter • CD26 ekspresjon	
↑ indirekte dokumentasjon på B-celle aktivering (studie av legemidlet rituximab – reduserer B-celler med CD20 markører – 2/3 ble bedre) ¹⁰⁵	
↑ bioaktiv transformeringsvekstfaktor beta (TGF-beta) ¹⁰⁶	
↑ frekvens av aktiv HHV-6, HHV-7 og B19-infeksjon /koinfeksjon med samtidig økning av proinflammatorisk cytokinnivå i plasma samt distinkte typer kliniske symptomer, kan tyde på undergrupper av ME ¹⁰⁷	
Funksjonelle immundefekter: 98, 102, 108-115	
→ skifte fra Th1 til Th2 dominant immunrespons ¹¹⁰ • pasientselvttest av Th2-skifte ¹⁰⁸	
↓ nedsatt naturlig drepecelle (NK celler) signalaktivitet, funksjon & cellecytotoksitet ^{102,108}	
• ↓ nøytrofil dysfunksjon ⁹⁸	
↓ reduksjon i perforin og granzym ¹⁰⁴ • unormale vekstfaktorprofiler ¹¹¹	
• makrofagabnormiteter ⁹⁵ dysregulering av antiviral ribonuklease L (RNase L) signalvei:	
↑ 37kDa (spaltet) mot 80 kDa (normal) ratio for RNase L ^{112,113}	
• IL-8, IL-23, IL-6, med IL-1a, IL-2 og IFN-gamma assosiert med Th17 funksjon, kan skille ut ME oppstått etter mononukleose ¹¹⁶	
Mage-/tarmkanalen: 26, 117-119	
• kronisk enterovirusinfeksjon i magesekken ²⁶	
• intestinal dysbiose: balansen mellom beskyttende og skadelige bakterier i tarmen er brutt sammen, med økt mengde D-syreproduserende bakterier ¹¹⁷	
↑ hyperpermeabel tarmkanal og/eller tarm kan indusere lavgradig systemisk infeksjon & alkoholintoleranse ¹¹⁷	
Overfølsomhet: ↑ ny overfølsomhet for sensoriske stimuli, mat, medikasjon, alkohol eller kjemikalier ¹¹⁸	

Energiproduksjon og forstyrrelser i energitransport (ionekanaltransport)

Alvorlig energisvikt tyder på dysregulering i mitokondriene, den cellulære energiproduksjonen, ionekanalene og energitransporten. Det er et inverst forhold mellom døgnvariasjon i blodtrykk (BT) og utmattelse. Forstyrrelser i energitilførselen øker risikoen for hjerte-/karhendelser. Ortostatisk intoleranse (OI) tyder på svekket cerebral autoregulering.⁵³ Lavt oksygenopptak, slagvolum og redusert sirkulasjon er forbundet med symptomgrad og funksjonell funksjonssvikt.^{48, 53, 120, 121, 141}

	Energiproduksjon & forstyrrelser i energitransporten
Energiproduksjon og forstyrrelser i energitransporten	
• mitokondriell og cellulær energimetabolisme og forstyrrelser i ionetransport^{38,122-125} ↓ funksjonsforstyrrelse i mitokondriene omfatter en delvis blokkering av protein translokator TL, og/eller mangel på substrat eller essensielle kofaktorer¹²⁶ ↓ energisvikt oppstår raskt, og på dette stadiet er det relativt lave intracellulære konsentrasjoner av ATP⁶⁴ ↑ oksidativt stress^{50,118,119,127,128,134} • ionekanalforstyrrelser^{129,130} • NO/ONOO-syklus: biokjemisk positiv tilbakemeldingssystem kan bidra til kronisitet^{118,119,131}	
Kardiovaskulære og autonome forstyrrelser	
↓ utilstrekkelig økning i blodtrykk under anstrengelse⁴⁸ ↓ lavt blodtrykk og overdrevet døgnvariasjon kan skyldes unormal blodtrykksregulering, invers relasjon til utmattelse¹³² ↓ nedsatt gjennomstrømning og vaskulopati¹¹⁸ ↑ forstyrrelser i arterienes elastisitet – hyperelastisitet/kontraktilitet i arterieveggene¹³³ ↑ økt respons på acetylkolin¹³³ • ↑ økt refleksjon av arteriell bølge¹³⁴ ↓ 'lite hjerte' med liten venstre ventrikel (hjertekammer)^{135,136} ↓ funksjonsforstyrrelser i hjerte og venstre ventrikel¹³⁷⁻¹³⁹ ↓ nedsatt pulsfrekvensvariabilitet under søvn antyder en assosiasjon med nattlig sympatisk overaktivitet (hyper-vigilia), noe som kan bidra til dårlig søvnkvalitet¹⁴⁰ ↓ lavt sirkulerende erytrocyttvolum (~ 70 % av det normale). Vaskulære abnormiteter tyder på et utilstrekkelig sirkulerende blodvolum i hjernen ved oppreist kroppstilling, og blod kan samles i ekstremitetene^{53,141}	
Unormal termoregulatorisk respons	
• tap av termostatisk kontroll¹⁴²	

INDIVIDUELL VURDERING OG DIAGNOSTIKK

Internasjonale konsensuskriterier

IKK-kriteriene omfatter symptomer som har vist seg å ha størst mulighet for å selektene personer med ME i en studie av 2.500 pasienter,¹⁴³ og dette støttes av andre studier.^{141,144} IKK-kriteriene fanger de unike karakteristikaene ved ME. Hvordan symptomer kan uttrykkes og fortolkes, beskrives i utfyllende kommentarer til kategorikriteriene. Å gruppere symptomer på bakgrunn av årsaksforhold (patogenese) bidrar til et klarere fokus. At hovedsymptomer er obligatoriske, fører til bedre konsistens og nøyaktighet ved seleksjon av pasienter.¹⁴⁵⁻¹⁵⁰

Myalgisk encefalomyelitt: Internasjonale konsensuskriterier (IKK) Voksne, barn og ungdom • klinisk og forskningsmessig	
Myalgisk encefalomyelitt er en ervervet neurologisk 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.	
Obligatorisk	Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt - PEN'-E (A)
3	Nevrologiske forstyrrelser: Minst 1 av 3 følgende symptomkategorier (B)
3	Immunologiske, gastroenterologiske og urogenitale forstyrrelser: Minst 1 symptom fra 3 symptomkategorier (C)
2	Forstyrrelser i energiproduksjon og energitransport: Minst 1 symptom (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: <i>F.eks. akutte influensalignende symptomer, smerter og forverring av andre symptomer.</i> 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. Vurdér aktivitet, sammenheng og gjensidig påvirkning. Restitusjonstid: Uansett restitusjonstid etter f.eks. en halv times lesning, vil det ta mye lenger tid 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 vil fortsatt være mer aktiv enn en sedat person.	
B. Nevrologiske forstyrrelser Minst ett symptom fra tre av følgende fire kategorier	
1. Nevrokognitive forstyrrelser • Vanskeligheter med informasjonsbearbeiding: treg tankegang, nedsatt konsentrasjon, f.eks. forvirring, desorientering, kognitiv overbelastning, vansker med å ta avgjørelser, langsom tale, ervervede eller anstrengelsesrelaterte lesevansker • 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 • 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 • Betydelige smerter kan oppleves i musklene, overgangen mellom muskler og sener, ledd, magen eller brystvegg. Smertene er av ikke-inflammatorisk natur og ofte vandrende, f.eks. generalisert hyperalgesi, utbredte smerter (kan tilfredsstille kriteriene for fibromyalgi), myofascielle eller utstrålende smerter.	

3. Søvnforstyrrelser

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

4. Nevrosensoriske, persepsjons og motoriske forstyrrelser

- **Nevrosensoriske og persepsjonsforstyrrelser:** f. eks. manglende evne til å fokusere synet, overfølsomhet for lys, lyd, vibrasjon, lukt, smak og berøring, svekket dybdesans
- **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 akkomodasjonsrespons i pupillene er vanlig. Søvnforstyrrelser viser seg som regel i akuttfasen 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 de tre følgende symptomkategoriene

1. **Influensalignende symptomer kan være residiverende 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. **Mottagelighet for virusinfeksjoner med forlengede restitusjonsperioder**
3. **Mage-/tarmsystemet:** f.eks. kvalme, magesmerter, oppblåsthet, irritabel tarmsyndrom
4. **Urogenitalt:** f.eks. økt vannlatingstrang eller hyppig vannlating, nokturni
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 rytmeforstyrrelser, 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, svetteepisoder, 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 fingerneglene bli mindre.

Pediatrike vurderinger

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

- **Hodepine:** Sterke eller kroniske hodesmerter er ofte invalidiserende. Migrene kan være ledsaget av et raskt temperaturfall, skjelving, oppkast, diaré eller uttalt svakhet
- **Nevrokognitive forstyrrelser:** Problemer med å fokusere blikket og lese er vanlig. Barn kan ha lese- og 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
• Smerter kan endres og flytte seg raskt. Hypermobile ledd er vanlig.
Utfyllende kommentar: <i>Svingninger og alvorlighetsgrad</i> for 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 nevroimmunologisk 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.
Utfyllende kommentar: <i>Pasienter som tidligere har tilfredsstilt alle kriteriene for ME, har fortsatt ME selv om effektiv behandling har redusert alvorlighetsgraden.</i>
Eksklusjonskriterier: <i>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.</i>
Primære psykiatriske lidelser, somatoform lidelse og stoffmisbruk er eksklusjonstilstander.
Pediatrik: "primær" skolefobi.
Komorbide tilstander: <i>Fibromyalgi, myofascialt smertesyndrom, temporomandibulært syndrom, irritabel tarmsyndrom, interstitiell cystitt, Raynauds fenomen, mitralklaffprolaps, migrene, allergier, kjemisk hypersensitivitetssyndrom, Hashimotos tyreoiditt, siccasyndrom, reaktiv depresjon. Migrene og irritabel tarmsyndrom kan forekomme forut for ME, men kan senere bli assosiert med tilstanden. Fibromyalgi overlapper.</i>

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, et al. Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-338. Opptrykk med tillatelse fra John Wiley & Sons. Noen notater er litt endret.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428x/full>
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/pdf>

Prinsipper for klinisk bruk

Generelle betraktninger: Den kliniske samtalen utvikler seg på basis av observasjoner, dialogen som følger sykdommens gang og hvilke konsekvenser tilstanden har ført til hos den enkelte pasient. Ha et åpent sinn og vær oppmerksom på:

1. **Symptomklyngevariabilitet:** Pasienter viser unike kombinasjoner av symptomer.
2. **Symptominteraksjon og sammenheng:** Symptomer som interagerer dynamisk innenfor en klynge og 'reiser sammen' deler sannsynligvis samme underliggende årsakssystem. Vær f.eks. oppmerksom på symptomer som aktiveres eller forverres med PENE. Influensalignende symptomer og forsinket energisvikt tyder på aktivering av immunsystemet.
3. **Skil primærsymptomer fra sekundærsymptomer og faktorer som fører til forverring:** Primære symptomklynger dannet av en sykdomsprosess, f.eks. for stor kognitiv utmattethet i kjølvannet av normal kognitiv anstrengelse, må atskilles fra sekundæreffekter som oppstår ved kronisk sykdom, for eks. bekymringer relatert til økonomi. Mange objektive mål/indekser kan skille mellom ME og primær depresjon, f.eks. reaksjon på trening, ledd- og muskelsmerter, sterke hodesmerter og tilbakevendende sår hals. Pasientenes kontekstuelle observasjoner vil bidra til å avgjøre hvilke symptomer som skyldes primær sykdomsstruktur og hvilke som er et resultat av faktorer i omgivelsene, som forverrer situasjonen, samt stressøkende faktorer, f.eks. omgivelser der ting skjer i stor fart, eksposisjon for toksiner.
4. **Symptomgrad og konsekvenser:**
 - Mild:** tilfredsstillende kriteriene og har et betydelig redusert aktivitetsnivå
 - Moderat:** omtrent 50 % reduksjon i aktivitetsnivå sammenlignet med nivået før sykdomsdebut
 - Alvorlig:** husbundet i beskeden grad
 - Svært alvorlig:** for det meste bundet til sengen og trenger hjelp med daglige funksjoner.

5. **Rangering av symptomintensitet:** Symptomintensiteten må vurderes/rangeres med jevne mellomrom for å sikre at behandlingsregimet har fokus på de mest intense symptomene. Både symptomintensitet og hierarkisk plassering svinger ofte.
6. **Total sykdomsbyrde må konstateres:** Alle aspekter ved pasientens liv – fysiske, yrkesmessige/utdanningsmessige, sosiale, emosjonelle og personlige daglige aktiviteter (ADL) må tas i betraktning når man vurderer den totale byrden. Snakk med pasienten for å identifisere akkumulerende effekter av symptomgrad, interaksjon og total sykdomsbyrde. Pasienter som prioriterer å drive med aktiviteter, kan være i stand til å gjøre én aktivitet ved å redusere aktiviteter på andre livsområder. Andre er totalt sengeliggende og hjelpetrengende.
7. **Diagnose:** En tentativ diagnose er basert på symptomer, og den vokser frem under forløpet av den kliniske undersøkelsen. Laboratorieprøver og andre undersøkelser bekrefter eller avkrefter den tentative diagnosen.
8. **Differensialdiagnose:** Den samlede patofysiologien ved ME er ganske distinkt. Basert på pasientens historie, risikofaktorer og symptomer, er det imidlertid viktig å utelukke andre infeksjose sykdommer som kan ligne på den totale, komplekse patofysiologien ved ME. Nye symptomer må undersøkes.

Pediatrike betraktninger: *Se individuell pediatrik vurdering, s. 32.*

Hvert enkelt barn (alle unge personer) vil ha sin egen unike kombinasjon av kriteriesymptomene for ME. Starten på ME hos barn skjer ofte ved 12 års alder, men er blitt diagnostisert hos et to år gammelt barn. Mer enn ett medlem av familien kan ha ME eller andre nevrologiske sykdommer.

1. **Intervju:** Dersom det er mulig, sørg for at begge foreldre er til stede under konsultasjonen, fordi de kan huske ulike symptomer, eller interaktive hendelser, som kan bidra til å fastslå starten på sykdommen og interaktive symptomklynger. Det forekommer at barn ikke forteller om symptomer fordi de ikke vet at de er unormale.
2. **Vurdér konsekvensene:** Barn kan ikke forventes å vurdere tidligere funksjonsnivå opp mot aktuelt nivå. Sammenlign utdanningsmessige, sosiale og sportslige aktiviteter samt hobbyer før og etter sykdomsdebut.
3. **Nevrologiske forstyrrelser:** Smerter, hodepine, treg informasjonsbearbeiding, vansker med å forstå og huske informasjon, problemer med å fokusere øynene og følge verbale instruksjoner, er fremtredende trekk som gjør læring utfordrende. Det foreligger ofte en markert reduksjon i skoleprestasjoner.
4. **Energisvikt, irritabilitet og tilpasning:** Barn kan ha korte perioder med hyperaktivitet etterfulgt av en periode med ekstrem svakhet. De har ofte humørsvingninger og kan bli irritable når de er tomme for energi. Barn kan takle utmattetheten ved å hvile, noe som feilaktig kan tolkes som latskap.
5. **Sekundær skolefobi:** Unge pasienter tilbringer mye av tiden, utenfor skoletid, med å hvile, mens barn med primær skolefobi deltar i aktiviteter og sosialt liv. Pasienter kan utvikle 'sekundær skolefobi' som følge av akademiske vansker, ME og mobbing.

INDIVIDUELL KLINISK VURDERING & DIAGNOSTISK MAL TIL BRUK VED ME

Navn:

Dato:

Klinisk intervju

Sykehistorie (kryss av for det som er aktuelt)

1. Hendelser i omgivelsene/miljøet før sykdomsstart: Infeksjon eller andre hendelser:

- ☐ bagatellmessige infeksjoner ☐ vaksinasjon ☐ infeksjon i øvre luftveier ☐ sinusitt
☐ pneumoni ☐ gastrointestinal tilstand etter sinusitt eller pneumoni ☐ dentale
infeksjoner ☐ vaginale infeksjoner, cystitt ☐ prostatitt ☐ blodtransfusjon

Eksposisjon for: ☐ syke personer ☐ ukjente smittestoffer pådratt under reise, særlig
etter vaksinasjoner ☐ forurenset vann ☐ dårlig kvalitet på resirkulert luft

Ikke-infeksiøs eksposisjon: ☐ utsatt for kjemiske giftstoffer ☐ tungmetaller

- ☐ muggsopp ☐ alvorlig fysisk traume, f.eks. wiplash/spinalskade/kirurgi ☐ anestesi
☐ unødig stress ☐ steroider (før eller under akutt luftveissykdom, kan forskyve
immunresponsen til Th2 og suppressere T-celleantallet) _____

Dato for sykdomsstart: _____ ☐ akutt ☐ gradvis ☐ infeksiøs _____ ☐ annet _____

Symptomer ved sykdomsstart: (indikér symptomklynger om mulig) _____

Symptomintensitet ved sykdomsstart: _____

Symptomenes varighet: _____

2. Medisinbruk: _____

Vaksiner og overfølsomhet (allergier): _____

Annen behandling: _____

3. Tidligere historie: funksjonsnivå før sykdomsdebut _____

Aktivitetsnivå før sykdomsdebut _____ %

4. Familiehistorie: _____

Systemgjennomgang: Mange symptomer involverer mer enn ett organsystem. Vær oppmerksom på
følgende & spesifiser hvis mulig:

Nevrologiske: ☐ kognisjon: ☐ vansker med å bearbeide informasjon ☐ vansker med å
organisere oppgaver ☐ vansker med å huske sekvenser ☐ informasjonsoverbelastning
☐ tap av korttidsminne

☐ **smarter:** ☐ hodesmerter ☐ muskelskjelettsmerter ☐ forverres ved fysisk og kognitiv
anstrengelse

☐ **søvnforstyrrelser:** ☐ forstyrret søvnmonnster ☐ våkner ikke uthvilt; søvntimer _____
søvnkvalitet (1-10) _____

☐ **nevrosensoriske- og persepsjonsforstyrrelser:** ☐ sensorisk overbelastning

☐ motorisk forstyrrelse _____

☐ **immunologiske:** ☐ tilbakevendende influensalignende symptomer som aktiveres/forverres
ved anstrengelse ☐ mottakelig for gjentatte infeksjoner

☐ **GI:** ☐ kvalme ☐ magesmerter ☐ oppblåsthet ☐ irritabel tarmsyndrom (IBS)

☐ overfølsomhet for mat/alkohol

☐ overfølsomhet for kjemikalier, spesifiser _____

☐ **Urogenitale:** ☐ overaktiv blæresyndrom ☐ frekvens ☐ nokturni _____

Energiproduksjon/ionetransport

Kardiovaskulære: ☐ ortostatisk intoleranse (OI – manglende evne til å tåle oppreist stilling)

☐ nevralt mediert hypotensjon (NMH) ☐ posturalt ortostatisk takykardisyndrom (POTS)

☐ palpitasjoner med eller uten kardiale arytmier ☐ ørhet _____

Respiratorisk: ☐ lufthunger ☐ tungpustet ☐ utmattede muskler i brystveggen _____

Endokrint og ANS: ☐ tap av termostatisk stabilitet ☐ intoleranse for hete/kulde

Anstrengelsesutløst nevroimmunologisk energisvikt (PENE)

☐ markert, rask fysisk og kognitiv tretthet som respons på anstrengelse _____

☐ symptomer som forverres ved anstrengelse _____

☐ anstrengelsesutløst energisvikt: ☐ umiddelbart ☐ forsinket ☐ langvarig

restitusjonsperiode

- ☐ energisvikt som ikke forsvinner ved hvile _____
☐ betydelig reduksjon i aktivitetsnivå sammenliknet med før sykdomsdebut, som følge av lav terskel for fysisk og mental trettbarhet (mangel på utholdenhet) _____

Aktivitetsnivå: ☐ 100% ☐ 90% ☐ 80% ☐ 70% ☐ 60% ☐ 50% ☐ 40% ☐ 30% ☐ 20% ☐ 10%

Symptomhierarki, type og intensitet _____

Sekundærsymptomer og faktorer som forverrer _____

Søvnkvalitet: skala fra 1-10 (meget god søvn 10): innsovningstidspunkt _____ varighet _____ problemer _____

Smerter: skala fra 1-10 (verste smerte noensinne - 10): _____ problemer: _____

Energi/utmattethet: skala fra 1-10 (svært mye energi 10): god dag _____ dårlig dag _____ I dag _____

Fysisk undersøkelse: Standardundersøkelse med fokus på

Temperatur _____ **pH** _____ **BT/puls:** 1. Liggende: **BT** _____ / _____ **Puls** _____
2. Umiddelbart etter oppreisning: **BT** _____ / _____ **Puls** _____ 3. Etter stående stilling i 3 minutter: **BT** _____ / _____ **Puls** _____ 4. Etter 5 minutter stående: **BT** _____ / _____ **Puls** _____
(NB! Noen bør stå ved siden av pasienten)

Nevrologiske

SNS: refleksundersøkelse: (nakkefleksjon & -ekstensjon kan fremheve abnormiteter som skyldes cervikal myelopati)

Nevrokognitive: ☐ treg tankegang ☐ svekket konsentrasjon ☐ vansker med å huske spørsmål

- ☐ kognitiv utmattelse: ved vurdering av 7-serie subtraksjon (trekker 7 fra 100) _____
☐ kognitive forstyrrelser: (f.eks. serie med subtraksjon av 7 samtidig med tandem gange) _____

Smerter/muskelskjelett: ☐ hyperalgesi ☐ utbredte ☐ myofasciale eller utstrålende

- ☐ muskel-/leddbånd forbindelsen ☐ stive muskler; ledd ☐ inflammasjon ☐ hypermobilitet
☐ innskrenket bevegelse; positive triggerpunkter _____/18. ☐ Tilfredsstiller fibromyalgi-kriterier; muskeltonus ☐ paretisk ☐ spastisk; muskelstyrke _____

Nevrosensoriske, perseptuelle og motoriske forstyrrelser: ☐ unormal akkomodasjonsrespons i pupillene ☐ suborbital hyperpigmentering; ☐ tandem gange ☐ forover ☐ bakover ☐ Rombergs test ☐ refleksundersøkelse _____

Immunologiske: øm lymfeadenopati: ☐ cervikalt ☐ aksillært ☐ lyskeregeion (mer fremtredende i akutfasen) ☐ oppblomstring ved anstrengelse ☐ crimson crescents i tonsillar fossa: ☐ avgrenset mot marginer på begge fremre og faryngeale pilarer ☐ om pasienten ikke har tonsiller, antar de en bakre posisjon i orofarynx ☐ splenomegali

Gastrointestinale: ☐ økte tarmlyder ☐ oppblåst mage ☐ bukømhhet; epigastriet (magesekken) ☐ høyre, nedre kvadrant (terminale ileum) ☐ venstre nedre kvadrant (colon sigmoideum) - de fleste pasienter har ømhhet i 2-3/3 områder

Kardiovaskulære & respiratoriske: ☐ arytmier ☐ BT som ovenfor ☐ marmorerte ekstremiteter ☐ ekstrem blekhet ☐ Raynauds fenomen ☐ tilbaketrukne måner på fingernegler (kronisk fase) _____

Protokoll for laboratorieprøver & andre undersøkelser: Diagnostiser ved hjelp av kriterier. Bekreft ved hjelp av laboratorieprøver og andre undersøkelser.

Et omfattende testpanel vil gi et mer robust grunnlag for å identifisere symptom mønstre og avvik, samt bidra til en mest mulig hensiktsmessig behandling.

Laboratoriske rutineprøver: ☐ Komplett blodtelling ☐ fastende bl.s. ☐ SR ☐ Ca ☐ Fosfor ☐ Mg ☐ Vit D3 ☐ B12 & folat ☐ ferritin ☐ sink ☐ totalprotein ☐ Hb A1C ☐ serum elektrolytter ☐ TSH ☐ proteinelektroforesescreening ☐ CRP ☐ kreatinin ☐ EKG (U- og T- takker) ☐ CPK ☐ leverfunksjon ☐ revmatoid faktor ☐ antinukleære antistoffer ☐ urinanalyser ☐ essensielle fettsyrer ☐ coenzym Q10 ☐ immunglobuliner ☐ døgnkurve for kortisol ☐ vevstransglutaminase (IgA anti-tTG) ☐ serotonin

Laboratoriske tilleggtester: (på indikasjon ut fra symptomer, sykehistorie, klinisk vurdering,

laboratoriefunn, risikofaktorer) ☐ 24 timers fritt kortisol i urin ☐ DHEA sulfat ☐ ACTH
☐ røntgen thorax ☐ hormoner, inkludert fritt testosteron ☐ panoramarøntgenbilde av
tannrøtter ☐ aminosyreprofil ☐ ultralyd abdomen ☐ laktose/fruktose pustetest

Ytterligere testing rettet mot ME, på indikasjon. Noen tester er på forskningsstadiet,
men kan identifisere funksjonsforstyrrelser og bidra til å styre behandlingen.

Virustester bør tolkes av leger som er spesialister på området.

Patogen	Tester	Patogen	Tester
☐ Enterovirus	RT-PCR, serologi, biopsi fra magesekken	☐ mykoplasma	DNA-PCR, serologi
☐ EBV ☐ CMV ☐ HHV-6	DNA-PCR, serologi, antigenemi	☐ Borrelia burgdorferi	DNA-PCR, serologi, Western Blot
☐ Chlamydia pneumonia	DNA-PCR, serologi	☐ Parvovirus B19	DNA-PCR, IgG, IgA

Immunsystemprofiler: ☐ * **↓ NK-cellefunksjon & ↓ cytotoxisitet:** ☐ B- & T-cellefunksjon
☐ IgG ☐ IgG subklasse 1-4 ☐ IgA ☐ IgM (immunkifte fra Th1 til Th2) ☐ cytokin/kjemokin-
profil (94% nøyaktighet): ☐ IL-8, IL-13, MIP-1β, MCP-1, IL-4 ☐ væskestrømcytometri for
↑ lymfocytaktivitet ☐ ↑ 37 kDa 2-5 RNase immunttest – defekt ratio & bioaktivitet
☐ panel for matoverfølsomhet ☐ kjemisk overfølsomhet ☐ avføringsprøve (Whole Crop
Barley test for å sjekke melkesyre-/bakteriebalansen), egg og parasitter ☐ autoimmun-
profil **Intestinal dysbiose:** ☐ IgA & IgM i serum for intestinale aerobiske bakterier
☐ ↑ leukocyt elastase-aktivitet ☐ ↑ IgG matintoleransetest ☐ toksoplasmose

Nevrologisk og statisk testing: ☐ * **SPECT-skanning med kontrast –**

↓ blodgjennomstrømning i cerebellar kortikal region (rCBF) i frontal-, parietal, temporal- og
oksipital region & hjernestammen – jo flere områder av hjernen som har nedsatt
blodgjennomstrømning, jo større er indikasjonen på økt sykdomsgrad ☐ **MR caput** (økt
T2-vektede bilder av høyere hvit hjernesubstans & tap av grå hjernesubstans) & utelukke
MS ☐ **MR av ryggsoylen** (dynamisk skiveutbulning/herniering, stenose) ☐ **søvnstudie**
(↓ søvn i stadium 4, søvnmønster & utelukke behandlingsmulige søvnforstyrrelser –
obstruktive søvnapné syndromer, cerebral søvnapné, etc.)

PENE: 8-10 minutters arbeidsbelastningstest to påfølgende dager (måling av hjerte-, lunge- og
metabolsk funksjon) – kun ME-pasienter viser betydelig verre skårer på andre testdag & unormal
restitusjon etter anstrengelse.

* **Ergospirometritest med måling av gassutveksling** – (2 påfølgende dager) – måler
kardiovaskulær-, pulmonal og metabolsk respons ved hvile og under trening ☐ maks.
oksygenopptak VO₂ eller VO₂ ved anaerobisk terskel (AT) - reduksjon på 8 % eller mer på
testen andre dag tyder på metabolsk funksjonsforstyrrelse ☐ blodprøve etter trening viser en
økt ekspresjon i sensoriske-, adrenerge- og immunologiske gener – økning i metabolitt-
reseptorer som er unike for ME.

Energimetabolisme/energitransport: ☐ ATP-profil – identifiserer utilstrekkelig energi på
grunn av forstyrrelse i cellerespirasjon ☐ ytterligere ATP-relaterte parametere, superoksid
dismutase og cellefri DNA **Respiratorisk:** ☐ lungefunksjonstest **Kardiovaskulært:**
☐ **vippetest** for å bekrefte OI (70-80 ° vinkel, kontinuerlig pulsmåling, BT med jevne
mellomrom – i 30 minutter eller til nærsynkope) **Reduksjon i kardialt minuttvolum** –
funksjonsforstyrrelse i venstre ventrikkle ☐ **24 timers Holter-monitorering** ved mistanke
om arytmi, NMH/POTS, myokarditt (merknad: repeterende oscillerende T-bølge inversjon
og/eller utflating av T-takker, typisk for ME, kan subsummeres under uspesifikke T-
bølgeendringer)

Differensialdiagnoser: Ved indikasjon, på individuell basis, utelukk andre sykdommer som
muligens kan ligne på den omfattende, komplekse symptomatofysiologien som definerer
ME: F.eks. **Infeksiøse tilstander:** TB, AIDS, Lyme-sykdom, kronisk hepatitt, infeksjoner i
endokrine kjertler **Nevrologiske:** MS, myasthenia gravis, B12 **Autoimmune tilstander:**
polymyositt & polymyalgia rheumatica, reumatoid artritt **Endokrine:** Addisons sykdom,
hyper- og hypotyreoidisme, Cushings syndrom **Kreft, Anemier:** jernmangel, B12
(megaloblastisk) **Diabetes mellitus, Forgiftninger**

Eksklusjonstilstander: primære psykiatriske lidelser, somatoform lidelse, stoffmisbruk & pediatrisk primær skolefobi	
Komorbide tilstander: myofascialt smertesyndrom, temporomandibulært smertesyndrom, interstitiell cystitt, Raynauds fenomen, økt vannlatingstrang, mitralklaffprolaps, Hashimotos tyreoiditt, siccasyndrom, reaktiv depresjon, allergier, kjemisk hypersensitivitetssyndrom, etc. Fibromyalgi er en overlappende tilstand. Irritabel tarmsyndrom & migræne kan forekomme før ME, og senere bli assosiert med ME	
Internasjonale konsensuskriterier for ME	
_____ obligatorisk	Anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt (PENE) 1. Betydelig, rask fysisk eller kognitiv tretthet som respons på anstrengelse 2. Anstrengelsesutløst symptomforverring 3. Anstrengelsesutløst utmattelse: umiddelbart eller forsinket 4. Restitusjonsperioden er forlenget 5. Lav terskel for fysisk og mental tretthet (mangel på stamina) resulterer i en betydelig reduksjon i aktivitetsnivå sammenliknet med før sykdomsdebut
_____ 3	Nevrologiske forstyrrelser: 1 eller flere symptomer fra denne kategorien ___ 1. Nevrokognitive svekkelser ___ 2. Smerter ___ 3. Søvnforstyrrelser ___ 4. Nevrosensoriske, persepsjons- og motoriske forstyrrelser
_____ 3	Immunologiske, gastrointestinale & urogenitale forstyrrelser: 1 eller flere fra 3 kategorier ___ 1. Influensalignende symptomer: tilbakevendende, kronisk, forverres ved anstrengelse ___ 2. Mottakelig for virusinfeksjoner – langvarig restitusjonsperiode ___ 3. Forstyrrelser i gastrointestinaltraktus ___ 4. Urogenitale forstyrrelser ___ 5. Overfølsomhet
_____ 1	Energiproduksjon/transportforstyrrelser: Minst ett symptom ___ 1. Kardiovaskulært ___ 2. Respiratorisk ___ 3. Tap av termostatisk stabilitet ___ 4. Intoleranse for ekstremtemperaturer (hete/kulde)
Diagnose	___ ME ___ Atypisk ME: tilfredsstillende kriterier for PENE, men mangler to eller flere av kriteriene som kreves. ___ Andre _____
Sykdomsstart	☐ akutt ☐ gradvis ☐ infeksiøs _____ ☐ annen _____
Alvorlighetsgrad	☐ mild: tilfredsstillende kriterier, betydelig redusert aktivitetsnivå ☐ moderat: ~ 50% reduksjon i aktivitetsnivå ☐ alvorlig: for det meste husbundet ☐ svært alvorlig: for det meste sengebundet, trenger assistanse med personlig omsorg
Subgrupper	Fremtredende klynge: ☐ nevrologiske ☐ immunologiske ☐ metabolske/kardiorespiratorisk ☐ eklektisk (balansert)
Malen for diagnostikk kan kopieres og brukes ved utredning av pasienter, til undervisning og for andre formål	
© International Consensus Panel	

INDIVIDUELL HÅNTERING OG BEHANDLING

Mål

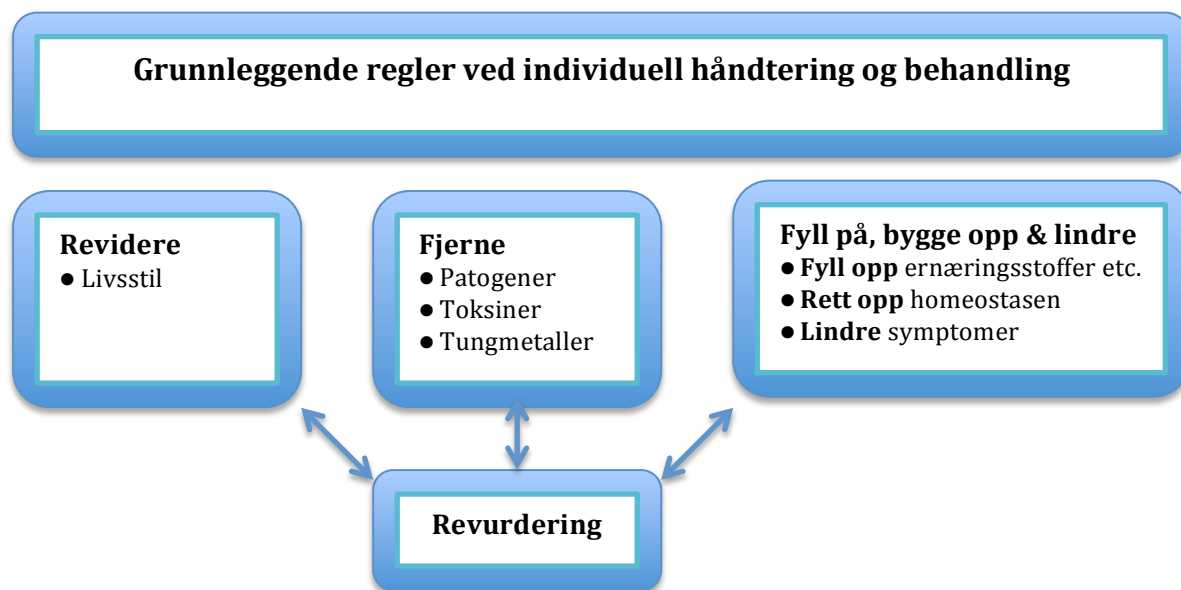
1. **Å støtte opp om pasientens velvære** ved å gi vedkommende en nøyaktig diagnose, respektere hans/hennes sykdomserfaring, gi forsikringer om at sykdommen er reell, formidle et realistisk håp og sørge for kontinuerlig omsorg/behandling.
2. **Å styrke pasientens egne evner gjennom å samarbeide** med pasienten når det gjelder håndteringen av ME og gi forsikringer om at han/hun vil beholde sin autonomi når det gjelder det komplekse sykdomsbildet samt avpasning og håndtering av aktiviteter.
3. **Å optimalisere funksjonsnivået** uten at symptomer forverres.

Retningslinjer

1. **Patofysiologien ved ME, og laboratoriefunn**, må reflekteres i alle programmer som omfatter behandling og håndtering av tilstanden. Negative reaksjoner på anstrengelse akkompagnert av en langvarig restitusjonsperiode må respekteres og tas hensyn til. Alt helsepersonell må ha kunnskap om ME.
2. **Prioritéér arbeidet med de mest plagsomme symptomene og funksjonsforstyrrelsene** for å kunne finne frem til de beste behandlingsstrategiene.
3. **Start behandlingen umiddelbart** basert på kliniske parametere og laboratoriefunn.
4. **Identifiser og iverksett behandling av komorbide tilstander & gjør noe med faktorer som bidrar til forverring.**
5. **Den behandlende lege har ansvar for pasientens behandling.** Koordinér henvisninger og behandlingsanstrengelser. Sengebundne pasienter kan ha behov for kontakt via telefon, hjemmetjenester og hjelpemidler.
6. **En omfattende og helhetlig tilnærming er meget viktig.** Laboratoriefunn er svært nyttige, men det er viktig å forstå forskjellen mellom å behandle pasienten og å behandle laboratorieresultater.
7. **Personlig behandlingsplan: involver pasienten når det gjelder å sette realistiske mål og i utviklingen av et individualisert program, basert på hans/hennes høyest prioriterte helseproblem.** Planen må være fleksibel, reflektere underliggende patofysiologi og legge til rette for bedring. Vurdér alle aspekter ved pasientens liv. Start på et nivå som vil sikre at pasienten lykkes, bidra til bevisstgjøring av tidlige varseltegn fra kroppen, energisparing samt planlegg alternative strategier for dager med lavt energinivå. Terapeutisk allianse er en integrert del av støtten som gis i forhold til pasientens egen evne til å håndtere problemene.

Medisineringsprinsipper og forsiktighetsregler

1. **Identifiser patologiske komponenter ved symptomer** og **rett behandlingen mot årsak.**
2. **De fleste pasientene er svært følsomme for medisiner.** Start med lav dose – øk langsomt! Dosenivå er ikke gitt fordi det anbefales at dosen reduseres, i det minste i starten. Start med 1/4-1/2 av anbefalt dose. Medikamenter kan justeres eller endres periodisk for å unngå toleranseutvikling for ett medikament. Unngå bruk av trisykliske antidepressiva, pregabalin og quetiapine hos overvektige pasienter.
3. **Pasienter trenger å vite** hvorfor de tar medikamentene. Gi informasjon om bivirkninger!
4. **Ingen legemidler er universelt effektive.** For å identifisere effekt og bivirkninger, legg til eller gjør endringer for kun ett medikament av gangen. Avvei nytten mot eventuelle bivirkninger.
5. **Sørg for at regimet er så enkelt som mulig**, så effektivt og billig som mulig.



Endring av livsstil: Selvhjelpsstrategier

Selvhjelpsstrategier bidrar til at pasientene er mer proaktive når det gjelder å spare energi, minimere symptomoppblomstringer og maksimere funksjonsevnen. Pasienten kan bruke selvhjelpsstrategier for å støtte opp om, og optimalisere, kroppens egen evne til å lege seg selv. Helsearbeidere og pasienten bør jobbe sammen som et team. Det er viktig at pasienten lærer hvordan problemer skal løses for å håndtere egenomsorgen i dagliglivet, dersom vedkommende er i stand til det.

Opplæring og personlig utvikling: Kunnskap er makt

1. **Møt pasientens partner/familie** så raskt som mulig etter at diagnosen er stilt for å diskutere ME; hva som kan forventes. Støtt opp om pasientens forsøk på å utvikle selvhjelpsteknikker og gi realistisk håp. Del ut skriftlig opplæringsmateriell.
2. **Notater:** Det er nyttig om pasienten tar med seg en annen person til konsultasjonen. Vedkommende kan ta notater som kan gjennomgås senere.
3. **Pasienten må oppmuntres** til å stole på sine egne følelser og erfaringer.
4. **Anerkjenn og unngå stressfaktorer samt andre faktorer som fører til forverring.** Foreta endringer i omgivelser og forvaltning av energi.

Maksimering av søvn

Søvnforstyrrelser vises typisk som langvarig søvn, noen ganger ekstremt i akutfasen og utvikler seg ofte til snudd søvnrytme i kronisk fase. Pasienten bør:

1. **Redusér inntak av stimulerende stoffer** som kaffe, alkohol og slimhinneavsvellende preparater. Sørg for rolige omgivelser.
2. **Avpass aktivitetsnivået på dagtid** og legg inn hvileperioder. Anstrengelse ut over kroppens tålegrense, kan forsterke innsovningsvanskene.
3. **Lytt til kroppen** og hvil eller sov etter behov. Søvnforstyrrelser og manglende evne til å produsere energi ved behov, gjør det viktig at man ikke tømmer energireservene helt.
4. **Sørg for en mest mulig regelmessig leggetid.** Imidlertid må søvn prioriteres når det er nødvendig. I den kroniske fasen, vil innlagte, korte høneblunder på dagtid kunne bidra til å etablere en fast leggetid.
5. **Å drive med rolige aktiviteter** eller lytte til avslappende musikk før sengetid, kan være nyttig. De som er alvorlig syke eller er i akutfasen, kan sove mesteparten av tiden, men søvnen er ikke oppfriskende.

6. **Ta et varmt bad** (ikke alle tåler dette) før leggetid og hold kroppen varm gjennom natten.
7. **Hold soverommet mørkt og stille:** bruk lystette gardiner, snu urviseren på klokken bort fra sengen, bruk øyemaske og/eller øreplugg om nødvendig.
8. **Støtt kroppen:** sørg for at madrassen og puten gir kroppen god støtte.
9. **La soverommet være et sted fritt for bekymringer,** reservert for søvn og sex.
10. **Dersom det er umulig å sove:** stå opp, gå til et annet rom og driv eventuelt med beroligende meditasjon eller avslappende aktiviteter.

Ernæring, diett og væskebalanse

De biokjemiske og ernæringsmessige behovene hos hver enkelt er helt forskjellig. Standarder for vitamininntak er basert på en anslått mengde som kreves for å hindre åpenbare mangelsymptomer. Vitaminer, mineraler, fordøyelsesenzymer, samt matintoleranseprofiler, vil kunne bidra til å sikre at pasientene får i seg det næringsinntaket som er nødvendig for bedring.

1. **Sørg for god væskebalanse:** ca. 30ml vann pr. kg kroppsvekt.
2. **Spis en balansert, næringsrik diett til faste tider.** Å spise 3 små måltider og 2-3 mellommåltider, er mindre belastende for fordøyelsessystemet og bidrar til å stabilisere blodsukkeret, og å unngå hypoglykemi. De fleste friske grønnsaker, frukt og urter er rike på antioksidanter og næringsstoffer.
3. **Ingen diett passer for alle.** Generelt sett har pasientene det bedre om de holder seg til en diett bestående av protein, grønnsaker og frukt, men lite fett. Spis en liten porsjon protein ved hvert måltid. Spis variert mat.
4. **Sensitivitet/overfølsomhet** for gluten, melk, melkeprodukter og egg er vanlig. Gjennomfør eliminasjon for å avdekke overfølsomhet om nødvendig.
5. **Reduser mengden raffinerte matvarer:** f.eks. farin og fint mel. Reduser inntaket av polert ris for å unngå mangel på vitamin B1.
6. **Unngå bearbeidede matvarer:** tilsetningsstoffer som glutamat og kunstige søtningsstoffer. Begrens inntaket av sukker og alkohol.
7. **Spis så mye organisk** mat som mulig. Prioritér: grønne grønnsaker, bær, epler, frukt med mykt skall. Bløtlegning av ikke-organiske produkter gjøres i vann tilsatt 1 spiseskje sitronsaft og 1 spiseskje havsalt i 20 minutter. Dette bidrar til å redusere toksininnholdet.
 1. **Ta en multienzymtablett** til måltidene om nødvendig, eller hvis det foreligger irritabel tarmsyndrom.
 2. **Ta ernæringstilskudd** om nødvendig. Et multivitamin- og multimineraltilskudd vil sikre et minimum av anbefalt daglig inntak. Vurdér vitamin B-kompleks, D3, fiskeolje med omega 3 fettsyrer og koenzym Q10.
10. **Etterfylling av elektrolytter** kan være nyttig.

Energibudsjett/bank (EBB)

Aktivitetsavpasning er ikke en kur, men viktig fordi det gjør pasienten i stand til å bruke sin begrensede energi på best mulig måte. På samme måte som for et husholdningsbudsjett, er det slik at jo mer begrenset energien er, jo viktigere er det å **prioritere** energiforbruket og **budsjettere** bruken av energien. Ideelt sett burde pasientene jobbe med å opprette fire typer energikontoer.

EBB kontoer	Beskrivelse
ADL	Første prioritet er å spare energi til de viktige aktivitetene i dagliglivet.
Øyeblikkelig hjelp	Spare noe energi til uventede hendelser som krever ekstra energi.
Deling	Budsjettér noe tid til kontakt med andre, enten pr. telefon, e-post eller personlig. Å snakke og lytte kan være utmattende slik at disse periodene bør holdes veldig korte, med hvileperioder før og etter. Prioritering er svært viktig.
Investering av spart energi	Ideelt sett, bør det spares noe energi hver dag for å kunne bli sterkere og dermed investere i fremtidig helse.

Problem: Typisk sett overvurderer pasientene hva de kan gjøre og er ikke klar over at de har overanstrengt seg før de havner over i 'krasjmodus'.

Mål: Optimaliser daglig funksjonsnivå og aktivitetsutholdenhet **uten** at symptomene forverres.

Patologiske komponenter: PENE: anstrengelsesutløst fysisk og mental energisvikt, smerter, immunaktivering og symptomoppblomstring • nedsatt cerebral oksygen • svekket aerobisk energimetabolisme • nedsatt anaerobisk terskelpuls • nedsatt maks VO₂ og arbeidskapasitet • nedsatt evne til å produsere energi etter gjentatt trening • ortostatisk intoleranse • avvik i hjerterfunksjon • langvarig restitusjonsperiode • manglende evne til å kvitte seg med acidose

Både submaksimal, og selvstyrt, fysiologisk begrenset trening kan føre til anstrengelsesutløst neuroimmunologisk energisvikt (PENE).

Selvhjelpsstrategier ved EBB: opplæring, funksjonskapasitet og aktiviteter

Pasienten må alltid være den som har kontroll over aktivitetsavpasningen og varigheten av enhver aktivitet. Pasienten må oppmuntres til følgende:

- 1. Legg merke til kroppssignalene og være oppmerksom på små tegn som varsler om overanstrengelse:** Det er viktig at pasienten lærer å gjenkjenne tidlige varselsignaler på at han/hun har gått ut over kroppens energigrenser.
Selvhjelpsstrategier: Bruk pulsmåler med alarm innstilt på 5 % under anaerobisk terskel. Stopp aktiviteten når alarmen piper. Ligg ned og hvil. Forsøk å finn ut hvilken type aktivitet, aktivitetslengde, eller triggerfaktorer, som fører til at alarmen går. Øv opp evnen til å oppdage små forskjeller i hvordan kroppen oppleves, f.eks. om føttene er kalde, om det oppstod følelse av forvirring, etc.
Andre redskaper/tiltak: • aktivitetslogger • kurver/grafer • bruk av utstyr, slik som skritt-teller eller aktigraf, kan hjelpe pasienten til å bli lydhør for små tegn på overanstrengelse • ta kroppstemperaturen før og etter aktivitet: et fall i temperatur indikerer at pasienten har gjort for mye. En daglig aktivitetslogg bør inkludere varighet og kvalitet på søvn, funksjonsnivå (1-10), aktivitetstyper og -varighet, tidspunkter, endringer i symptomer eller symptom-intensitet, endringer i temperatur, forverringsfaktorer, etc.
- 2. Priorité, priorité, priorité!** Jo mer begrenset energi, jo viktigere er det å prioritere hva som er viktigst å gjøre. Pasienten må kjenne sine energigrenser og den spesifikke aktivitetsavpasningen som nødvendig for å utføre en aktivitet, slik at det kan tas informerte beslutninger når det skal avgjøres hvilke aktiviteter som er mest hensiktsmessige.
- 3. Vær aktiv innenfor egne begrensninger og hvil hyppig: Å alternere mellom korte aktivitets- og hvileperioder gjør pasienten i stand til å gjøre mer i det lange løp.** Hvil alltid før og etter en aktivitet. Finn en aktivitet som det er hyggelig å drive med.
- 4. Sett personlige rammer og aktivitetsgrenser.** Lær å si 'NEI' uten å føle skyld. Spar energi til ADL-aktiviteter, etc.
- 5. Tilpass kroppsstillingen:** (å stå vs. å sitte vs. å ligge ned). Bruk leddbeskyttelse om nødvendig.
- 6. Optimaliser funksjonsnivå:** Avhengig av alvorlighetsgrad kan noen, men **ikke alle**, pasienter i kronisk fase være i stand til å legge inn noen korte aktiviteter i løpet av dagen for å bidra til å opprettholde og forbedre funksjonsnivået. Overvåk funksjonsnivået (1-10) innledningsvis og på løpende basis. **Start langsomt – øk sakte.** Bruk en pulsmåler med alarmgrense innstilt litt lavere enn anaerobisk terskel slik at det blir mulig å få biofeedback. Pusteøvelser fremmer avslapning og styrker respirasjonsmusklene. Aktiv strekking samtidig med innpusting forbedrer bevegelsesspenningen og fleksibiliteten. Disse øvelsene kan gjøres enten sittende eller liggende. Hvis, og når, det er mulig, legg til litt motstand (elastiske bånd), gå korte turer eller svøm. Bruk god kroppsmekanikk og ergonomikk. Gå ikke ut over energigrensene – adlyd pulsmåleren. **Merknader:** Aerobisk metabolisme kan være svekket. *Driv ikke trening i forurensede omgivelser.*
- 7. Finn frem til alternative strategier** for dager med lavt energinivå.
- 8. Rutineforenkling & energisparing:** Lag f.eks. mat som rekker til 2 eller flere måltider. Velg faste plasser for oppbevaring av ting, f.eks. nøkler.
- 9. Gjør endringer i omgivelsene,** unngå multisensorisk overbelastning, bruk hensiktsmessige hjelpemidler.
- 10. Unngå å få underskudd på noen av energikontoene** når dagen er over, hvis det er mulig.

Fjerne patogener, toksiner og tungmetaller

1. **Mikroorganismer:** Pågående infeksjoner forverrer symptomer og øker uførheten. Antivirale midler og antibiotika bør brukes med forsiktighet. Identifiser infeksjonsagensen (s. 22) og henvis pasientene til spesialist i infeksjonssykdommer. Følgende korte beskrivelser gis til din informasjon.

Ikke-farmakologiske: • prebiotika • probiotika • vitamin C • B12 • L-glutation
• antioksidanter

Farmakologiske: Antivirale midler – lymfotrope virus og andre virus: • Valaciclovir (når herpes er bekreftet) • Ganciclovir • Valganciclovir (Ganciclovir prodrug) • Cidofovir • CMX001 • Foscarnet • Acyclovir

Immunboostere • oxymatrine (for enterovirusinfeksjoner) • omega 3 essensielle fettsyrer

Antibiotika: 21 dagers kur eller alternering mellom 8-10 dager med antibiotika, etterfulgt av 3 uker prebiotika og probiotika til infeksjonen er under kontroll. Eldre antibiotika anbefales for å unngå utvikling av resistens mot nyere antibiotika, som det kan bli behov for i spesielle, akutte situasjoner. **Bakterier, mykoplasma & Chlamydophila pneumoniae:** • Doksykylin • Clarithromycin • Ciprofloxacin • Azithromycin.

Intestinal dysbiose: • Erythromycin eller • Clarithromycin eller • Xifaxan med probiotika • VSL-3 • Mutaflor – for å komme seg etter hver behandling & gjenoppbygge tarmbakteriene. Behandling undertrykker overvekst.

Anaerobiske bakterier i munnhulen produserer svært giftige avfallsprodukter. Desinfeksjon med diodelaser inaktiverer mange bakterier og gifter og reduserer lommer i gommen.

Midler mot sopp: candida metaboliserer sukker til aldehyder. Dette behandles med antisoppmidler.

2. **Toksiner:** Fjern toksiner fra kjemikalier (f.eks. PCP, DU, organofosfater) og fra mikroorganismer som kan bygges opp inni, og rundt, celler. Toksinene kan forårsake et Th1/Th2-skifte og hemme cellerespirasjonen • drikk ikke-klorinert vann • omega 3 essensielle fettsyrer • bentonittleireavgiftning
3. **Tungmetaller:** forstyrrer immunsystemet. Strukturen på ett av RNase L fragmentene er nesten helt identisk med et protein som er involvert i fjerning av tungmetaller og giftige kjemikalier. Når dette proteinet blir blokkert, begynner cellen å bli følsom for kvikksølv. Fjern tungmetaller • vurdér chelatering (ikke dokumentert)

Fyll på næringsstoffer, gjenopprett homeostasen og lindre symptomer

Fyll på med probiotika, hydrering, ernæringsstoffer, vitaminer, mineraler/elektrolytter, enzymer, antioksidanter.

Gjenopprett cellulær oksygenering, syre/base balanse (pH), søvn, balansert tarmflora, hormonbalanse

1. **Cellulær oksygenering:** Når cellerespirasjonen faller, reduseres respirasjonsenzymer og cellene kan ikke produsere adekvat aerobisk energi, mitokondriene blir ødelagt og innskrenker transporten av cellulær oksygen. Utilstrekkelig nivå av omega 3 essensielle fettsyrer kan innskrenke oksygenutvekslingen gjennom celleveggen.

Ikke-farmakologiske: • omega 3 essensielle fettsyrer – fiskeolje, linfrøolje • metylsulfonfylmetan (MSM)

2. **Hydrering:** Ca. 30 ml vann pr. kg kroppsvekt daglig.

3. **Syre-/basebalansen:** For å opprettholde pH i blodet på 7,4, bruker kroppen lagrede alkaliske mineraler som buffere for å nøytralisere et for høyt syrenivå. For høye mengder av syre-substanser og gifter blir deponert i celler, noe som reduserer cellenes oksygennivå og øker mottakeligheten for sykdom.¹⁵¹ Kontroller pH regelmessig.

Ikke-farmakologiske: • spis fersk frukt og grønnsaker • fyll på med mineraler og vitaminer • fjern toksiner • alkalisk vann • betaine hydroklorin til måltider ved for lite magesyre • pH-balansere • 1 teskje natron oppløst i ett glass vann – en time etter måltid, 2 g daglig.

4. **Vitaminer og mineraler:** Vitaminer er generelt sett kofaktorer som hjelper enzymer med å bruke næringsstoffer. Anbefalt standard inntak er basert på en mengde som er nødvendig for å hindre åpenbar mangel. En vitamin-/mineralprofil er nyttig for å sikre at pasientene får i

seg optimalt med ernæringsstoffer, noe som fremmer tilhelingsprosessen. Mangel på vitaminene C, D3, B12 og andre B-kompleks vitaminer, magnesium, kalium, natrium, sink, L-tryptofan, L-carnitin, coenzym Q10 og essensielle fettsyrer er rapportert.¹⁵²

Vitaminer: **Vitamin D3:** kalsiummetabolisme, bidrar til friske knokler & til å regulere hjertebank; **B-kompleks:** metabolisme, RNA & DNA syntese, celleoksidering, antistoffproduksjon & bidrar til at nervernes helse; **Vitamin C:** antioksidant, friske binyrer, kollagen, kapillærvev, bekjemper infeksjon; **Vitamin A & E:** antioksidanter, helsen til røde blodceller, proteinsyntese. Vitaminene A, D & E er fettløselige og kan føre til forgiftning dersom inntaket blir for stort.

Mineraler: **Kalsium:** friske knokler & tenner, hjerterytmeregerende; **magnesium:** kalsium og vitamin C-metabolisme, nevrologiske og muskulære systemer; **kalium:** nerver, muskeltonus, hjerteaksjon, enzymreaksjoner; **sink:** normal vevsfunksjon, protein og karbohydratmetabolisme; **mangan:** aktiverer enzymer; **natrium:** bidrar til å regulere syre-/base balansen, muskelkontraksjon. **Spormineraler:** involvert i mange kroppsprosesser.

Nevrologiske

1. Søvnforstyrrelser: vurder søvn lengde og oppfriskende kvalitet

Mulige patologiske symptomer/komponenter: • for lite søvn i stadium 3 og 4, fasen da kroppen bygges opp • følelse av oppgirethet • unormalt lang innsovningstid • urolig søvn • komalignende søvn • tidlig oppvåkning • klarer ikke sovne om igjen • ikke oppfriskende søvn • morgentivhet & 'hjernetåke'.

Identifiser og iverksett behandling av andre tilstander som knyttes til søvnforstyrrelser:

• obstruktive søvnapné syndromer • cerebral søvnapné • restless leg syndrom • periodiske benbevegelser under søvn • leggekramper

Ikke-farmakologiske: • søvnhygiene • avslapning • nakkepute • kalsium og magnesium-salter • melatonin

Farmakologiske: innsovningsmidler: sedativa/hypnotika • Zopiclone • Zolpidem • Zaleplon

• Eszopiclone; **midler som understøtter søvn:** • Trazodon • trisykliske antidepressiva (TCA) – Doksepin, Amitriptylin, (lav dose over kort tid – bivirkningene kan være sterke) • L-tryptofan; **muskelavslappende:** • Baklofen

2. Smerter

Mulige patologiske typer/komponenter: • endret sensorisk informasjon og smertebearbeiding i hjernen som blir oppfattet som smerte • perifere nevropatier • redusert smerteterskel • feilregulering av natriumkanaler og ionetransport • magnesiummangel • inflammatoriske tilstander • **muskel smerter generert av bevegelser:** paretisk (reduksjon av muskelmasse/muskeltonus), spastisk – (økt muskelmasse/muskeltonus) • strukturell smerte • svikt i støttestrukturer; • ulike smertediagrammer og deskriptive ord bidrar til å avgjøre smertetype: • verkende • hoggende • lynlignende smerter • prikking og stikking; (visuell analog skala: anslå intensitet)

Lokal smerte skal behandles fordi den kan forsterke generell smerte.

Ikke-farmakologiske: unngå faktorer som øker smertene • aktivitetsavpasning • lokal hete eller kulde • forsiktig uttøying; **manipulativ kroppsbehandling:** • lett massasje • fysioterapi • kiropraktikk • myofascial frigjøringsteknikk; avslapningsteknikker: • biofeedback • ultralyd • meditasjon; TENS (transkutan elektrisk nervestimulering) • akupunktur • magnesiumsulfat (for muskelpasmer) • hydroterapi • synaptisk elektronisk aktivering

Farmakologiske: salve til lokal applikasjon; **antiinflammatoriske/degenerative/nevropatier:** • NSAIDs • Ibuprofen i en kort tid • Naproxen; **COX-2 hemmere:** celecoxib; **antikonvulsiva:** Gabapentin, Pregabalin; **TCA** – lav dose over kort tid • Amitriptylin • Nortriptylin • Doksepin; **muskelavslappende:** • Baklofen • Cyclobenzaprine; **migrenemidler:** Sumatriptan succinate; **narkotika/opiater:** kun hvis det foreligger meget sterke smerter – krever begrunnelse og dokumentasjon

3. Kognisjon og utmattelse: som ikke forsvinner ved hvile

Mulige patologiske typer/komponenter: **nevropati:** sensorisk informasjon tolkes av hjernen som utmattelse • **kognitiv utmattelse:** flere deler av hjernen enn normalt, er i bruk ved bearbeiding av hørselsinformasjon • for lavt hjernetrykk • **oppgirethetsutmattelse:** dårlig søvnkvalitet og kvantitet; **metabolsk utmattelse:** celler er ute av stand til å omdanne energi-substrater til en nyttig funksjon; **oksygentilførselsutmattelse:** utilstrekkelig forsyning av oksygen til hjerne og vev; **ortostatisk intoleranse:** manglende evne til å holde seg i oppreist stilling; **muskulutmattelse:** skapt av bevegelse; **strukturell utmattelse:** vektbærende støtte-strukturer svikter • binyreinsuffisiens • hypotyreoidisme • matintoleranse • feilernæring • insulinubalanse • stress • medisinerings • kjemisk hypersensitivitetssyndrom

Ikke-farmakologiske: energibudsjett/bank (EBB, s.26) • aktivitetsavpasning • søvn-håndtering • enkle, rolige omgivelser • forenkling av arbeidsoppgaver • hjelpemidler • avslapningsteknikker • hvilestillinger • noen pasienter tenker bedre når de sitter i halvt sittende stilling • logopedi kan hjelpe til med ordlettingsproblemer, bearbeiding av informasjon & hukommelse • lese det man kan & få ny kunnskap samt lære nye ferdigheter – etter evne

B12/Cyanokobalamin eller methylkobalamin: anekdotiske studier tyder på at noen pasienter med normale blodverdier får økt energinivå, kognisjon, mindre svakhet og bedre humør med megadoser B12 injeksjoner.

Farmakologiske: Sentralstimulerende legemidler mot utmattelse • Metylfenidat (for konsentrasjons vansker) • Modafinil • Armodafinil • Moclobemide. De fleste legemidlene har kortvarig effekt og forbedrer nødvendigvis ikke utholdenheten.

- a. **PENE** er de uttrykte, summative effektene og følgeeffektene av tallrike interaktive funksjonsforstyrrelser. Effekter: fysisk og mental energisvikt, svakhet, symptom-oppløstring og langvarig rekonvalesens

Mulige patologiske komponenter: • nevroimmunologisk energisvikt • nedsatt cerebralt oksygennivå & blodgjennomstrømning, minuttvolum & smerteterskel • svekket aerobisk metabolisme & oksygenforsyning til muskulatur • forhøyet sensorisk signalaktivitet til hjernen som oppfattes som utmattelse • immunaktivering

Behandling: Aktivitetsavpasning er det mest forebyggende (s. 27). En pulsklokke kan bidra til å holde kardiovaskulære responser under den anaerobiske terskelen. Behandle søvn, utmattelse og kognitive problemer.

- b. **Overbelastningsfenomener:** Overfølsomhet for mange typer sensoriske stimuli. Dette kan forårsake "krasj" – en midlertidig periode med immobilisering, fysisk og/eller kognitiv utmattethet.

Mulige patologiske komponenter: • overfølsomhet for & en overbelastning av sensoriske stimuli • fra mer enn én informasjonskilde • blandede modaliteter for innkommende stimuli – auditive og visuelle, fysiske og kognitive • fysisk eller mental anstrengelse • raske eller forvirrende omgivelser • hete/kulde

Ikke-farmakologiske: Behandle søvn, smerter, utmattelse og kognitive problemer.

Farmakologiske: Sensorisk overbelastningskrasj responderer noen ganger på forsiktig, lav dose benzodiazepiner: • Lorazepam • Alprazolam

Immunologiske og gastrointestinale

Intestinal dysbiose: Lekk tarmsyndrom, kvalme, dårlig fordøyelse, refluks, oppblåst mage, brekninger, abdominalsmerter

Mulige patologiske komponenter: • bakteriell ubalanse - forhøyede nivåer av D-syre-produserende bakterier i mage-/tarmkanalen • kronisk enteroviral infeksjon i magesekken • langsom tømning av magesekken

Ikke-farmakologiske: test for matintoleranser • gjør eliminasjonsforsøk for å identifisere hva som ikke tåles • tilpass dietten (se diett/ernæring, s. 26). Vanlig matoverfølsomhet: gluten, laktose, fruktose, melk, egg

Farmakologiske: Bekreft infeksjon. Henvis til spesialist. Se s. 28. Fjern patogener - #1

Energimetabolisme og energitransport

1. **Ortostatisk intoleranse (OI):** *sympatisk respons på nedsatt venøs fylling. Bekreft med vippetest.*

Mulige patologiske komponenter: • cerebral hypoperfusjon • dehydrering • nedsatt minuttvolum • for lavt antall sirkulerende røde blodceller • for lite plasmavolum • blodets evne til å transportere oksygen til hjernen er nedsatt • nedsatt venøs retur • nakkeproblemer • medisinerings • lavt ADH • sykdom i sentralnervesystemet

Ikke-farmakologiske: • liggende eller halvt sittende stilling • proprioceptive nakkeforstyrrelser – unngå strekking eller rask rotasjon • støttestrømper • reise seg langsomt opp mens man holder seg i noe • spise små måltider • sørge for god væskebalanse • legge bena høyt • å legge seg ned med en gang man føler seg svimmel, vil løse symptomer forårsaket av POTS og NMH • elektrolytter • **volumøkning:** • havsalt av god kvalitet med samtidig vanninntak

Farmakologiske: volumekspansjon: natriumklorid – vanlig saltvann i.v. Om behandling med salt hjelper innledningsvis, men deretter taper effekt, kan man vurdere Fludrokortison (følg med på kalium) • kan legge til en betablokker for å øke ventrikulær fylling og redusere postural takykardi eller palpitasjoner, f.eks. Atenolol • Pindolol; perifer alfaantagonist • midodrine

2. **Vannlatingsvansker:** økt vannlatingstrang, hyppig vannlating, nokturni. Utelukk infeksjon og henvis pasienten til urolog.
3. **Nevroendokrine:** Hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA) aksens: • Galantamin • Melatonin

Andre symptomer

1. **Endret humør:** Pasienten kan bli engstelig eller utvikle reaktiv depresjon på grunn av å måtte takle en dårlig forstått, kronisk sykdom og et sterkt redusert funksjonsnivå. La pasienten få vite at forskningen går fremover. Vurder selvmordsrisiko. Henvis dem med alvorlig depresjon til **støttende** rådgivning.

Ikke-farmakologiske: Støtt pasienten gjennom sorgprosessen som følger av tapt helse, livsstil, yrke, inntekt, etc. • lysterapi • massasje • oppløftende musikk eller aktiviteter • støttegrupper

Farmakologiske: SNRIs: Venlafaxine Duloxetine; MAOIs: moclobemide (lindrer utmattelse); • buprolon

2. **Gynekologiske:** Kvinnelige pasienter har en høyere frekvens av perimenstruelle symptomer enn normalt (kan vare i to uker) og mer alvorlige perimenopausale og postmenopausale symptomer.¹⁵³

Farmakologiske: perimenstruelt: lavdose progesteron kan være nyttig (brukes bare i 3-6 måneders sykluser (risiko for tromboembolisme); perimenopause/postmenopause: hormonerstatningsterapi (HRT) kan hjelpe noen og redusere risikoen for osteoporose (brukes over kort periode – risiko for bryst-, eggstokk eller livmorkreft)

Revurdering – regelmessige oppfølgninger

1. **Følg opp og revurder symptomintensiteten**, vurder forløpet, eventuelle bekymringer og løs problemer.
2. **Revidér prioritetslisten og justér behandlingsstrategiene** og handlingsplan ved behov.
3. **Kontrolltesting** kan begrenses til et fåtall nøkkelparametere, men betydningen av korrelasjonen mellom testfunn og klinisk bedring kan ikke overvurderes.
4. **Identifiser den totale sykdomsbyrden** ved å snakke med pasienten for å avgjøre hvor sterke symptomene er, dynamikken i interaksjonen innenfor klynge symptomer, de kumulative effektene og den totale innvirkningen på pasientens liv over et lengre tidsperspektiv. Alle aspekter ved pasientens liv må tas i betraktning – fysiske, yrkes- og utdanningsmessige, sosiale, personlige og emosjonelle.
5. **Undersøk nye symptomer** skikkelig fordi pasienter med ME kan få andre medisinske problemer. Anta ikke at alle nye symptomer er en del av ME-komplekset.

6. **Kurver/diagrammer etc.** Aktivitetslogger og skalaer er nyttige. *Internasjonal symptomskala* (under utvikling) vil bidra til å plassere pasienten innenfor gruppen, styre behandlingsprogrammet og overvåke effekten av dette.
7. **Koordinér omsorgen og henvis til andre helsetjenester:** spesialister, likemanns-grupper, gruppetilbud, etc.

Pediatriske behandlingsvurderinger

Rask behandling kan ofte redusere konsekvensene av ME. Følg opp barnets helse på løpende basis.

Håndteringen av tilstanden er den samme som for voksne. Stor forsiktighet må utvises ved forskrivning av enhver type medikasjon – bruk lav dose.

Involvering av familiemedlemmer er av avgjørende betydning. De overvåker barnets helse og er de primære omsorgsgiverne.

Tilleggsstøtte: Gi informasjon om relevante instanser, støttegrupper og andre ressurser.

Vurderinger relatert til barnets utdanning: *Det kan hende at legen (klinikeren) må ta viktige avgjørelser når det gjelder barnets utdanning. Vurdér ulike valg i samarbeid med foreldrene og barnet. Knytt kontakt med skolen når dette er nødvendig (betegnelsen 'barn' refererer til alle unge personer i skolealder). * Se brev til lærere, s. 44-46.*

Fastlege og spesialist må arbeide i partnerskap, men det er vanligvis fastlegen, etter rådgivning med familien, som forvalter barnets skolegang for å sikre at pågående medisinsk behandling ikke undergraves. Fastlegen er mer tilgjengelig for familien og kan ha en positiv innflytelse på barnets skolegang og velvære.

Markerte, kognitive forstyrrelser knyttet til konsentrasjon og treg informasjonsbearbeiding, kan gjøre læring svært utfordrende og utmattende. Om læreren snakker for fort, kan dette bli en barriere for læring. Vansker med informasjonsbearbeiding, sammen med nedsatt evne til å holde på informasjon, etter mye anstrengelse, resulterer ofte i en følelse av å mislykkes. Dette kan skape angst og føre til depresjon, eller sekundær skolefobi.

Minimal fysisk og mental anstrengelse resulterer ofte i tilbakefall som kan komme forsinket. Barnet har tapt omtrent 50 % eller mer av sitt aktivitetsnivå sammenliknet med nivået før sykdomsdebut, på grunn av patofysiologisk energisvikt.¹⁵⁴

Vurdér om pasienten er i stand til, og har evnen til, å dra nytte av utdanning på det aktuelle tidspunktet. Uheldigvis kan skolegangen som alle barn har rett til, forverre barnets medisinske tilstand. Generelt sett er det bedre å stoppe barnets skolegang til barnet er sterkere og helsen har stabilisert seg. Deretter kan barnet få hjemmeundervisning. Barn diagnostisert med ME kan ikke følge et fullt skoleprogram.

Skoletilpasning må gjøres på individuell basis med utgangspunkt i barnets helsestatus, evner og spesielle opplæringsbehov. Det kan da legges til rette for at barnet får den beste muligheten til å komme seg.

Andre vurderinger

Graviditet og oppfostring av barn krever at pasienter med ME foretar grundige vurderinger.

Viktige aspekter omfatter pasientens helse, hvordan skape sunne omgivelser for fosteret, om pasienten har tilstrekkelig energi til å stelle barnet frem til det blir voksent og om muligheter for langvarig hjelp til barneomsorg.

Risiko: ME er ikke arvelig, men forskning tyder på at barn kan arve en genetisk mottakelighet.

Medisinering: Utgjør medisinen en risiko for fosteret? • Kan medisinen gradvis fjernes før graviditeten? • Unngå DHEA.

Graviditet: Hyppige, små måltider med optimal ernæringsverdi er viktig • sørg for god væskebalanse • jern og kalsium tappes • folsyre anbefales • jodtilskudd kan være indisert • unngå stress • behov for ekstra hvile • noen pasienter kan føle seg bedre under graviditeten som følge av økt hormonproduksjon

Dieperioden: Brystmelk er best, men babyer kan vokse opp med melkeerstatning. Under amming, bør visse medisiner unngås. Ved amming kan melk pumpes ut slik at partneren kan fore med flaske dersom pasienten trenger hvile.

Oppfostring av baby og barn: Ansvar og gleden må deles av begge foreldre. Ta i mot hjelp som tilbys. *Graviditet og oppfostring av barn er fysisk og emosjonelt tappende, men også gledelig og givende. Beslutningen om å få barn må tas i fellesskap av pasienten og partneren. Den beslutningen må respekteres.*

Kirurgi: Før et kirurgisk inngrep, sørg for å gjøre kirurgen oppmerksom på viktige faktorer ved ME: Overfølsomhet for legemidler inkludert anestetika, lavt sirkulerende blodvolum, ortostatisk intoleranse, nevralt mediert hypotensjon, lavt intracellulært magnesium og kalium, rask tretthet, økt smerte- og utmattelsesnivå. Pasienten må være godt hydrert før et kirurgisk inngrep. Pasientene bruker lenger tid (enn normalt) for å komme seg og kan trenge lenger tid på sykehuset.

Vaksinasjon: Levende vaksiner anbefales generelt ikke på grunn av det svekkede immunsystemet, pluss risikoen for forverring av symptomer og utløsning av tilbakefall. Beslutninger om vaksinasjon må avgjøres av behandlende lege og pasienten i fellesskap. Hvis vaksinasjon velges, anbefales det at den gis av behandlende lege. Noen leger har funnet det nyttig å dele opp dosen i to til fire minidoser, og hver minidose gis med en måneds mellomrom for å sikre at det ikke oppstår noen forsinkede reaksjoner.

Blod- og vevsdonasjon: Røde Kors og de fleste land krever at donorer skal være friske. Derfor bør ikke pasienter med ME donere blod eller vev (organer). I tillegg tyder genetiske blodprøver og andre tester på at noen pasienter er bærere av infeksjøs agens i blodet. Dette kan potensielt utgjøre et alvorlig helseproblem.

Medisinsk dokumentasjon: Det kreves ofte at leger (og andre klinikere) må sørge for medisinsk dokumentasjon på symptomenes alvorlighetsgrad og pasientens funksjonsnivå. Kravene varierer fra land til land og ut fra ulike politiske føringer. Kontrollér hva som kreves av dokumentasjon i hvert enkelt tilfelle. Generelt sett kreves at følgende aspekter må dokumenteres:

Sykehistorien: Innhenting av sykehistorie og utredning bør gjøres av en lege som er godt kjent med IKK-kriteriene, unormale laboratorietester, objektive fysiologiske funn, symptomgrad, sykdommens varighet, respons på behandling, funksjonsnivå og total sykdomsbyrde.

Biomarkører & tester: Arbeidsbelastningstest, inkludert retesting påfølgende dag og opptak av EKG-registreringer, vil kunne bekrefte mange symptomer: PENE, redusert cerebralt oksygennivå, unormalt lang restitusjonsperiode, nedsatt kapasitet til kvitte seg med acidose. Det foreligger betydelig fall i maksimalt oksygenforbruk VO_2 , eller VO_2 ved anaerobisk terskel (AT); nedgang på 8 % eller mer på testdag 2, tyder på metabolsk funksjonsforstyrrelse. Billedundersøkelser av hjernen støtter opp om kognitive forstyrrelser. Henvis til patofysiologisk- og laboratorietesting for å avdekke objektive markører.

Skalaer, pasientdagbøker og spørreskjemaer fylles ut ved første legebesøk og deretter periodisk, noe som er nyttig.

Funksjonsbegrensninger: Gjør en vurdering av fysiske, kognitive og emosjonelle, funksjonelle begrensninger, effekter av uforutsigbarhet, dynamikken i symptomsvingninger, mangel på utholdenhet, nevrokognitive forstyrrelser, kronisitet og de kumulative effektene av kognitiv og fysisk utmattelse. Beskriv hvordan funksjonsmessige begrensninger rammer evnen til å klare ADL-aktiviteter (egenomsorg), instrumentelle ADL-aktiviteter (f.eks. husarbeid, handling), rehabiliteringsopplegg og yrkesaktiviteter.

Prognose er en klinisk vurdering. Det er ikke mulig å fastslå en sikker prognose på individnivå.

Generelt sett er det slik at jo mer alvorlig symptomer ved sykdomsstart, jo dårligere prognose.

Sørg for en medisinsk uttalelse om pasienten er klar for å returnere til yrkeslivet eller ikke.

Spennende forskning: Mer helhetlige tilnærminger og utvikling av ny forskningsteknologi fremmer forståelsen av kliniske korrelater. Det forventes at forskning som omfatter pasientutvalg basert på IKK-kriteriene, vil få frem, eller bekrefte, biopatologiske mekanismer og biomarkører som er spesifikke for ME. Medlemmene av den internasjonale konsensusgruppen ønsker å takke de mer en 50.000 pasientene de har diagnostisert og/eller behandlet – og for den innsikten de har fått fra dem, noe denne grunnboken et bygget på. Forfatterne håper at klinikere vil se på denne konsensus-grunnboken som en nyttig, brukervennlig ressurs, og at den vil bidra til mer klarhet og konsistens når det gjelder diagnose, diagnostikk og mer effektiv behandling verden over.

REFERANSER

1. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas DG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumbarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, et al. **Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria.** J Intern Med 2011; 270: 327-338. [PMID: 21777306]
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/pdf>
2. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. **A community-based study of chronic fatigue syndrome.** Arch Int Med 1999; 159: 2129-2137. [PMID: 10527290]
3. Lorusso L, Mikhaylova SV, et al. **Immunological aspects of chronic fatigue syndrome.** Autoimmun Rev 2009; 8: 287-91. [PMID: 18801465]
4. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. **The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome; a systematic review.** QJM 1997; 90: 223-233. [PMID: 9093600]
5. Meeus M, Nijs J, McGregor N, Meeusen R, et al. **Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: interactions between protein kinase R activity, RNase L cleavage and elastase activity, and their clinical relevance.** In Vivo 2008; 22: 115-21. [PMID:18396793]
6. Kaushik N, Fear D, Richards SC, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P, Harrison TJ, Wilkinson RJ, Tyrrell DA, Holgate ST, Kerr JR. **Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome.** J Clin Pathol 2005; 58: 826-832. [PMID: 16049284]
7. 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. [PMID: 18822143]
8. Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. **Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association.** Neuromolecular Med 2011; 13: 66-76. [PMID: 20941551]
9. Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A, et al. **Molecular study of receptor for advanced glycation end product gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome.** Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22: 745-54. [PMID: 19822091]
10. Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. **Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome.** Pharmacogenomics 2006; 7: 475-83. [PMID: 16610957]
11. 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]
12. Kerr JR, Petty R, Burke B, Gough J, Fear D, et al. **Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis.** J Infect Dis 2008; 197: 1171-84. [PMID: 18462164]
13. Kerr JR, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, et al. **Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes.** J Clin Pathol 2008; 61: 730-9. [PMID: 18057078]
14. Albright F, Light K, Light A, et al. **Evidence for a heritable predisposition of Chronic Fatigue Syndrome.** BMC Neurol 2011;11:62. [PMID: 21619629]
15. Sullivan PF, Evengrø B, et al. **Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample.** Psychol Med 2005; 35: 1327-36. [PMID: 16168155]
16. Hyde B. **The Clinical and Scientific Basis for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.** Nightingale Research Foundation; 1992 p. 172-86.
17. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, et al. **Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols.** J Chronic Fatigue Syndr 2003; 11: 7-115.

18. Carruthers BM, van de Sande MI. **Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines form Medical Practitioners. An Overview of the Canadian Consensus Document.** Carruthers & van de Sande 2005/6.
19. Stewart CC, Cookfair DL, Hovey KM, Wende KE, Bell DS, Warner CL. **Predictive immunophenotypes: Disease-related profile in chronic fatigue syndrome.** Cytometry B Clin Cytom 2003; 53: 26-33. [PMID: 12717688]
20. De Meirleir K, De Becker P, Campine I. **Blood transfusion and chronic fatigue syndrome.** Abstract. CFS Conference, Sydney, Australia, 1999.
21. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. **Illness from low levels of environmental chemical: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia.** Am J Med 1998; 105(3A): 74S-82S. [PMID: 9790486]
22. Fernández-Solà J, Lluís Padierna M, Norgué Xarau S, Munné Mas P. **Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposition.** Med Clin (Barc) 2005; 124: 451-3. [PMID: 15826581]
23. Goldberg B. **Chronic Fatigue, Fibromyalgia & Environmental Illness.** Future Medicine Publishing, Inc., Tiburon, CA, 1998; pp 190-211.
24. 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: 165-8. [PMID: 19828908]
25. Chia JK. **The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome.** J Clin Pathol 2005; 58: 1126-32. [PMID: 16254097]
26. Chia JK, Chia AY. **Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach.** J Clin Pathol 2008;61:43-48. [PMID: 17872383]
27. Zang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards SC, Main J, Enlander D, Honeybourne D, Ayres JG, Nutt DJ, Kerr JR. **Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis.** J Clin Pathol 2010; 63: 156-64. [PMID: 19955554]
28. Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, Peterson DL, et al. **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]
29. Chapenko S, Krumina A, Kozireva 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; 37 Suppl 1: S47-S51. [PMID: 17276369]
30. 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]
31. 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. [PMID: 12715326]
32. Chia JK, Chia LY. **Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome.** Clin Infect Dis 1999; 29:452-3. [PMID: 10476765]
33. Nicolson GL, Gan R, Haier 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]
34. Hickie I, & the Dubbo Infection Outcomes Study Group. **Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study.** BMJ 2006; 333 (7568): 575. [PMID: 16950834]
35. Broderick G, Fuite J, et al. **A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome.** Brain Behav Immun 2010; 24: 1209-17. [PMID: 20447453]
36. 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.** Am J Med 1998; 105(3A): 54S-58S. [PMID: 9790483]
37. De Lange F, Kalkman J, et al. **Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome.** Neuroimage 2005; 26: 777-81. [PMID: 15955487]
38. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. **Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction.** Int J Clin Exp Med 2009;2:1-16. [PMID: 19436827]
39. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. **Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise.** J Chronic Fatigue Syndr 2007; 14: 77-85.
40. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Lefever I, Huybrechts L, et al. **Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; an experimental study.** J Intern Med 2010; 268: 265-78. [PMID: 20412374]

41. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen 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 2012; 271: 64-81. [PMID: 21615807]
42. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, et al. **Exercise capacity in chronic fatigue syndrome.** Arch Intern Med 2000;160:3270-77. [PMID: 11088089]
43. Inbar O, Dlin R, Rotstein A, Whipp BJ. **Physiological responses to incremental exercise in patients with chronic fatigue syndrome.** Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 1463-70. [PMID: 11528333]
44. VanNess JM, Snell CF, et al. **Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing.** Med Sci Sports Exerc 2003;35:908-13. [PMID: 12783037]
45. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, Fattakhova G, Pairman J, Blamire AM, Trenell MI, Newton JL. **Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study.** Eur J Clin Invest 2012; 42: 186-94. [PMID: 21749371]
46. 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]
47. Goldstein JA. **Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis.** Binghampton, New York: Haworth Medical Press 1993; 19: 116.
48. Streeten DH. **Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome.** Am J Med Sci 2001;321:163-7. [PMID: 11269790]
49. Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R. **Blood volume and its relation to peak O2 consumption and physical activity in patients with chronic fatigue.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H66-71. [PMID: 11748048]
50. Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Brégeon F, Delliaux S. **Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise.** J Intern Med 2005; 257: 299-310. [PMID: 15715687]
51. Peckerman A, La Manca 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]
52. 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. [PMID: 18671793]
53. 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]
54. de Lange FP, Kalkman JS, et al. **Gray matter volume reduction in chronic fatigue syndrome.** NeuroImage 2005; 26: 777-781. [PMID: 15955487]
55. 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. [PMID: 20937116]
56. Boda WL, Natelson BH, Sisto SA, Tapp WN. **Gait abnormalities in chronic fatigue syndrome.** J Neurol Sci 1995; 131: 156-161. [PMID: 7595641]
57. Demitract MA, Crofford LJ. **Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.** Ann NY Acad Sci 1998; 840: 684-97. [PMID: 9629295]
58. White AT, Light AR, Hughen RW, et al. **Differences in metabolite-detecting, adrenergic, and immune gene expression after moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome, patients with multiple sclerosis, and healthy controls.** Psychosom Med 2012;74:46-54. [PMID: 22210239]
59. White AT, Light AR, Hughen RW, Bateman L, Martins TB, Hill HR, Light KC. **Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome.** Psychophysiol 2010; 47: 615-24. [PMID: 20230500]
60. 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]
61. 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. [PMID: 16610951]
62. Maes M, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. **Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS).** Med Sci Monit 2011; 17: SC11-5. [PMID: 21455120]
63. Suárez A, Guillamó E, Roig T, Blázquez A, Alegre J, Bermúdez J, Ventura JL, García-Quintana AM, Comella A, et al. **Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study.** J Womens Health (Larchmt) 2010; 19: 1073-7. [PMID: 20469961]

64. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, Teo K, Collins-Nakai R, Montague T. ***Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy.*** Chest 1992; 102: 1716-22. [PMID: 1446478]
65. 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: 2087801]
66. Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. ***Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome.*** Pain 2004; 109: 497-99. [PMID: 15157711]
67. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, de Schutter G, van Hoof E, De Meirleir K. ***Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction.*** Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 1647-54. [PMID: 16260962]
68. Chaudhuri A, Behan PO. ***In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome.*** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 71: 181-3. [PMID: 15253888]
69. Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. ***Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome.*** J Intern Med 2010; 267: 394-401. [PMID: 20433583]
70. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. ***Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome.*** J Womens Health (Larchmt) 2010; 19: 239-244. [PMID: 20095909]
71. La Manca JJ, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J, Cook S, Natelson BH. ***Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome.*** Am J Med 1998; 105: 59S-65S. [PMID: 9790484]
72. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R. ***Physiological responses during a submaximal cycle test in chronic fatigue syndrome.*** Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 1682-8. [PMID: 15595287]
73. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC, Deluca J, Natelson BH. ***Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory.*** Neuroimage 2005; 26: 513-24. [PMID: 15907308]
74. 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]
75. Chen R, Liang FX, Moriay J, et al. ***Chronic fatigue syndrome and the central nervous system.*** J Int Med Res 2008; 36: 867-74. [PMID: 18831878]
76. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mernone A, Chryssidis S, Scroop G, Del Fante P. ***A brain MRI study of chronic fatigue syndrome evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis.*** NMR Biomed 2011; 24: 1302-12. [PMID: 21560176]
77. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. ***Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls.*** Neuroimage 2007; 36: 108-22. [PMID: 17408973]
78. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. ***EEG source analysis of chronic fatigue syndrome.*** Psychiatry Res 2010; 181: 155-64. [PMID: 20006474]
79. Van Hoof E, De Becker P, Lapp C, et al. ***Defining the occurrence and influence of alpha-delta sleep in chronic fatigue syndrome.*** Am J Med Sci 2007; 333: 78-84. [PMID: 17301585]
80. 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.
81. Goldstein JA, Mena I, Jouanne E, Lesser I. ***The assessment of vascular abnormalities in late life chronic fatigue syndrome by brain SPECT: Comparison with late life major depressive disorder.*** J Chronic Fatigue Syndr 1995; 1: 55-79.
82. Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. ***NeuroSPECT finding in children with chronic fatigue syndrome.*** J Chronic Fatigue Syndr 1996; 3: 61-67.
83. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. ***Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome.*** QJM 1995; 88: 767-773. [PMID: 8542261]
84. Ichise M, Salit I, Abbey S, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, Freedman M. ***Assessment of regional cerebral perfusion by Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome.*** Nucl Med Commun 1992; 13: 767-772. [PMID: 1491843]
85. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. ***Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling.*** J Neurol Sci. 2011; 301: 9-11. [PMID: 21167506]
86. Lange G, Wang S, Deluca J, Natelson BH. ***Neuroimaging in chronic fatigue syndrome.*** Am J Med 1998; 105: 50S-53S. [PMID: 9790482]
87. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, Henry B, Wormsley SB, et al. ***A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpes virus type 6 infection.*** Ann Intern Med 1992; 116: 103-113. [PMID: 1309285]

88. Puri BK, Jakeman PM, Aqour M, Gunatilake KD, Fernando KA, et al. **Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study.** Br J Radiol 2012; 85: e270-3. [PMID: 22128128]
89. 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]
90. 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]
91. Saggini R, Pizzigallo E, Vecchiet J, Macellari V, Giacomozzi C. **Alterations of spatial-temporal parameters of gait in Chronic Fatigue Syndrome patients.** J Neurol Sci 1998; 154: 18-25. [PMID: 9543318]
92. Togo F, Natelson BH, Cherniack NS, FitzGibbons J, Garcon C, Rapoport DM. **Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia.** Arthritis Res Ther 2008; 10: R56. [PMID: 18474105]
93. Kishi A, Struzik ZR, Natelson BH, Togo F, Yamamoto Y. **Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 294: R1980-7. [PMID: 18417644]
94. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, Schepmoes AA, Clauss TR, Adkins JN, Camp DG, Holland BK, et al. **Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment lyme disease from chronic fatigue syndrome.** PLoS ONE 2011; 6: e17287. [PMID: 21383843]
95. Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. **Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome.** Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12: 52-5. [PMID: 15642984]
96. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith EL, et al. **Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (1)H MRS imaging study.** NMR Biomed 2009; 22: 251-8. [PMID: 18942064]
97. Chaudhuri A. Abstract presentation at the Royal Society of Medicine Meeting 2009.
98. 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]
99. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, Ashton KJ, Hardcastle SL, Keane J, et al. **Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.** J Transl Med 2012; 10: 88. [PMID: 22571715]
100. Landay AL, Jessop C, et al. **Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation.** Lancet 1991; 338: 707-12. [PMID: 1679864]
101. Cameron B, Hirschberg DL, et al. **Serum cytokine levels in post-infective fatigue syndrome.** Clin Infect Dis 2010; 50: 278-9. [PMID: 20034348]
102. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, et al. **Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome.** J Clin Microbiol 1990; 28: 1403-10. [PMID: 2166084]
103. Fletcher MA, Maher K, Patarca-Montero R, Klimas N. **Comparative analysis of lymphocytes in lymph nodes and peripheral blood of patients with chronic fatigue syndrome.** J Chronic Fatigue Syndr 2000; 7: 65-76.
104. Klimas NG, Koneru AO. **Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions.** Curr Rheumatol Rep 2007; 9: 482-7. [PMID: 18177602]
105. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, et al. **Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study.** PLoS One. 2011; 6: e26358. Epub 2011 Oct 19. [PMID: 22039471]
106. Bennett AL, Choa CC, Hu S, Buchwald D, Fagioli LR, Schur PH, Peterson PK, Komaroff AL. **Elevation of bioactive transforming growth factor-beta in serum from patients with chronic fatigue syndrome.** J Clin Immunol 1997; 17: 160-6. [PMID: 9083892]
107. Chapenko S, Krumina A, Logina I, Rasa S, Chistjakovs M, et al. **Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.** Adv Virol 2012;2012:205085. [PubMed: 22927850]
108. Roelant C, De Meirleir K. **Self-test monitoring of the Th1/Th2 balance in health and disease with special emphasis on chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis.** J Med Lab Diagnosis 2012; 3: 1-6.
109. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, Lewis S, Hurwitz B, Antoni M, Broderick G, Klimas NG. **Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer cell function and dipeptyl peptidase IV/CD26.** PLoS ONE 2010; 5: e10817. [PMID: 20520837]

110. Torres-Harding S, Sorenson M, Jason LA, Maher K, Fletcher MA. **Evidence for T-helper 2 shift and association with illness parameters in chronic fatigue syndrome (CFS).** Bull IACFS 2008; 16: 19-33. [PMID: 21234277]
111. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. **Decreased dehydroepiandrosterone sulphate but normal insulin-like growth factor in chronic fatigue syndrome (CFS): relevance for the inflammatory response in CFS.** Neuro Endocrinol Lett 2005; 26: 487-92. [PMID: 16264414]
112. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demettre E, Lebleu B. **A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome.** Am J Med 2000; 108: 99-105. [PMID: 11126321]
113. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CVT, 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]
114. Maes M, Twisk FN. **Why myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) may kill you: disorders in the inflammatory and oxidative and nitrosative stress (IO&NS) pathways may explain cardiovascular disorders in ME/CFS.** Neuro Endocrinol Lett 2009; 30: 667-93. [20038921]
115. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, Ashton KJ, Ramos SB, Keane J, Klimas NG, Marshall-Gradisnik SM. **Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue/Myalgic Encephalomyelitis.** J Transl Med 2011; 9: 81. [PMID: 21619669]
116. Broderick G, Katz BZ, Fernandes H, Fletcher MA, Klimas NG, Smith FA, O'Gorman MR, Vernon SD, Taylor R. **Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue.** J Transl Med 2012; 10: 191. [PMID: 22973830]
117. Sheedy JR, Wettenhall RE, Scanion D, Gooley PR, Lewis DP, McGregor N, Stapleton DI, Butt HL, De Meirleir KL. **Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome.** In Vivo 2009; 23: 621-8. [PMID: 19567398]
118. Pall ML. **Explaining "unexplained illnesses": Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitives, Fibromalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others.** Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.
119. Pall ML, Satterlee JD. **Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others.** Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.
120. Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL, et al. **Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome.** Eur J Clin Invest 2010; 40: 608-15. [PMID: 20497461]
121. 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]
122. Pieczenik SR, Neustadt J. **Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease.** Exp Mol Pathol 2007; 83: 84-92. [PMID: 17239370]
123. Behan WM, More IA, Behan PO. **Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome.** Acta Neuropathol 1991; 83: 61-5. [PMID: 1792865]
124. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. **Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction.** Int J Clin Exp Med 2009; 2: 1-16. [PMID: 19436827]
125. Kurup RK, Kurup PA. **Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis.** Int J Neurosci 2003;133:683-701. [PMID: 12745627]
126. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. **Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).** Int J Clin Exp Med 2012; 5: 208-20. [PMID: 22837795]
127. 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. [PMID: 20676841]
128. Richards RS, Wang L, Jelinck H. **Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome.** Arch Med Res 2007; 38: 94-8. [PMID: 17174731]
129. 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]
130. 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]
131. Pall ML. **Elevated sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome.** Med Hypotheses 2000; 54: 115-25. [PMID: 10790736]
132. 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]

133. Spence VA, Khan F, Kennedy G, Abbot NC, Belch JJ. **Acetylcholine mediated vasodilation in the microcirculation or patients with chronic fatigue syndrome.** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70: 403-7. [PMID: 15041034]
134. Spence VA, Kennedy G, Belch JJ, Hill A, Khan F. **Low-grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome.** Clin Sci (Lond) 2008; 114: 561-6. [PMID: 18031285]
135. 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]
136. Miwa K, Fujita M. **Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome.** Clin Cardiol 2008; 31: 328-33. [PMID: 18636530]
137. 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]
138. 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]
139. Miwa K, Fujita M. **Small heart with low cardiac output for orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome.** Clin Cardio 2011; 34: 782-6. [PMID: 22120591]
140. 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]
141. Rowe KS, Rowe KJ. **Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome.** In N.N. Singh, T.H. Ollendick & A.N Singh (Eds.) Intern Perspect Child Adolesc Men Health. Elsevier Science Ltd: Oxford. 2002; 2: 395-421.
142. Wyller VB, Godang K, M.rkrid L, Saul JP, Thaulow E, Wall.e L. **Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: relation to clinical symptoms.** Pediatrics 2007; 120: e129-37. [PMID: 17606539]
143. 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: 234-240. [PMID: 11555128]
144. Vernon S. **Symptom Survey Responses Indicate Cardinal Symptoms of CFS.**
<http://www.cfids.org/cfidslink/2009/090202.asp>
145. Jason LA, Helgersen 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]
146. 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: 183-189. [PMID: 12027245]
147. Dowsett EG, Goudsmit EM, Macintyre A, Shepherd C. **London criteria for Myalgic Encephalomyelitis. In: Report from the National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME).** Westcare 1994; pp96-98.
148. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. **Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population.** Med J Australia 1990; 153: 522-528. [PMID: 2233474]
149. Goudsmit E, Shepherd C, Dancey CP, Howes S. **ME, Chronic Fatigue Syndrome or a distinct clinical entity?** Health Psychol Update 2009;18:26-31.
150. Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgersen J. **Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome.** J Chronic Fatigue Syndr 2004; 12: 37-52.
151. Vasey C. **The acid-alkaline diet for optimum health.** Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 1999.
152. Werbach MR. **Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome.** Altern Med Rev 2000; 5: 93-108. [PMID: 10767667]
153. Wilbur J, Shaver J, Kogan J, Buntin M, Wang E. **Menopausal transition symptoms in midlife women living with fibromyalgia and chronic fatigue.** Health Care Women Int 2006; 27: 600-14. [PMID: 16844673]
154. Colby J. **The GPs good practice guide to education for children with ME.** <http://www.tymestrust.org>

Vedlegg 1: Myalgisk encefalomyelitt: Internasjonale konsensuskriterier (IKK) – Kortversjon For voksne, barn og ungdom • klinisk og forskningsmessig	
Obligatorisk	Anstrengelsesutløst nevroimmunologisk energisvikt (A)
3	Nevrologisk: 1 symptom fra 3 symptomkategorier (B)
3	Immunologisk/gastrointestinalt/urogenitalt: 1 symptom fra 3 symptomkategorier (C)
1	Energimetabolisme/energitransport: 1 symptom (D)
A: Anstrengelsesutløst nevroimmunologisk energisvikt (PENE) Obligatorisk Karakteristika er: 1. Betydelig, rask fysisk og/eller kognitiv tretthet som respons på anstrengelse, som kan være av minimal art, slik som aktiviteter i dagliglivet eller enkle mentale oppgaver, kan være invalidiserende og forårsake tilbakefall. 2. Anstrengelsesutløst symptomforverring: anstrengelsesutløst energisvikt kan oppstå umiddelbart etter aktivitet eller forsinket med timer eller dager. 3. Langvarig restitusjonsperiode, vanligvis 24 timer eller mer. Et tilbakefall kan vare dager, uker eller lenger. 4. Lav terskel for fysisk og mental tretthet (mangel på utholdenhet) resulterer i en betydelig reduksjon (omtrent 50 %) i aktivitetsnivå sammenliknet med aktivitetsnivået før sykdomsdebut.	
B: Nevrologiske forstyrrelser: Minst ett symptom fra tre av følgende fire kategorier 1. Nevrokognitive forstyrrelser • Vansker med å bearbeide informasjon: <i>treg tankegang, nedsatt konsentrasjon: treg tale</i> • Tap av korttidsminne: <i>dårlig arbeidsminne & å huske hva man ønsker å si, etc.</i> 2. Smerter • Hodesmerter: <i>kroniske, generaliserte hodesmerter som er assosiert med muskelspenning, migræne</i> • Betydelige muskelsmerter, muskel-/seneforbindelsen, ledd, abdomen eller bryst: <i>hyperalgesi</i> 3. Søvnforstyrrelser • Forstyrret søvnrytme: <i>hypersomni, snudd døgnrytme, hyppige oppvåkninger, livlige drømmer</i> • Ikke forfriskende søvn: <i>våkner ikke uthvilt uansett søvnvarighet, søvnighet på dagtid</i> 4. Nevrosensoriske, persepsjons og motoriske forstyrrelser • Nevrosensorisk hypersensitivitet, <i>manglende evne til å fokusere synet, svekket dybdesyn</i> • Motorisk: <i>muskelsvakhet, dårlig koordinasjon, føler seg ustø på bena, ataksi</i>	
C. Immunologiske, gastrointestinale & urogenitale forstyrrelser Minst ett symptom av tre av følgende fem symptomkategorier 1. Influensalignende symptomer kan være residiverende eller kroniske, og typisk bli aktivert eller forverres av anstrengelse 2. Mottagelig for virusinfeksjoner med påfølgende langvarige restitusjonsperioder 3. Gastrointestinale symptomer: <i>kvalme, oppblåst mage, irritabel tarmsyndrom</i> 4. Urogenitalt: <i>økt vannlatingstrang eller hyppighet, nokturni</i> 5. Overfølsomhet for matvarer, legemidler, lukter eller kjemikalier: <i>mat, kjemikalier, lukter, medisiner, alkohol</i>	
D. Forstyrrelser i energiproduksjon/energitransport: Minst ett symptom 1. Kardiovaskulært: <i>ortostatisk intoleranse, palpitasjoner med/uten arytmier, svimmelhet</i> 2. Respiratorisk: <i>Lufthunger, anstrengt respirasjon, slitenhet i muskulaturen i brystveggen</i> 3. Tap av termostatisk stabilitet: <i>markerte døgnsvingninger, svetteepisoder, kalde ekstremiteter</i> 4. Intoleranse for hete og kulde	

Klassifisering: ___ **Myalgisk encefalomyelitt**

___ **Atypisk myalgisk encefalomyelitt:** Tilfredsstiller kriteriene for PENE, men har to eller færre enn det som kreves av symptomer. Smerter eller søvnforstyrrelser kan mangle i sjeldne tilfeller.

Differensialdiagnoser: Ved behov, på individuell basis, utelukk andre sykdommer som trolig kan likne på den utbredte, komplekse, symptompatofysiologien som definerer ME. F.eks. **Infeksiøse tilstander:** TB, AIDS, Lyme-sykdommen, kronisk hepatitt, infeksjon i endokrine kjertler;

Nevrologiske: MS, myasthenia gravis, B12; **Autoimmune tilstander:** polymyositt & polymyalgia rheumatica, revmatoid artritt; **Endokrine:** Addisons, hypo- og hypertyreoiditt, Cushings syndrom;

Kreft, anemier: jernmangel, B12 (megaloblastisk); **Diabetes mellitus; forgiftninger**

Eksklusjonstilstander: primære psykiatriske tilstander, somatoform lidelse, stoffmisbruk, primær pediatrisk skolefobi.

Komorbide tilstander: Myofascialt smertesyndrom, temporomandibulært smertesyndrom, interstitiell cystitt, Raynauds fenomen, mitralklaffprolaps, irritabel tarmsyndrom, Hashimotos tyreoiditt, siccasyndrom, reaktiv depresjon, allergier, kjemisk hypersensitivitetssyndrom, etc. Fibromyalgi anses som et overlappende syndrom. Irritabel tarmsyndrom og migrene kan være til stede før ME, og senere bli forbundet med det.

Vedlegg 2: Søvn- og smerteprofil

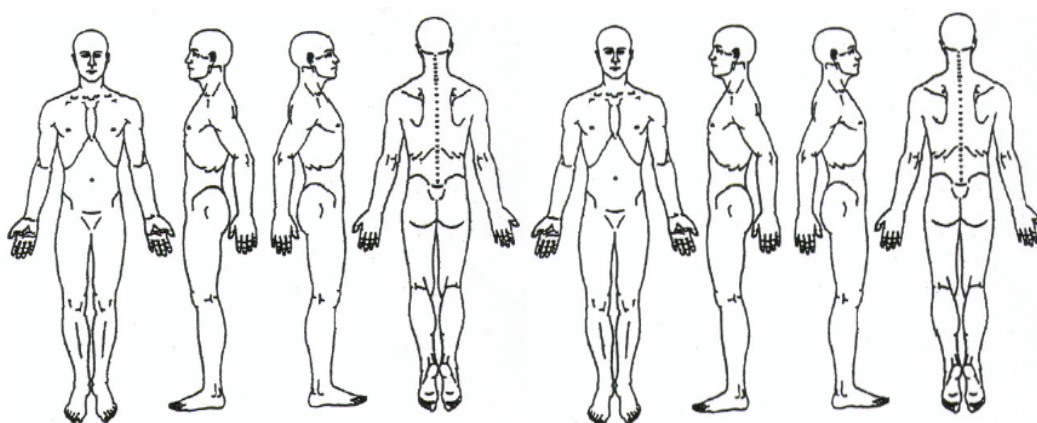
Navn:		Dato: til											
Dato	Energi % morgen	Smerter 0-10	Puls	BT	Aktivitet / faktorer	Energi dag ↑ ↓	Smerter ↑ ↓	Kropp temp	Min. før søvn	Sovet timer	Våken # av min	Dybde 1-5	Opp- frisket 0-10
Man													
Tir													
Ons													
Tor													
Fre													
Lør													
Søn													
Man													
Tir													
Ons													
Tor													
Fre													
Lør													
Søn													

Visuell analog smerteskala (Smerte VAS): Angi smertegraden du har hatt de siste 48 timer ved å sette en skråstrek (/) på skalaen nedenfor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ingen smerter											Uutholdelige sterke smerter	

**Smertediagram
for hele kroppen**

Verkende: ===== Brennende: xxxxx Hoggende: ///// Prikking og stikking: ooooo
Leddsmerter: ●●●● Andre typer smerte: pppp Beskriv:



Smerter på dag 1

Smerter på dag 2

Visuelle kurver over energinivå og smerter								Blå linje: energi			Rød linje: smerter			
	Man.	Tir.	Ons.	Tor.	Fre.	Lør.	Søn.	Man.	Tir.	Ons.	Tor.	Fre.	Lør.	Søn.
100%														
90%														
80%														
70%														
60%														
50%														
40%														
30%														
20%														
10%														

Brev til pedagoger & institusjoner når det gjelder unge mennesker med myalgisk encefalomyelitt (ME)

Lærere kan bli forvirret av de mange symptomene og graden av invaliditet hos elever som har ME. En studie av skolefravær hos elever ved 1.098 skoler, tyder på at 51 % av fraværet skyldtes ME (Dowsett & Colby, 1997). En langtidsstudie viste gjennomsnittlig tapt skolegang på 1,8 år pr. elev med ME (barnelege N. Speight). Forhåpentligvis vil dette brevet øke forståelsen for ME og hvilke konsekvenser det har for skolegangen. Pedagoger kan støtte disse unge menneskene, tilpasse utdanningsopplegget for dem og utgjøre en positiv forskjell i deres skjøre liv.

my = muskel
algisk = smerter
encefalo = hjerne
mye = ryggmargen
itt = inflammasjon

ME rammer alle aldersgrupper, inkludert unge barn, alle etniske raser og sosioøkonomiske grupper. Det finnes i dag ingen helbredende behandling. Prognosen for den enkelte kan ikke fastslås med sikkerhet.

ME: WHO ICD G93.3
nevrologisk sykdom

Myalgisk encefalomyelitt (ME) er en alvorlig, kompleks nevrologisk sykdom som rammer alle kroppssystemer. Den innledende infeksjonen kan skade hjernen og forårsake alvorlige forstyrrelser i nerve- og immunsystemet, svekket energiproduksjonen i celler, samt hjerte- og blodsirkulasjon. ME er mer invalidiserende enn de fleste andre sykdommer. Symptomintensiteten og symptomhierarkiet hos barn kan svinge raskt og synes å være uberegnelige.

Hovedkjennetegn: Kroppen er ikke i stand til å produsere tilstrekkelig energi i forhold til det som etterspørres, noe som kan sammenlignes med en varmeovn der signallampen lyser rødt, men som ikke kan skrus ytterligere opp for å dekke etterspørselen etter energi (varme).

De kan ikke produsere den energien de trenger. Enkle aktiviteter er utmattende.

- **Nevroimmunologisk utmattelse:** Fysisk eller mental anstrengelse, som kan være minimal, f. eks. slik som dagliglivets aktiviteter (ADL), forårsaker rask energisvikt og forverring av symptomer.
- **Anstrengelsesutløst utmattelse og oppblomstring av andre symptomer** kan komme umiddelbart eller forsinket med timer eller dager.
- **Restitusjonsperioden er lang,** kan ta 24 timer eller flere dager. Et tilbakefall kan vare dager, uker eller mye lenger.
- **Mangel på fysisk eller mental utholdenhet** resulterer i en vesentlig reduksjon i energi- og aktivitetsnivå i forhold til før sykdommen oppstod.

Kognitive vansker og forstyrrelser i sentralnervesystemet: Barn kan ha:

- **Vansker med å bearbeide informasjon:** treg tankegang og tale, dårlig konsentrasjon, forvirring, desorientering, vansker med å ta beslutninger, problemer med å absorbere informasjon, dysleksi som kommer til syne ved utmattethet, vansker med å sekvensere ord og tall, kan ikke jobbe med flere ting samtidig (nedsatt simultankapasitet).
- **Tap av korttidsminne:** vanskelig å huske hva man ønsker å si, hva man sa, hente frem ord, huske informasjon, dårlig arbeidsminne.
- **Hodesmerter:** sterke og kroniske hodesmerter er ofte invalidiserende; migræne kan ledsages av raskt fall i kroppstemperatur, risting, alvorlig svakhet, brekninger.
- **Smerter:** muskler, ledd, bryst, magen, etc. Smerter kan være utbredt og raskt svinge i intensitet samt vandre rundt.
- **Søvnforstyrrelser:** I akutfasen sover pasientene vanligvis unormalt lenge, noen ganger ekstremt, og de kan ikke holde seg våkne. Dette fører ofte til snudd døgnrytme – innsovningsvansker eller soving mesteparten av dagen. Når pasientene krasjer (immobiliserende utmattethet), går de inn i en tilstand der de ikke klarer å holde seg våkne. Uansett hvor lenge de sover, våkner de med en følelse av å være både fysisk og mentalt trette.

Beskjeder mellom hjernen og andre kroppssystemer blir feilkommunisert og feiltolket.

- **Motoriske forstyrrelser:** muskelsvakhet, rykninger, stikking og prikking, dårlig balanse, dårlig koordinasjon og finmotorikk, kan virke klønete, hypermobile ledd
- **Sensoriske-/persepsjonsforstyrrelser:** manglende evne til å fokusere synet, overfølsomhet for lys, lyd, vibrasjon, lukter (inkludert parfymer & maling), smak, enkelte matvarer, kjemikalier, medisiner; dårlig dybdeoppfattelse (dybdesyn).

Andre fremtredende symptomer

- **Immunologiske:** influensalignende symptomer som ofte vender tilbake eller aktiveres ved anstrengelse
- **Fordøyelses-/mage-/tarmforstyrrelser,** økt vannlatings-trang eller hyppig vannlating
- **Hjerte/blodsirkulasjon:** manglende evne til å tåle oppreist stilling, ørhet/svimmelhet, perioder med svært rask puls
- **Kroppstemperatur:** svinger, kalde hender og føtter, perioder med feberfølelse uten feber, skjelvinger

ME er som å ha influensa hver dag. Symptomer forverres av mental og fysisk anstrengelse.

Sekundære symptomer

- **Humør:** Når unge mennesker forsøker å mestre denne komplekse, dårlig forståtte sykdommen, som kan være svært invalidiserende, har de ofte humørsvingninger og kan bli redde og lei seg. Kortvarig hyperaktivitet etterfølges av overveldende utmattelse. De unge kan bli irritable, eller synes å fremstå som late, når de er utmattede.
- **Sekundær skolefobi** kan utvikles som følge av mobbing og lærevansker. Barn med ME tilbringer mesteparten av tiden utenfor skolen til å hvile, mens barn med primær skolefobi deltar i sosialt liv og aktiviteter.

Legen kan måtte stoppe barnets skolegang til barnet er sterkere og helsen har stabilisert seg.

Opplæringsvurderinger og anbefalinger: Det må sikres at barnet får den skolegangen han/hun har krav på. Den unormale fysiologien ved ME må bli respektert og gjenspeiles i alle opplæringsprogrammer.

Det er nyttig for lærere å treffe foreldrene og eleven så snart eleven har fått ME-diagnosen, og ved starten på hvert skoleår, dersom barnet går på skolen. Etabler kontakt med barnets lege når dette er hensiktsmessig.

Skoletilpasning bør gjøres ut fra den enkeltes behov i forhold til pasientens helsestatus, evner og spesielle opplæringsbehov – slik at det på beste måte kan tilrettelegges for bedring av barnets helse.

1. **Typer utdanning** som kan vurderes, omfatter hjemmeundervisning, privatlærer, nettbasert og virtuell læring, korrespondansekurs, delvis skolegang eller kombinasjoner av ulike typer.
 2. **Hvor læringsmiljøet skal være: "Hvilke omgivelser gir den beste muligheten for at dette barnet kan lære og få seg utdanning?"** Tidligere har det vært lagt for mye vekt på at barnet skal returnere til skolen så fort som mulig. Denne strategien har feilet fordi det "raske" skolemiljøet er for krevende, selv på deltidsbasis, og i mange tilfeller har dette ført til at barnets skjøre helse har kommet inn i en nedadgående spiral.
- **Energieffektiv utdanning:** hjemmeundervisning blir det foretrukne valg, fordi dette fører til den mest effektive bruken av barnets begrensede energi, i rolige omgivelser uten distraksjoner, noe som fremmer bedringsprosessen. Det er lettere å prioritere og strømlinjeforme skolearbeidet i en hjemmesituasjon. Ikke bare blir det mulig å få til aktivitetsavpasning og nødvendige hvileperioder, men måten opplæringen gis på kan tilpasses det enkelte barn. Dette sikrer at barnet forstår informasjonen på hvert trinn og mye av stresset fjernes. Ideelt sett bør en lærer eller privatlærer være del av opplæringsprogrammet. Nettbasert undervisning, med bruk av Skype eller likende programmer, kan være nyttig.
 - **Skolemiljøet:** • vanligvis svært travelt • raskt tempo • stimuli fra mange kilder • flere ting kan foregå samtidig • krever sosial samhandling • sensorisk overbelastning – sterkt lys, støy, lukter, etc. Den fysiske, sensoriske og emosjonelle overbelastningen kan forårsake utmattelse, symptomoppblomstring, angst, depresjon og tilbakefall.
 - **Delvis skolegang:** Er barnet sterkt nok? Forverres symptomene av skolegangen?
 - **Kombinasjon av deltidsskolegang og hjemmeundervisning** kan vurderes ved lette tilfeller.

- **Sosial kontakt** kommer sekundært til barnets helse og utdanning. Besøk på skolen kan være nyttig når barnet er i stand til det.

3. Læreplanen må tilpasses, skolearbeidet strømlinjeformes og innleveringer begrenses til minimum.

- **Priorité**r det som er viktig og fokusér på begreper.
- **Start opplæringen på et nivå som vil sikre suksess.** Korte intervaller på daglig basis er bedre enn lange intervaller, som kan forårsake utmattelse. Etter hvilen i sommerferien overvurderer barn ofte det de er i stand til å klare på skolen.
- **Eksamener:** Fokusér på eksamener som er nødvendig for å komme inn på neste skoletrinn. Pasienter kan ha behov for å skrive eksamensoppgaven hjemme under oppsyn av en eksamensvakt. Markerte kognitive forstyrrelser bør gi rett til minimum 25 % økning i tildelt eksamenstid, slik at det reflekterer den arbeidskvaliteten som pasienten er kapabel til.

Med tålmodighet, forståelse og støtte, kan lærere hjelpe disse barna med å få den utdannelsen de ønsker seg.

Med vennlig hilsen

den internasjonale konsensusgruppen for myalgisk encefalomyelitt (gruppen består av leger, forskere og en pedagog som representerer 12 land).

Referanser og nyttige ressurser

TEACH-ME: nettbasert både på engelsk og fransk:

http://www.mefmaction.com/index.php?option=com_content&view=article&id=288&Itemid=356

Tymes Trust: mest omfattende informasjon om utdanning av unger mennesker med ME:

<http://www.tymestrust.org>

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*, 2011;270(4):327-38.

Tilgang på skolepass for funksjonshemmede elever: Eleven kan, ved fremvisning av skolepass, få tillatelse til enkle tilpasninger som det på forhånd er inngått avtale mellom læreren og eleven om. Dette kan være ulike tiltak som tillatelse til å spise en matbit i timen for å få krefter, bruke solbriller pga. overfølsomhet for lys, slippe å stå i kø og få gå på toalettet uten diskusjon eller forstyrrelser i klassen.

Myalgisk Encefalomyelitt

**Internasjonal tilgang til
utdanning**

SKOLEPASS

Foto

Studentens navn

**har tillatelse til å bruke handikap-
fasiliteter og rett til annen assistanse**

Lærerens navn

Rektors navn

**Godkjent av:
ME Internasjonalt konsensuspanel**

(Legeerklæring er nødvendig)

Carlo-Stella, Nicoletta, PhD, lege; *kliniker og forsker: immunologi, immungenetikk ved ME*

Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia

Privatpraksis i primærhelsetjenesten med fokus på ME, Pavia, Italia

Chia, John, lege; *kliniker og forsker; indremedisin – infeksjonssykdommer, immunpatogenese*

Klinisk universitetslektor: Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA

Darragh, Austin, lege; *kliniker og forsker: endokrinologi*

University of Limerick, Limerick, Irland

Gerken, Anne, MB, *klinisk mikrobiolog*

Pensjonert spesialist i mikrobiologi med mange års erfaring med ME-arbeid
Suffolk, England

Jo, Daehyun, lege, PhD; *kliniker og forsker; smerter og anesthesiologi*

Direktør: Pain Clinic; Konyang University Hospital, Daejeon

Professor: Department of Anesthesiology and Pain Medicine Konyang University, Daejeon, Korea

Lewis, Don, lege; kliniker: *primærhelsetjenesten med fokus på ME*

Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia

Light, Alan R, PhD; *forsker, fysiologi, nevrovitenskap, medisinsk neurobiologi og neuroanatomi, mekanismer ved smerter & utmattelse*

Professor: Anesthesiology and Neurobiology and Anatomy; Molecular and Cellular Neuroscience, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA

Light; Kathleen C, PhD; *forsker: atferdsmedisin – fysiologisk dysregulering ved kroniske smerte- og utmattelsestilstander, atferdsfaktorer ved kardiovaskulær sykdom, helsegevinst ved familiestøtte, minoritets- og kvinnehelse*

Professor: Anesthesiology and Psychology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA

Marshall-Gradisnik, Sonya, PhD; *forsker: immunologi – naturlig drepeceller, vasoaktiv neuropeptiddysfunksjon og reseptorekspresjon, T-celle regulatorisk dysfunksjon*

Professor: School of Medical Sciences, Griffith Health Institute, Griffith University, Southport, Australia

McLaren-Howard, John, Dsc; *klinisk biokjemi, ernæringsbiokjemi, biokjemiske trekk ved ME, mitrokondiedysfunksjon, vaskulær sykdom & intestinal dysbiose*

Medlem av: American College of Nutrition

Direktør: Acumen Medical Limited, Tiverton, Devon, England

Mena, Ismael, lege; **nukleærmedisin**

Direktør: Imagenologia Funcional Cerebral, Department of Medicina Nuclear, Clinica las Condes, Santiago, Chile

Professor emeritus: Radiological Sciences, UCLA School of Medicine, California, USA

Doctor Honoris Causa: University d' Auvergne, Frankrike

Miwa, Kunihisa, PhD, lege; **kliniker og forsker: indremedisin: kardiologi, kardiiovaskulær fysiologi**

Direktør: Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan

Murovska, Modra, PhD, lege; **forsker: virologi, medisinsk mikrobiologi, molekylærbiologi**

Direktør: A. Kirichenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia

Førsteamanuensis: Riga Stradins University, Riga, Latvia

Stevens, Staci, MA (treningsfysiolog); **treningsfysiologi**

Direktør: Workwell Foundation, Ripon, California, USA

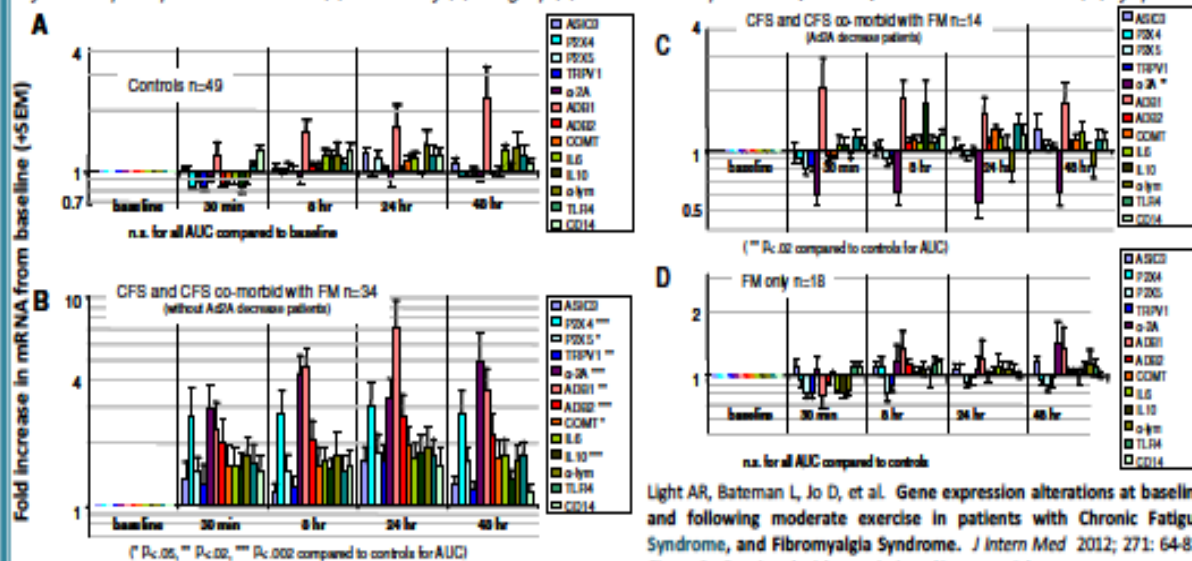
Interessekonflikter

Dr. McLaren-Howard har oppgitt å ha interesser i firmaet Acumen Medical Ltd., England.

Alle andre medlemmer i konsensusgruppen oppgir at de ikke har noen interessekonflikter.

Konsensuskoordinator: Marjorie van de Sande

Post-exertional mRNA receptor expression: Patients ME, & ME with co-morbid fibromyalgia (B) had significantly elevated sensory, adrenergic & immune system receptor expression than controls (A) and FM only (D). Subgroup (C) had decreased Alpha 2A receptors & reported orthostatic intolerance (OI) symptoms.



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. *J Intern Med* 2012; 271: 64-81. Figure 3 - Reprinted with permission. (See page 3.)

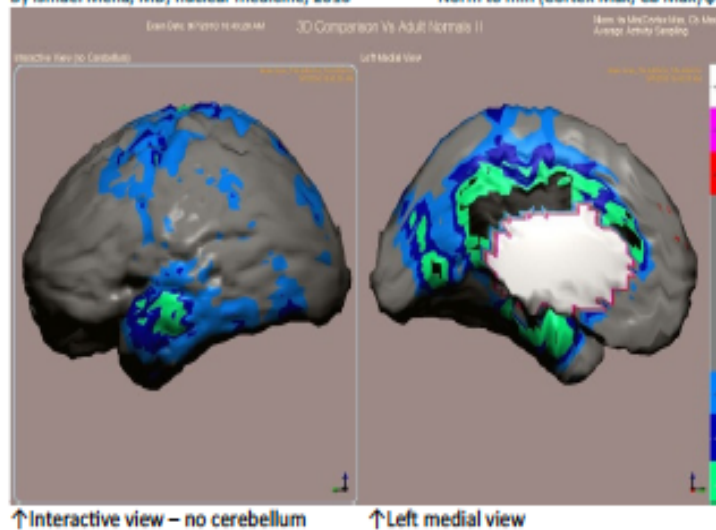
Extensive areas of hypoperfusion are characteristic of ME.

3D Comparison VS Adult Norms II – Avg. activity sampling

(See page 4.)

By Ismael Mena, MD, nuclear medicine, 2010

Norm to min (Cortex Max, Cb Max) ↓



The International Consensus Primer (ICP) on Myalgic Encephalomyelitis (ME) is an excellent concise update from the leading authorities around the world. So much has changed in this field that it is hard to keep up with all the new information. This easy to read manual provides guidance on how to carefully assess and diagnose patients who have ME. It discusses the latest treatment recommendations. I urge all health care workers and medical students to read this ICP to become updated on this complex disease.

Dr. Lisa Beecham, MBBS, FRACGP
Gold Coast, Australia

International Consensus Criteria

The European Society for ME (ESME) recommends that:

- Researchers use the ICC exclusively and call the disease ME in all written documents about their research.
- Government agencies/foundations give research grants to scientists using the ICC.
- Government agencies/institutions officially adopt the ICC and post them on official websites.
- Doctors use the ICC to diagnose patients and write only ME G93.3 in patient journals or in all written documents about these patients.
- Advocates/patient associations speak with one voice by agreeing to call the disease ME.

(The ESME was created as a Think Tank for scientific researchers.)